

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur B. Hédon*

Quatrième partie
Préservation de la fertilité



*38^{es} JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2014*

Techniques chirurgicales de préservation de la fertilité dans les cancers gynécologiques et pathologies bénignes

C. HOCHE, V. CONRI
(Bordeaux)

Résumé

Les efforts de préservation de la fertilité se sont beaucoup développés récemment, sous l'impulsion de l'Institut national du cancer (INCa) en particulier dans la prise en charge des cancers avec la création de centres experts multidisciplinaires. Cette prise en charge dans le domaine oncologique a amené à un regain d'attention sur la nécessité au quotidien de préserver également la fertilité de jeunes femmes traitées pour des lésions bénignes.

Cet article est divisé en deux parties :

A - la première est consacrée aux techniques chirurgicales de préservation de la fertilité dans le cadre de pathologies bénignes ; seront abordées les actions possibles dans le cadre des endométrïomes, d'adénomyose, de lésions endométriales hyperplasiques et de lésions ovariennes borderline ;

B - la deuxième partie est consacrée aux techniques chirurgicales de préservation de la fertilité dans les cancers gynécologiques ; seront abordés les tumeurs de l'ovaire épithéliales et non épithéliales et les cancers du col utérin.

Groupe hospitalier Pellegrin - CHU Bordeaux - Centre Aliénor d'Aquitaine - Service de chirurgie gynécologique et médecine de la reproduction - Place Amélie Raba Léon - 33076 Bordeaux cedex

Correspondance : claud.hocke@chu-bordeaux.fr ; vanessa.conri@chu-bordeaux.fr

Les méthodes de préservation de la fertilité sont évoquées en cas d'endométrioses bilatéraux, de chirurgie itérative ou de chirurgie chez une patiente ayant une réserve ovarienne partiellement altérée en préopératoire.

En ce qui concerne l'adénomyose, les techniques chirurgicales de préservation de la fertilité peuvent correspondre soit à des excisions complètes de l'adénomyose, soit à des exérèses partielles.

En ce qui concerne l'hyperplasie de l'endomètre ou de carcinome endométrial de grade 1, un traitement médical de progestatif prolongé (au maximum 12 mois) peut être proposé avant une tentative de grossesse avec ensuite une chirurgie de clôture.

Pour les tumeurs borderline de l'ovaire, une attitude conservatrice peut très souvent être proposée que ce soit au stade initial (kystectomie si tumeur ovarienne bilatérale ou ovaire unique, annexectomie unilatérale si tumeur unique), y compris en cas de patiente en récurrence.

En ce qui concerne les tumeurs, la préservation de la fertilité dans les cancers de l'ovaire ne peut s'envisager que sur des tumeurs de stade 1 grades 1 et 2, à condition d'avoir pu obtenir un staging chirurgical complet. Les tumeurs germinales que ce soient des dysgerminomes, