

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTE DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2019

THÈSE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**La gastrectomie totale prophylactique
chez les patients porteurs de mutation CDH1 :
Résultats d'une étude rétrospective multicentrique**

Présentée et soutenue publiquement le 27 septembre 2019 à 18h
Au Pôle Formation
Par Capucine BRES

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Guillaume PIESSEN

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Mehdi KAROUI

Madame le Docteur Florence RENAUD

Madame le Docteur Sophie LEJEUNE

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Thibault VORON

AVERTISSEMENT

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
PATIENTS ET METHODE	3
Patients	3
Analyses statistiques	5
RESULTATS	6
Population de l'étude	6
Explorations endoscopiques	9
Intérêt de la chromo-endoscopie	9
Gastrectomie totale prophylactique	11
Patients non opérés	16
Cas index	17
DISCUSSION	18
REFERENCES	27

LISTE DES ABREVIATIONS

GP : Gastrectomie totale Prophylactique

ADCI : Adénocarcinome gastrique à Cellules Isolées

CG : Cancer Gastrique

CGDH : Cancer Gastrique Diffus Hériditaire

FREGAT : réseau FRançais de Recherche sur le cancer oEso-GAsTrique

IMC : Indice de Masse Corporelle

ASA : American Society of Anesthesiologists

TNM : Tumor Node Metastasis

UICC : Union for International Cancer Control

AJCC: American Joint Committee on Cancer

**La gastrectomie totale prophylactique
chez les patients porteurs de mutation CDH1 :
Résultats d'une étude rétrospective multicentrique**

Résumé

Contexte :

La prise en charge des patients porteurs de mutation CDH1 est controversée avec peu de données disponibles. La gastrectomie totale prophylactique (GP) est la stratégie la plus efficace pour réduire le risque d'adénocarcinome gastrique à cellules isolées (ADCI) mais est accompagnée d'une morbidité postopératoire lourde avec des conséquences fonctionnelles importantes. La surveillance endoscopique peut s'avérer insuffisante pour détecter les ADCI à un stade précoce. Le but de ce travail multicentrique était de décrire la stratégie proposée aux patients porteurs de la mutation CDH1 ainsi que les suites de la GP.

Méthode :

Une étude rétrospective a été réalisée parmi 78 patients porteurs d'une mutation CDH1, suivi dans dix services de chirurgie digestive.

Résultats :

Sur 59 patients opérés d'une GP, 12 (20.3%) ont eu des complications sévères, sans décès observé. Quarante-trois patients ont eu une endoscopie préopératoire avec des biopsies systématiques. Cinq (11.6%) d'entre eux avaient des biopsies positives. L'utilisation de la chromo-endoscopie permettait d'orienter les biopsies réalisées (37,5% de biopsies positives vs. 12,5% sans chromo-endoscopie), mais avec une sensibilité faible. Ainsi, on retrouvait un ADCI sur pièce chez 32 patients (55.2%) dont 19 avaient eu des biopsies négatives en préopératoire. Après GP, la perte de poids moyenne était de 15%, stable après les six premiers mois postopératoires.

Conclusion :

En dépit de la forte morbidité associée, la GP doit être proposée aux porteurs de mutation CDH1 en raison du pronostic catastrophique des ADCI à un stade avancé et de la faible sensibilité de la surveillance endoscopique, même avec chromo-endoscopie.

INTRODUCTION

Le cancer gastrique (CG) est le cinquième cancer le plus fréquent dans le monde ^{1,2} et la troisième cause de décès par cancer ³. La plupart des CG sont sporadiques mais 10 à 20 % des patients atteints de CG ont au moins un apparenté ayant un antécédent de CG. Chez 1 à 3% des patients atteints de CG, une cause génétique peut être identifiée ⁴. Dans ce sous-groupe de patients prédisposés au CG, les mutations les plus connues sont inactivatrices du gène CDH1, gène suppresseur de tumeur codant pour la protéine E-cadhérine ⁵, qui est impliquée dans l'adhésion épithéliale cellulaire. Les patients porteurs de telles mutations ont un risque cumulé estimé à 70% pour les hommes, et 56% pour les femmes ⁴, de développer un cancer gastrique diffus héréditaire (CGDH), avec des cellules isolées et en bague à chaton^{6,7,8} à 80 ans. Ce sous-type histologique, au sein des CG, est associé à un pronostic particulièrement mauvais ^{9,10}. Les mutations du gène CDH1 augmentent aussi le risque de développer des cancers lobulaires du sein chez les femmes avec un risque cumulé de 42% à 80 ans ⁴.

Afin de réduire le risque de CGDH chez les patients porteurs de mutations CDH1, la réalisation d'une gastrectomie totale prophylactique (GP) est actuellement recommandée par un groupe international d'experts ⁴. Celle-ci est plus volontiers proposée une fois la période de croissance du sujet achevée, en raison des potentielles conséquences néfastes sur celle-ci de la perte pondérale et du risque de dénutrition qui accompagnent cette intervention ¹¹. Pour ces raisons et d'autres, dont l'impact sur la qualité de vie et la morbi-mortalité post-opératoire, les patients comme les praticiens les prenant en charge peuvent être réticents à l'idée de cette chirurgie

lourde. La surveillance endoscopique est dans ce contexte fréquemment évoquée comme alternative à la GP d'emblée mais, même réalisée de façon rigoureuse et selon un protocole codifié, son efficacité reste incertaine ¹². Les données de la littérature qui permettraient de définir la meilleure stratégie à adopter chez ces patients porteurs de mutations CDH1 sont peu nombreuses. A notre connaissance, la série la plus large et récente de patients opérés d'une GP dans ce contexte comporte 41 individus pris en charge dans un seul et même service ¹¹.

Le but de notre étude était de décrire les résultats associés à la GP dans une large cohorte française multicentrique, et de remettre en question la validité de la surveillance endoscopique comme moyen de différer la GP chez ces patients porteurs de mutations CDH1.

PATIENTS ET METHODE

Patients

L'enquête a été réalisée au sein de réseau FREGAT (réseau FRançais de Recherche sur le cancer oEso-GAsTrique). Les patients incluables dans notre étude étaient ceux chez qui une mutation inactivatrice de CDH1 était connue et ayant bénéficié d'un suivi entre septembre 2003 et février 2019. Quinze centres ont été sollicités par mail avec deux relances. Deux centres ont déclaré n'avoir aucun patient remplissant les critères d'inclusion de cette étude. Dix centres Français ont répondu avoir 1 à 29 patients suivis. Parmi les patients inclus, étaient définis comme cas index les patients opérés au stade de CGDH sans avoir au préalable connaissance du fait qu'ils étaient porteurs de la mutation. Parmi les patients connus porteurs d'une mutation inactivatrice du gène CDH1, deux scénarii étaient individualisés : d'une part ceux qui étaient opérés d'une GP d'emblée et, d'autre part, ceux chez qui une surveillance par endoscopie était décidée. La GP était définie comme une gastrectomie réalisée de façon préventive, indépendamment des données de l'endoscopie pré-opératoire, quand celle-ci était réalisée.

Les données d'intérêt comprenaient les caractéristiques initiales comme le sexe, l'âge, l'IMC au moment de la chirurgie, le score ASA (American Society of Anesthesiologists), l'existence d'une intoxication tabagique passée ou en cours, les antécédents personnels et familiaux de CGDH et/ou de cancer lobulaire du sein. Étaient également recueillies les données relatives à l'endoscopie pré-opératoire (anomalies macroscopiques et/ou biopsies positives pour adénocarcinome), ainsi que

le recours ou non à l'utilisation de la chromo-endoscopie. Les données péri-opératoires comportaient la voie d'abord chirurgicale initiale (laparotomie d'emblée ou mini-invasive) et la survenue éventuelle d'une conversion en laparotomie, l'étendue du curage ganglionnaire, la technique d'anastomose œso-jéjunale réalisée, la confection d'un réservoir en J, la réalisation d'une cholécystectomie, la pose éventuelle d'une jéjunostomie d'alimentation, la survenue de complications per-opératoires, et enfin la durée d'intervention. Les données histologiques récoltées comprenaient le nombre de ganglions examinés en totalité dans le curage, en individualisant ceux éventuellement envahis par une prolifération tumorale, et la présence d'un ou plusieurs foyers de CGDH sur la pièce de GP. Le grade TNM était défini selon la 7^{ème} édition de la classification UICC/AJCC¹³. L'étude des limites proximale (œsophagienne) et distale (duodénale) en extemporané était également recherchée.

La morbi-mortalité intra-hospitalière était définie comme le décès ou la survenue de complications au cours du même séjour hospitalier ou dans les 60 jours suivant la chirurgie, en cas d'hospitalisation prolongée. La gravité des complications était évaluée et gradée selon la classification de Dindo-Clavien¹⁴. Une complication était définie comme sévère si ce score était supérieur à 2. La durée du séjour hospitalier et la survenue ou non d'une ré-hospitalisation dans les 30 premiers jours post-opératoires étaient également recherchées.

L'évolution pondérale des patients était également suivie, en regard du poids mesuré en pré-opératoire, à 1 et 6 mois post-opératoire puis tous les 6 mois jusque 2 ans post-opératoire, puis annuellement pendant les 3 années suivantes.

Analyses statistiques

Les résultats sont exprimés, pour les variables discrètes sous forme numérique (pourcentage), ou en valeur médiane [extrêmes] pour les variables continues. Une analyse univariée a comparé les données de catégorie à l'aide d'un test de Chi2 et d'un test de Fisher. Pour les données continues, le test t de Student pour des échantillons indépendants et le test non paramétrique de Mann-Whitney ont été utilisés. Les facteurs de risque de complications post-opératoires sévères (i.e. Dindo-Clavien supérieur à 2) parmi les patients opérés d'une GP ont été identifiés grâce à un modèle de régression logistique binaire.

Tous les tests étaient bilatéraux avec une valeur de p considérée comme significative si elle était inférieure à 0,05. Toutes les analyses statistiques ont été réalisées en utilisant le logiciel SPSS version 22.0 (IBM, New-York, USA).

RESULTATS

Population de l'étude

Nous avons identifié 78 patients porteurs d'une mutation inactivatrice du gène CDH1, suivis entre septembre 2003 et février 2019 dans 10 centres français. Parmi eux, douze étaient des cas index. Une GP a été réalisée chez 59 patients, dont 9 avaient des biopsies endoscopiques pré-opératoires systématiques positives pour un adénocarcinome avec cellules en bague à chaton. Bien que porteurs d'une mutation CDH1, sept patients avaient refusé la chirurgie et étaient donc surveillés annuellement par endoscopie. A ce jour, ces sept patients maintiennent leur refus.

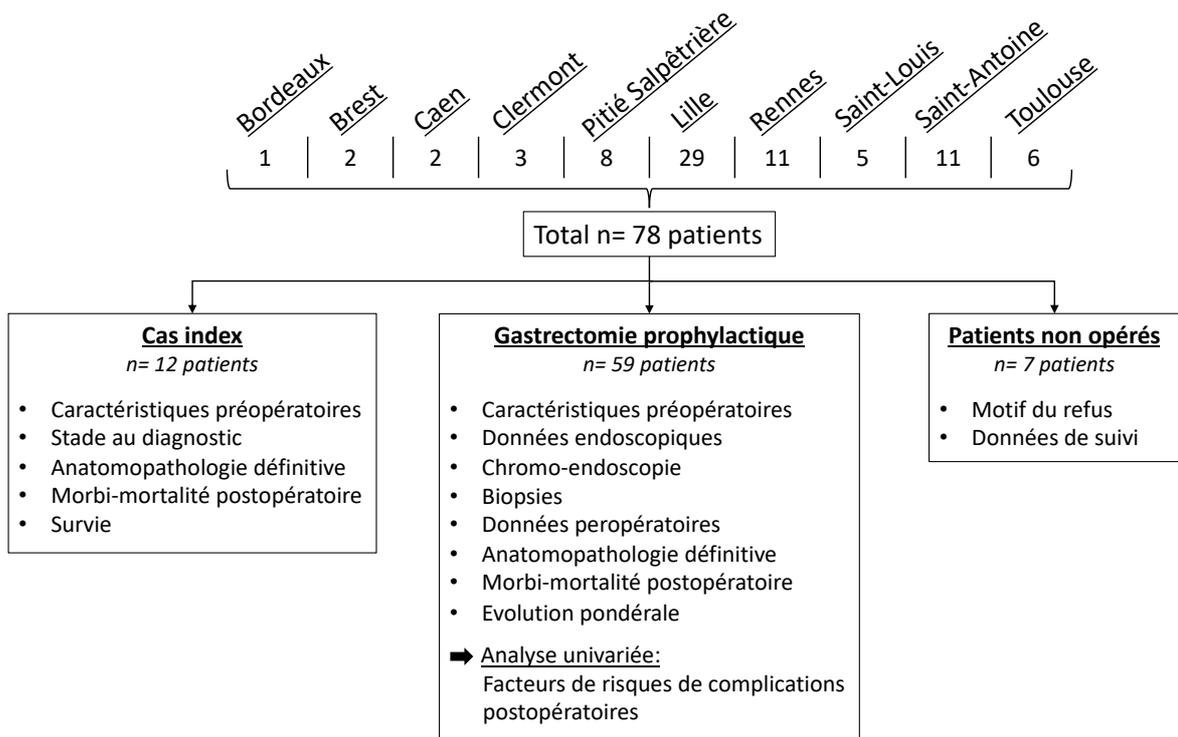


Figure 1 : flowchart de l'étude

Les résultats des 59 patients opérés d'une GP sont présentés dans le **Tableau 1**.

1. L'âge au moment de la chirurgie était compris entre 18 et 68 ans (moyenne à 34 ans). Les patients étaient majoritairement des femmes (64,4%) et l'IMC moyen au moment de la chirurgie était de 24,34 kg/m² (allant de 15,06 à 43,82 kg/m²). Une large majorité des patients avait un score ASA à 1. Aucun n'avait un score ASA à 3 ou 4. La quasi-totalité des 59 patients (93,2%) avait un antécédent familial de cancer gastrique retrouvé dans le dossier, et la moitié un antécédent familial de cancer lobulaire du sein (49,2%). Huit patients (13,6%) avaient un antécédent personnel de cancer. Au moins une endoscopie digestive haute pré-opératoire avait été réalisée chez les 59 patients, dont 16 (27,12%) avaient des anomalies macroscopiques. Neuf patients (15,25%) avaient des biopsies endoscopiques pré-opératoires retrouvant des foyers intra-muqueux d'adénocarcinome avec des cellules en bague à chaton.

Tableau 1: Description des 59 patients opérés d'une gastrectomie totale prophylactique

Données générales:	
Age au moment de la chirurgie (années)	34 [18 - 68]
Sex ratio (M:F)	21:38 (35.6% vs. 64.4%)
IMC au moment de la chirurgie (kg/m ²)	24.34 [15.06 - 43.82]
Score ASA	
I	42 (71.2%)
II	17 (28.8%)
III	0
IV	0
Antécédent familial de cancer lobulaire du sein	29 (49.2%)
Antécédent personnel de cancer	8 (13.6%)
Statut tabagique	
- Actif	7 (11.7%)
- Sevré	5 (8.3%)
- Jamais	47 (78.3%)
Données endoscopiques avant chirurgie:	
- Anomalies macroscopiques	16 (27.1%)
- Biopsies positives pour adénocarcinome	9 (15.3%)

Chirurgie:

Voie d'abord:

- Laparotomie d'emblée	33 (55,9)
- Coelioscopie (non convertie)	21 (35,6)
- Coelioscopie avec conversion	4 (6,8)
- Robot (non converti)	1 (1,7)

Curage ganglionnaire

- D0	3 (5,0%)
- D1	26 (44,1%)
- D1.5 (D2 sans SPC)	30 (50,9%)

Réservoir en J

5 (8,3%)

Anastomose oeso-jéjunale

- Manuelle	27 (45,8%)
- Mécanique	32 (54,2%)

Cholécystectomie

17 (28,8%)

Jéjunostomie

7 (11,9%)

Durée opératoire (min)

225 [106 - 518]

Complications peropératoires

4 (6,8%)

Morbi-mortalité (à 60 jours):

Morbidity intra-hospitalière (toute) 25 (42,4%)

Morbidity sévère (Dindo-Clavien > 2) 12 (20,3%)

Mortalité 0

Durée de séjour hospitalier (jours) 10 [6 - 141]

Durée médiane en réanimation (jours) 5 [2 - 50]

Ré-hospitalisation 13 (22%)

Histologie:

Cancer sur pièce 32 (55,2%)

Nombre de ganglions examinés 16 [0-42]

Nombre de ganglions envahis 0

Extemporane proximal 11 (18,6%)

Extemporane distal 8 (13,6%)

Présence de muqueuse oesophagienne 52 (88,1%)

Perte de poids (kg) :

1 mois 9.82 [-8.06 - 21.79] n=48

6 mois 15.66 [0 - 32.50] n=39

12 mois 14.78 [0 - 33.50] n=34

18 mois 12.39 [-1.96 - 32.86] n=22

24 mois 13.65 [-2.95 - 32.22] n=24

36 mois 14.46 [0 - 25.64] n=15

48 mois 14.03 [0 - 30.77] n=11

60 mois 13.27 [2.94 - 30.77] n=10

ASA: American Society of Anesthesiologists

SPC: Spléno-Pancréatectomie Caudale

Explorations endoscopiques

Concernant la dernière endoscopie avant la chirurgie, comme montré dans le **Tableau 2a**, 16 patients avaient des anomalies macroscopiques mais seulement 4 d'entre elles (25%) correspondaient finalement à des foyers de cellules en bague à chaton sur les biopsies. En parallèle, des biopsies systématiques ont été réalisées chez 43 patients, sans anomalie macroscopique retrouvée. Chez 5 de ces 43 patients, des foyers de cellules en bague à chaton ont en fait été retrouvés sur les biopsies (11,6% ; $p=0,236$). Par conséquent, il n'y avait pas de concordance entre les anomalies macroscopiques et la positivité des biopsies.

Intérêt de la chromo-endoscopie

Si l'on s'intéresse plus spécifiquement à l'apport de la chromo-endoscopie pour orienter les biopsies, celle-ci augmentait la sensibilité de détection des foyers d'adénocarcinome avec des cellules en bague à chaton (sur la biopsie endoscopique), de façon non significative (**Tableaux 2b & 2c**). En effet, sans chromo-endoscopie, la sensibilité et la spécificité d'une anomalie macroscopique détectée étaient respectivement de 33,3 et 68,2%. Les valeurs prédictives positive (VPP) et négative (VPN) étaient, dans ce cas, respectivement de 12,5 et 88,2%. Avec la chromo-endoscopie, la sensibilité passait à 50% et la spécificité à 82,1% ; la VPP était de 37,5% et la VPN de 88,5%.

Tableau 2: Données endoscopiques pré-opératoires**2a: Toutes endoscopies confondues**

	Pas d'anomalie macroscopique (n=43)	Anomalie(s) macroscopique(s) (n=16)
Biopsies négatives (n=50)	38 (88,4%)	12 (75%)
Biopsies positives (n=9)	5 (11,6%)	4 (25%)

p=0.236

2b: Sans chromo-endoscopie

	Pas d'anomalie macroscopique (n=17)	Anomalie(s) macroscopique(s) (n=8)
Biopsies négatives (n=22)	15 (88,2%)	7 (87,5%)
Biopsies positives (n=3)	2 (11,8%)	1 (12,5%)

p=1

2c: Avec chromo-endoscopie

	Pas d'anomalie macroscopique (n=26)	Anomalie(s) macroscopique(s) (n=8)
Biopsies négatives (n=28)	23 (88,5%)	5 (62,5%)
Biopsies positives (n=6)	3 (11,5%)	3 (37,5%)

p=0.126

Gastrectomie totale prophylactique

Concernant l'approche chirurgicale employée, 33 GP (55%) ont été réalisées par voie ouverte. Les vingt-six autres étaient réalisées par voie mini-invasive, dont une par voie robotique. Quatre des 25 gastrectomies coelioscopiques ont été converties en laparotomie. Un curage ganglionnaire D1 ou D1,5 était majoritairement réalisé, dans des proportions quasiment identiques (respectivement 44,1 et 50,9%). Aucun curage n'était réalisé dans 5% des cas. Une reconstruction par anse en Y a été réalisée chez tous les patients, avec une anastomose œso-jéjunale mécanique dans 54,2% des cas. Un réservoir en J a été réalisé chez cinq patients. La durée opératoire moyenne était de 225 minutes, allant de 106 à 518 minutes.

Les données relatives à l'analyse histologique, disponibles chez 58 patients, retrouvait plus fréquemment un CDG sur pièce quand au moins une biopsie endoscopique pré-opératoire était positive (88,9%), mais un cancer sur pièce était retrouvé dans 50% des cas lorsque ces biopsies préopératoires étaient négatives (avec ou sans chromo-endoscopie) (**Tableau 3**). Le nombre médian de ganglions retrouvés sur pièce était de 16 [0-42], et aucun n'était positif. Trente-deux cas de CGDH avec cellules en bague à chaton ont été identifiés sur les 59 pièces de GP (55,2%), tous à un stade précoce (pT1a). Des analyses extemporanées ont été réalisées dans onze cas au niveau de la recoupe œsophagienne. Parmi ces onze patients, huit avaient eu également une analyse extemporanée de la limite duodénale.

Tableau 3: Concordance entre positivité de la biopsie endoscopique pré-opératoire et cancer sur pièce

	Pas de cancer sur pièce (n=26)	Cancer sur pièce (n=32)
Biopsies negatives (n=49)	25 (96,2%)	24 (75%)
Biopsie(s) positive(s) (n=9)	1 (3,8%)	8 (25%)

$p=0.033$

Il n'y a eu aucun décès au cours des 60 premiers jours post-opératoires. La morbidité post-opératoire a concerné 25 patients (42,4%) dont 12 (20,3%) de façon sévère. Les suites post-opératoires sont détaillées dans le **Tableau 4**. Une réintervention chirurgicale a été nécessaire chez sept patients (11,9%) pour les raisons suivantes : une fistule anastomotique (n=4), un saignement sur la ligne d'agrafes jéjunale (n=1), une occlusion sur l'anastomose au pied de l'anse au 5^{ème} jour postopératoire (n=1) et un saignement de l'artère gastrique gauche repris le jour de la GP (n=1). La durée médiane de séjour hospitalier était de 10 jours (allant de 6 à 141 jours). Treize patients (22%) ont été réhospitalisés dans les 2 mois suivant l'intervention pour les raisons suivantes : des douleurs abdominales sans complication chirurgicale retrouvée (n=3), une collection profonde drainée de façon radiologique ou endoscopique sans recours à une nouvelle intervention chirurgicale (n=2), une en hypochondre gauche et une autour de l'anastomose œso-jéjunale, toutes deux drainées par voie soit radiologique soit endoscopique), un dumping syndrome (n=2) , une occlusion intestinale aiguë sur hernie interne (n=2), un chylopéritoine ayant nécessité deux gestes d'embolisation radiologique après échec d'un régime pauvre en

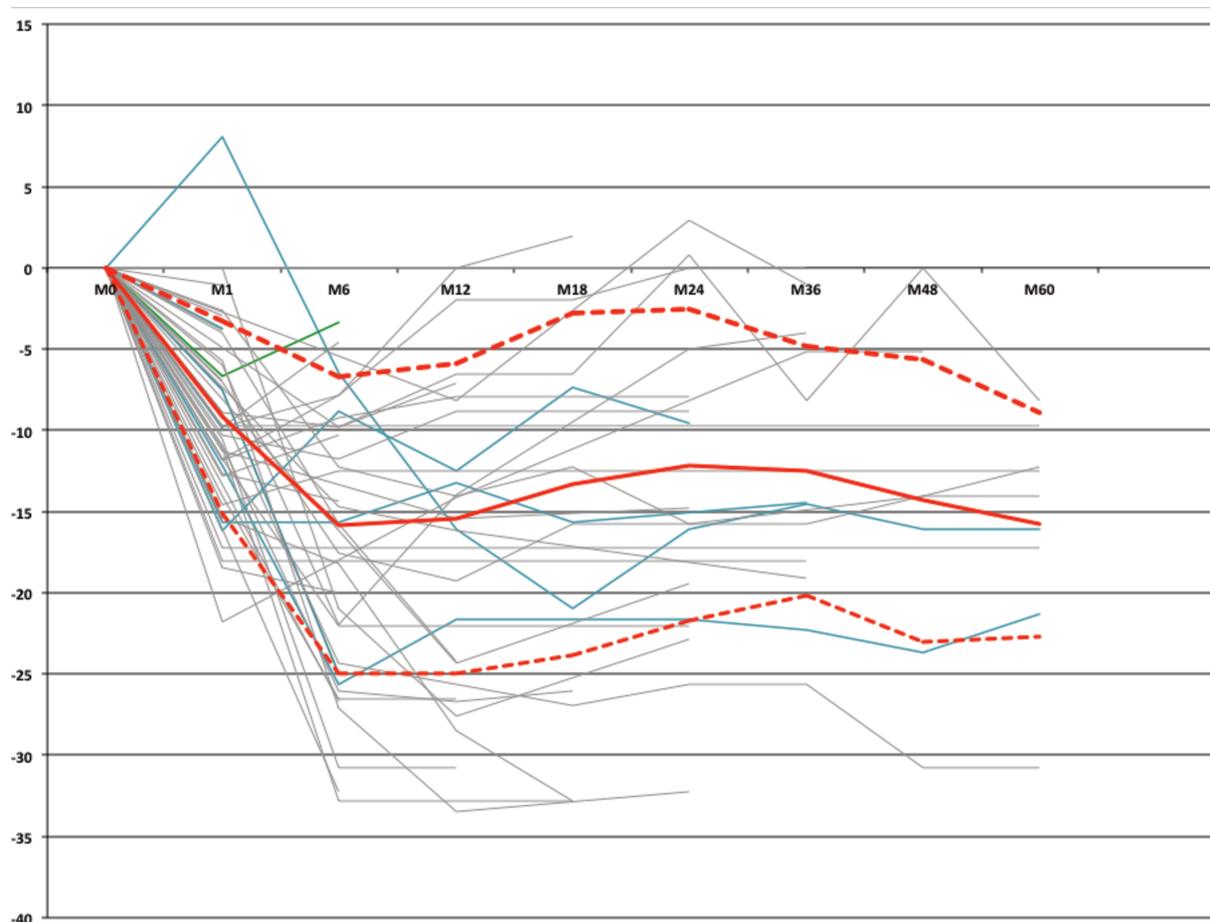
triglycériques à chaînes moyennes et analogue de la somatostatine (n=1), une sténose anastomotique et thrombose veineuse profonde du membre inférieur (n=1), un hématome du muscle grand droit (n=1), un cas de dénutrition (n=1).

Tableau 4: Suites post-opératoires

	Nombre de patients (n=59)
Mortalité	0
Morbidité	25 (42.4%)
Morbidité sévère	12 (20.3%)
Reprise chirurgicale	7
- Fistule anastomotique	4
- Saignement sur la ligne d'agrafes jéjunale	1
- Occlusion du pied de l'anse	1
- Saignement de l'artère gastrique gauche	1
Durée de séjour hospitalier (jours)	10 [6 - 141]
Ré-hospitalisation	13 (22%)
- Douleur abdominale	3
- Dumping syndrome	2
- Chylopéritoine	1
- Sténose anastomotique + phlébite	1
- Hernie interne	2
- Hématome	1
- Dénutrition	1
- Abscessus intra-abdominal	2

L'évolution de la perte de poids suivant la GP est représentée sur la **Figure 2**. L'infléchissement pondéral était surtout observé lors des six premiers mois post-opératoires, le poids des patients se stabilisant ensuite autour de 85% de sa valeur initiale. Au cours de la GP, une sonde de jéjunostomie avait été mise en place chez sept patients (11,9%), et un réservoir en J était réalisé chez cinq patients (8,3%). Ni l'une ni l'autre de ces mesures ne semble avoir eu d'impact sur la perte pondérale.

Figure 2: Evolution pondérale après gastrectomie totale prophylactique chez 59 patients



Courbe rouge :
perte de poids moyenne (ligne continue) avec écart type (pointillés) (n= 49)

Courbes bleues :
patients avec nutrition entérale sur jéjunostomie en post-opératoire (n= 4)

Courbe verte :
patient avec réservoir en J (n=1)

Afin d'identifier les potentiels facteurs de risque de complications post-opératoires sévères, une analyse univariée a été réalisée et se trouve résumée dans le **Tableau 5**. Dans notre étude, aucun facteur pré- ou per-opératoire n'était

significativement associé à la survenue d'une complication post-opératoire. L'âge supérieur ou égal à 35 ans au moment de la chirurgie ($p=0,032$) était prédictif du risque de survenue de complication post-opératoire sévère.

Tableau 5: Analyses univariées testant les facteurs de risque de complications post-opératoires

5a: Toutes complications post-opératoires

	Complication n= (%)	Pas de complication n= (%)	p-value
Age \geq 35	11 (44)	20 (60.6)	0.209
Sexe masculin	11 (44)	9 (27.3)	0.184
Obésité	4 (16)	6 (18.2)	1
ATCD personnel de cancer	2 (8)	6 (18.2)	0.445
Tabac	2 (8)	9 (27.3)	0.093
ASA 2	8 (32)	9 (27.3)	0.695
Coelioscopie			
Curage D2	11 (44)	19 (57.6)	
Réservoir en J	2 (8)	2 (6.1)	1
Anastomose mécanique	16 (64)	15 (45.5)	0.192
Cholécystectomie	4 (16)	13 (39.4)	0.053
Jéjunostomie	4 (16)	3 (9.1)	0.450
Cancer sur pièce	13 (52)	13 (39.4)	0.339

5b: Complications post-opératoires sévères (Dindo-Clavien >2)

	Complication n= (%)	Pas de complication n= (%)	p-value
Age \geq 35	9 (75)	19 (40.4)	0.032
Sexe masculin	4 (33.3)	17 (36.2)	1
Obésité	2 (16.7)	8 (17)	1
ATCD personnel de cancer	2 (16.7)	6 (12.8)	0.660
Tabac	1 (8.3)	11 (23.4)	0.427
ASA 2	4 (33.3)	13 (27.7)	0.729
Coelioscopie	4 (33.3)	22 (46.8)	0.401
Curage D2	6 (50)	24 (51.1)	0.948
Réservoir en J	1 (8.3)	4 (8.5)	1
Anastomose mécanique	7 (58.3)	25 (53.2)	0.750
Cholécystectomie	1 (8.3)	16 (34)	0.150
Jéjunostomie	1 (8.3)	6 (12.8)	1
Cancer sur pièce	7 (58.3)	25 (54.3)	0.805

ATCD : antécédent / ASA : American Society of Anesthesiologists

Patients non opérés

Sept patients porteurs d'une mutation inactivatrice du gène CDH1 ont opté pour la surveillance endoscopique plutôt qu'une GP, le plus souvent pour des raisons en lien avec leur histoire familiale et/ou en raison de craintes liées aux conséquences fonctionnelles de l'intervention. Par exemple, un patient de 59 ans chez qui la mutation avait été diagnostiquée tardivement avait refusé la GP à cause de ses conséquences attendues en termes de qualité de vie, d'impact potentiel sur sa vie sociale et d'absence d'antécédent familial de CGDH au premier degré. Ce patient préférait, à son âge, « prendre le risque ». Deux autres patients, âgés de 19 et 21 ans, ont repoussé la date de l'intervention plutôt que de la refuser définitivement:

- Le premier ne se sentait pas prêt et avait une histoire familiale complexe quant au CGDH, sans aucun cancer diagnostiqué avant l'âge de 40 ans au sein de sa famille, et une grand-mère décédée trois mois après une chirurgie prophylactique.
- Le second appréhendait l'intervention et l'anesthésie générale mais acceptait le principe de la GP, préférant terminer d'abord ses études avant d'être opéré.

Pour ces deux patients, une surveillance endoscopique annuelle a été proposée jusqu'à ce que la chirurgie soit programmée.

Les données de suivi n'étaient disponibles que chez 5 patients. Leur durée moyenne de suivi depuis le diagnostic de la mutation était de 4 ans (de 1 à 7 ans). A notre connaissance, aucun cas de CGDH n'a été diagnostiqué à ce jour chez ces patients.

Cas index

En ce qui concerne les douze cas index, huit d'entre eux étaient des hommes et tous les patients avaient un score ASA égal à 1 ou 2. Ils avaient perdu en moyenne 11,7% de leur poids de forme au moment du diagnostic. Sept patients avaient à l'exploration initiale une carcinose péritonéale étendue et ont reçu une chimiothérapie palliative et/ou des soins de support. Parmi les cinq patients ayant eu une gastrectomie, trois d'entre eux avaient une carcinose associée, jugée résécable. Trois de ces cinq patients avaient reçu une chimiothérapie pré-opératoire, et l'un d'entre eux était inclus dans un essai clinique testant l'administration d'une immunothérapie intrapéritonéale après chirurgie de cytoréduction. A l'exception d'un patient dont l'adénocarcinome était classé pT1aN0M0, les quatre autres avaient des tumeurs pT3 ou plus et/ou pN+. En ce qui concerne les suites post-opératoires, trois patients ont eu des complications, sévères dans 2 cas. Il n'y a pas eu de décès post-opératoire. La durée de séjour moyenne était de 22,2 jours. La médiane de survie de ces douze cas index était de 9 mois [3-60].

DISCUSSION

Les patients porteurs d'une mutation inactivatrice du gène CDH1 ont un risque élevé de développer un CGDH à 80 ans. Afin de détecter cette dégénérescence, une surveillance endoscopique rapprochée peut être proposée mais sa sensibilité reste discutée. Le seul traitement efficace reconnu reste le traitement chirurgical par GP, geste lourd en termes de suites postopératoires immédiates et de conséquences fonctionnelles au long cours. Ainsi, le choix entre ces deux attitudes est difficile à faire, pour les patients comme pour les praticiens : la surveillance endoscopique est-elle suffisante ? Les risques associés à la GP sont-ils acceptables ?

Grace à son caractère multicentrique, cette étude rétrospective a permis de colliger les données de 78 patients porteurs de mutation CDH1 dont 59 opérés de GP. Il s'agit, à notre connaissance, de la plus grande cohorte de patients dans cette situation. Parmi ces 59 patients, douze ont présenté des complications sévères (soit 20,3%) et 32 avaient des foyers d'adénocarcinome sur la pièce opératoire de leur GP (soit 55,2%). Parmi ces 32 patients, 19 n'avaient pas de foyer d'adénocarcinome avec cellules en bague à chaton sur les biopsies réalisées au cours de leur dernière endoscopie pré-opératoire. Ces résultats posent le problème de la balance bénéfices-risques associée à la GP chez les patients porteurs d'une mutation du gène CDH1. Le taux de complication globale après GP observé dans notre étude (42,4%) est comparable à celui présenté dans les autres études sur le sujet, de plus petit effectif^{11,15}. Dans notre cohorte, le seul facteur de risque de complication post-opératoire sévère identifié par analyse univariée était l'âge ≥ 35 ans. Les aspects techniques tels que la voie d'abord mini-invasive ou le type d'anastomose ne

semblaient pas avoir d'impact sur la survenue de ces complications postopératoires. Chez les patients opérés pour cancer gastrique, Wei et al. ¹⁶ ont rapporté, dans une méta analyse récente incluant 9337 patients, des taux de morbidité comparables après gastrectomie totale mini invasive versus ouverte. Ces résultats sont intéressants à communiquer aux patients hésitant à se faire opérer mais nécessite d'être confirmé dans une plus grande cohorte de patients.

Une autre problématique majeure dans cette situation repose sur les conséquences nutritionnelles à long terme. La perte de poids moyenne après GP était de 15% du poids de forme, ce qui est similaire aux données d'une précédente étude publiée sur le sujet ¹¹. De plus, dans les cas de gastrectomie pour cancer, Davis et al.¹⁷ ont retrouvé des chiffres de perte pondérale similaires, en moyenne de 15% pour les patients pris en charge à un stade précoce (T1-T2 N0), et de 17% pour les stades avancés (T3-T4 N0 ou N1-3 quel que soit le T) avec une perte pondérale maximale atteinte 12 mois après l'intervention. Parmi les moyens disponibles afin de limiter cette perte de poids, l'ajout d'une nutrition entérale par jéjunostomie ou la réalisation d'un réservoir en J ont été décrits. Dans notre série, la réalisation d'un réservoir en J et/ou d'une jéjunostomie étaient anecdotiques (8,3% et 11,9%, respectivement) ne nous permettant pas de conclure sur leur intérêt potentiel en vue d'atténuer la perte pondérale après GP. Davis et al. ¹⁷ rapportaient un taux de nutrition entérale sur sonde de jéjunostomie de 5% dans leur série de 376 patients opérés de gastrectomie pour cancer. Deux autres publications portant sur des patients ayant eu une gastrectomie pour cancer avaient déjà remis en question l'intérêt du recours systématique à une jéjunostomie d'alimentation, mettant en avant des taux de complications postopératoires plus élevés dans ce cas de figure, sans avantage net en termes d'état

nutritionnel ou de suivi oncologique ^{18,19}. La mise en place systématique d'une jéjunostomie semble pouvoir être d'autant plus remise en question chez des sujets jeunes, actifs et non dénutris, candidats à une GP dans le cadre d'une mutation CDH1.

Les données concernant le bénéfice de l'ajout d'un réservoir en J lors d'une gastrectomie pour cancer sont controversées. Une méta-analyse réalisée par Gertler et al. en 2009 ²⁰ comptant 13 études randomisées suggérait ²¹ un bénéfice potentiel en termes de qualité de vie plutôt que de statut nutritionnel. Plus récemment, Syn et al. ²² ont publié une méta-analyse incluant 17 essais randomisés et huit études rétrospectives (1621 patients) montrant que les résultats à long terme, fonctionnels comme nutritionnels, après gastrectomie totale, étaient améliorés par la confection d'un réservoir en J, sans augmentation de la morbidité post-opératoire. Ceci est donc en faveur de la réalisation d'un tel réservoir pour les patients opérés d'une GP, du fait notamment de leur espérance de vie plus longue.

Il est par ailleurs souligné que la prise en charge de tels patients doit être multidisciplinaire, et doit comporter notamment une consultation diététique pré-opératoire ainsi qu'un suivi nutritionnel en post-opératoire, à l'instar des patients suivis après chirurgie bariatrique malabsorptive. ^{4, 23}

Même en tenant compte de nos résultats à court et à long terme, il semble n'y avoir à l'heure actuelle aucune alternative valable à la GP chez les patients porteurs d'une mutation du gène CDH1. Dans notre cohorte, seulement 15,3% des patients opérés à visée prophylactique avaient des biopsies endoscopiques pré-opératoires mettant en évidence un ou plusieurs foyer(s) d'adénocarcinome avec cellules en bague à chaton alors que 55,2% avaient des CGDH objectivés sur pièce. Une telle discordance entre les résultats de biopsies endoscopiques et les données définitives

histologiques sur pièce opératoire de GP a déjà été décrit dans la littérature ¹⁵, les taux de foyers de CGDH sur pièce allant de 76,5 à 96% des patients ^{11, 15, 24}. Un des facteurs explicatif de ce taux plus faible est l'âge moyen au moment de la chirurgie beaucoup plus jeune dans notre cohorte (34 ans), que dans les études d'Hebbard et al.¹⁵ et de Strong et al.¹¹ (45 et 47 ans, respectivement). Il est logique de penser que plus l'âge avance plus le risque de trouver des foyers de CGDH augmente. Il est actuellement recommandé de procéder à un examen anatomo-pathologique standardisé des pièces de GP. Cela n'est pas le cas dans notre cohorte, peut-être en raison de son caractère multicentrique. Notre étude montre l'importance d'une harmonisation des pratiques afin de pouvoir entreprendre à l'avenir un travail multicentrique collaboratif permettant de mieux répondre aux problématiques posées par ces patients.

Les résultats de notre étude mettent également en avant les limites de la surveillance endoscopique, en termes de détection des foyers micro-invasifs de CGDH, et poussent à privilégier la GP. Dans une étude précédente portant sur la surveillance endoscopique des patients porteurs d'une mutation du gène CDH1, Fujita et al. ¹² ont estimé que 1768 biopsies par endoscopie et par patient seraient nécessaires pour détecter 90% des cancers. Shaw et al. ²⁵, dans une précédente étude incluant 33 patients porteurs d'une mutation CDH1, concluaient que l'ajout de la chromo-endoscopie à la lumière blanche endoscopique facilitait la détection des foyers carcinomateux précoces de taille supérieure ou égale à 4 mm. D'après les auteurs, cette stratégie pourrait être proposée sans danger comme alternative à la GP. Néanmoins, parmi les 45 lésions décrites comme « lésions peu suspectes », 13 (29%) étaient en fait des adénocarcinomes sur pièce de gastrectomie. De plus, tous les patients ayant des lésions suspectes (10/33) ont été opérés et on retrouvait un nombre

sensiblement plus important de foyers carcinomateux que ceux détectés en pré-opératoire par chromo-endoscopie. La période de l'étude s'étendait sur seulement cinq ans et, à notre connaissance, il n'y a pas de donnée actualisée disponible sur les résultats à long terme chez ces patients suivis par chromo-endoscopie, tandis que l'âge moyen des patients de cette étude était de 32 ans. Dans notre étude, la chromo-endoscopie apportait un bénéfice non significatif en termes de détection de foyers d'adénocarcinome avec cellules en bague à chaton par rapport à l'endoscopie classique ($p=0,126$).

Les recommandations actuelles sur les modalités d'endoscopie ⁴ préconisent la conduite de celle-ci annuellement, idéalement en centre expert. Elle doit comporter un examen minutieux à la lumière blanche d'au moins 30 minutes, de l'ensemble de la muqueuse gastrique préalablement lavée. Au moins 30 biopsies doivent être réalisées incluant les zones d'anomalies macroscopiques et les zones macroscopiquement saines (protocole de Cambrigde). Plusieurs insufflations doivent être réalisées pour dépister une rigidité anormale de la paroi gastrique. La chromo-endoscopie n'est quant à elle plus recommandée.

Concernant l'influence des antécédents familiaux de CGDH sur les résultats des patients présentant des mutations ou des variations génétiques potentiellement pathogéniques de CDH1, Jacobs et al. ²⁶ ont récemment publié les résultats de 20 patients opérés de GP après une endoscopie pré-opératoire. Douze d'entre eux avaient des foyers de cellules en bague à chaton sur pièce alors qu'aucun n'avait de biopsie endoscopique positive en pré-opératoire. L'âge moyen au moment de la réalisation de la première endoscopie était de 45,9 ans. Les patients qui n'avaient aucun antécédent familial de CGDH au premier ou au deuxième degré, avaient dans

25% des cas un CGDH sur leur pièce de gastrectomie totale. Sur les 20 patients inclus dans cette étude, 10 n'avaient pas d'antécédent familial au premier degré de CGDH, et appartenaient à 5 familles chez qui le test génétique avait été proposé en raison d'antécédents familiaux de cancer lobulaire du sein. Dans une étude récente, Obermair et al. ²⁷ encouragent à rechercher une mutation de CDH1 en cas d'antécédent de fente labio-palatine, et ce même en l'absence d'antécédent familial de CDGH. Ces données suggèrent que la GP doit être proposée aux patients même sans antécédent familial de CGDH mais chez qui une mutation CDH1 a été diagnostiquée dans un autre contexte. Dans notre étude, deux (3,4%) des 59 patients opérés de GP étaient dans cette situation et l'un d'eux avait un cancer sur pièce. Dans une revue de la littérature récente, van der Post et al. ⁸ ne retenaient la surveillance endoscopique avec protocole de biopsies étendues que chez les apparentés au premier degré de familles avec assez de critères pour être testés mais qui n'avaient en fait pas de mutation CDH1 identifiée. Comme cela a déjà été souligné dans les dernières recommandations ⁴, la GP reste donc recommandée chez les patients qui ont une mutation du gène CDH1 identifiée. La surveillance endoscopique ne devrait être envisagée qu'en cas de refus (temporaire ou définitif) de la chirurgie comme c'est le cas des sept patients de notre étude.

En prenant en compte toutes ces données, il paraît difficile de tirer une quelconque conclusion en ce qui concerne la sécurité d'une démarche de surveillance endoscopique, qu'elle inclue ou non une étude complémentaire en chromo-endoscopie, chez les patients porteurs de mutation CDH1. Il paraît nécessaire de poursuivre l'évaluation des moyens endoscopiques de diagnostic en amont de la réalisation des GP afin d'accumuler plus de données.

Par ailleurs, l'adénocarcinome avec cellules en bague à chaton est le type histologique associé aux mutations CDH1. Il a volontiers un mode d'extension sous-muqueux qui peut devenir un CGDH étendu, sans réel syndrome de masse visible, notamment en endoscopie. Les patients retardant ou refusant la chirurgie prophylactique peuvent alors être diagnostiqués à un stade avancé, parfois même au stade de carcinose péritonéale synchrone. La survie à 5 ans dans cette situation est de moins de 20% ⁹.

Dans notre étude complète de 78 patients porteurs de mutation CDH1, douze patients étaient des cas index avec des CGDH symptomatiques et/ou avancés au moment du diagnostic. Cinq d'entre eux ont été opérés d'une gastrectomie totale pour une maladie avancée et les 7 autres cas index avaient une carcinose péritonéale synchrone inaccessible à une cytoréduction complète. Neuf des 12 cas index sont décédés dans les 20 mois suivant le diagnostic. A l'opposé, Gronnier et al.²⁸ rapportent que, lorsqu'ils sont pris en charge à un stade précoce, les adénocarcinomes avec cellules en bague à chaton ne semblent plus associés à un mauvais pronostic dans une série de 421 patients (dont 104 adénocarcinomes avec cellules en bague à chaton). Il apparaît probable que, au sein de cette cohorte de cas de diagnostics précoces (i.e. pTis ou pT1), un certain nombre de patients devaient être porteurs d'une mutation inactivatrice de CDH1. En effet, les résultats des 59 patients de notre cohorte opérés d'une GP apparaissent encourageants : 58 d'entre eux sont encore vivants avec une durée médiane de suivi de 29 mois à compter de la date d'intervention. L'unique cas de décès après GP est survenu à 3 mois de l'intervention, la cause précise de celui-ci est inconnue mais ne semble pas être rattachée à la GP.

Envisager tous les aspects associés à l'entreprise d'une GP peut parfois rendre la décision difficile à prendre, chez des patients souvent jeunes. Une prise en charge multidisciplinaire avec un conseil génétique adapté, des explications précises, répétées et anticipées sur les aspects techniques et les conséquences nutritionnelles de la procédure ainsi qu'une information sur la qualité de vie post-gastrectomie et l'inévitable changement d'habitudes de vie l'accompagnant semble indispensable ^{4,29}. Un suivi psychologique adapté y a une place indiscutable. Dans les recommandations cliniques disponibles quant à la gestion des patients porteurs de mutation CDH1, il est préconisé que la GP soit réalisée au cours de la troisième décennie, en raison du faible risque de développer un CGDH avant l'âge de vingt ans et pour permettre aux patients de terminer leur période de croissance ⁴. Par extension, on peut penser qu'accorder un délai supplémentaire de quelques années pour la réalisation d'une GP doit être discuté au cas par cas et puisse mener à une meilleure acceptation de cette procédure invasive, surtout lorsque la mutation est mise en évidence à un jeune âge.

Notre étude présente des limites, principalement liées à sa nature rétrospective, qui peut partiellement expliquer pourquoi l'analyse univariée n'a retrouvé que l'âge supérieur ou égal à 35 ans comme facteur prédictif de complications post-opératoires sévères. La petite taille de l'échantillon était un autre facteur limitant mais la rareté des mutations CDH1 doit ici être prise en compte. La conduite de cette étude a mis en avant une hétérogénéité des pratiques et a permis d'envisager la constitution d'une base de données nationale prospective dans le but d'une harmonisation des pratiques futures. De même, notre étude était principalement descriptive des patients opérés de GP. A l'avenir, une étude comparative appariant ces patients à ceux opérés d'un cancer gastrique pourrait être envisagée. Les résultats de celle-ci pourraient

encourager davantage à l'entreprise d'une chirurgie prophylactique chez les patients porteurs d'une mutation CDH1.

En conclusion, nos résultats viennent compléter et renforcer ceux des études précédentes : les patients atteints de mutations inactivatrices du gène CDH1 semblent devoir être absolument opérés de GP (55,2% de cancer sur pièce), et ce malgré l'existence d'une morbidité post-opératoire non négligeable (20,3% de complications sévères), parce qu'il n'existe, pour l'instant, aucun autre moyen efficace de détecter les foyers de cellules en bague à chaton à un stade précoce. Diagnostiqué lors de symptômes et/ou à un stade avancé, le CGDH a un pronostic effroyable. La décision de GP doit donc être prise à l'issue d'une discussion et d'une approche pluridisciplinaires, et la possibilité de retarder un peu la chirurgie semble devoir être discutée chez les patients jeunes, notamment pour aider à l'acceptation de l'intervention et de ses conséquences à court et long termes. Enfin, une fois la chirurgie réalisée, un suivi prolongé avec des évaluations nutritionnelles régulières apparaît indispensable.

REFERENCES

1. Van Cutsem E, Sagaert X, Topal B, et al. Gastric cancer. *Lancet* 2016; 388:2654-2664.
2. Karimi P, Islami F, Anandasabapathy S, et al. Gastric cancer: descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2014; 23:700-713.
3. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer*. 2015; 136:E359-E386.
4. van der Post RS, Vogelaar IP, Carneiro F, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical guidelines with an emphasis on germline CDH1 mutation carriers. *Journal of Medical Genetics* 2015; 52:361-374.
5. Guilford P, Hopkins J, Harraway J, et al. E-cadherin germline mutations in familial gastric cancer. *Nature* 1998; 392:402-405.
6. Bosman FT. WHO classification of tumours of the digestive system, 4th edition. Lyon: IARC Scientific Publications, 2012.
7. Lauren P, et al. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. an attempt at a histo-clinical classification. *Acta pathologica et microbiologica Scandinavia* 1965; 64:31-49.
8. van der Post RS, Oliveira C, Guilford P, et al. Hereditary gastric cancer: whats new? Update 2013-2018. *Familial Cancer* 2019; 18:363-367.
9. Park JC, Lee YC, Kim J, et al. Clinicopathological aspects and prognostic value with respect to age: an analysis of 3,362 consecutive gastric cancer patients. *Journal of Surgical Oncology* 2009; 99:395-401.

10. Voron T, Messenger M, Duhamel A, et al. Is signet-ring cell carcinoma a specific entity among gastric cancers? *Gastric cancer* 2016; 19:1027-1040.
11. Strong VE, Gholami S, Shah MA, et al. Total Gastrectomy for Hereditary Diffuse Gastric Cancer at a Single Center: Postsurgical Outcomes in 41 Patients. *Annals of Surgery* 2017; 266:1006-1012.
12. Fujita H, Lennerz JK, Chung DC, et al. Endoscopic surveillance of patients with hereditary diffuse gastric cancer: biopsy recommendations after topographic distribution of cancer foci in a series of 10 CDH1-mutated gastrectomies. *The American Journal of Surgical Pathology* 2012; 36:1709-17.
13. Edge S. *The 7th AJCC cancer staging handbook*. New York: Springer; 2010.
14. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications : a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Annals of Surgery* 2004; 240:205-213.
15. Hebbard PC, Macmillan A, Huntsman D, et al. Prophylactic total gastrectomy (PTG) for hereditary diffuse gastric cancer (HDGC): the Newfoundland experience with 23 patients. *Annals of Surgical Oncology* 2009; 16:1890-1895.
16. Wei Y, Yu D, Li Y, et al. Laparoscopic versus open gastrectomy for advanced gastric cancer: A meta-analysis based on high-quality retrospective studies and clinical randomized trials. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology* 2018; 42:577-590.

17. Davis JL, Selby LV, Chou JF, et al. Patterns and Predictors of Weight Loss After Gastrectomy for Cancer. *Annals of Surgical Oncology* 2016; 23:1639-1645.
18. Brenkman HJF, Roelen SVS, Steenhagen E, et al. Postoperative complications and weight loss following jejunostomy tube feeding after total gastrectomy for advanced adenocarcinomas. *Chinese Journal of Cancer Research* 2017; 29:333-340.
19. Patel SH, Kooby DA, Staley CA 3rd, et al. An assessment of feeding jejunostomy tube placement at the time of resection for gastric adenocarcinoma. *Journal of Surgical Oncology* 2013; 107:728-734.
20. Gertler R, Rosenberg R, Feith M, et al. Pouch vs. no pouch following total gastrectomy: meta-analysis and systematic review. *American Journal of Gastroenterology* 2009; 104:2838-2851.
21. Yang K, Chen XZ, Hu JK. Pouch vs. no pouch following total gastrectomy: meta-analysis and systematic review: letter to the editor. *American Journal of Gastroenterology* 2010; 105:1208.
22. Syn NL, Wee I, Shabbir A, et al. Pouch Versus No Pouch Following Total Gastrectomy: Meta-analysis of Randomized and Non-randomized Studies. *Annals of Surgery* 2019; 269:1041-1053.
23. Fujioka K. Follow-up of nutritional and metabolic problems after bariatric surgery. *Diabetes Care* 2005; 28:481–484.
24. Lynch HT, Kaurah P, Wirtzfeld D, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: diagnosis, genetic counselling and prophylactic total gastrectomy. *Cancer* 2008; 112:2655-2663.

25. Shaw D, Blair V, Framp A, et al. Chromoendoscopic surveillance in hereditary diffuse gastric cancer: an alternative to prophylactic gastrectomy? *Gut* 2005; 54:461-468.
26. Jacobs MF, Dust H, Koeppe E, et al. Outcomes of Endoscopic Surveillance in Individuals With Genetic Predisposition to Hereditary Diffuse Gastric Cancer. *Gastroenterology* 2019; 157:87-96.
27. Obermair F, Rammer M, Burghofer J, et al. Cleft lip/palate and hereditary diffuse gastric cancer: report of a family harboring a CDH1 c.687 + 1G > A germline mutation and review of the literature. *Familial Cancer* 2018; 18:253-260.
28. Gronnier C, Messenger M, Robb WB, et al. Is the negative prognostic impact of signet ring cell histology maintained in early gastric adenocarcinoma? *Surgery* 2013; 154:1093-1099.
29. van der Kaaijt RT, van Kessel JP, van Dieren JM, et al. Outcomes after prophylactic gastrectomy for hereditary diffuse gastric cancer. *British Journal of Surgery* 2018; 105:176-182.

AUTEUR : Nom : BRES

Prénom : Capucine

Date de soutenance : 27 septembre 2019

Titre de la thèse : La gastrectomie totale prophylactique chez les patients porteurs de mutation CDH1 : Résultats d'une étude rétrospective multicentrique

Thèse - Médecine - Lille 2019

Cadre de classement : Thèse de Docteur en Médecine

DES + spécialité : Chirurgie viscérale et digestive

Mots-clés : gastrectomie totale prophylactique – CDH1 – suites post-opératoires

Résumé :

Contexte : La prise en charge des patients porteurs de mutation CDH1 est controversée avec peu de données disponibles. La gastrectomie totale prophylactique (GP) est la stratégie la plus efficace pour réduire le risque d'adénocarcinome gastrique à cellules isolées (ADCI) mais est accompagnée d'une morbidité postopératoire lourde avec des conséquences fonctionnelles importantes. La surveillance endoscopique peut s'avérer insuffisante pour détecter les ADCI à un stade précoce. Le but de ce travail multicentrique était de décrire la stratégie proposée aux patients porteurs de la mutation CDH1 ainsi que les suites de la GP. **Méthode :** Une étude rétrospective a été réalisée parmi 78 patients porteurs d'une mutation CDH1, suivi dans dix services de chirurgie digestive. **Résultats :** Sur 59 patients opérés d'une GP, 12(20.3%) ont eu des complications sévères, sans décès observé. Quarante-trois patients ont eu une endoscopie préopératoire avec des biopsies systématiques. Cinq (11.6%) d'entre eux avaient des biopsies positives. L'utilisation de la chromo-endoscopie permettait d'orienter les biopsies réalisées (37,5% de biopsies positives vs.12,5% sans chromo-endoscopie), mais avec une sensibilité faible. Ainsi, on retrouvait un ADCI sur pièce chez 32 patients (54.2%) dont 19 avaient eu des biopsies négatives en préopératoire. Après GP, la perte de poids moyenne était de 15%, stable après les six premiers mois postopératoires. **Conclusion :** En dépit de la forte morbidité associée, la GP doit être proposée aux porteurs de mutation CDH1 en raison du pronostic catastrophique des ADCI à un stade avancé et de la faible sensibilité de la surveillance endoscopique, même avec chromo-endoscopie.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Guillaume PIESSEN

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Mehdi KAROUI

Madame le Docteur Florence RENAUD

Madame le Docteur Sophie LEJEUNE

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Thibault VORON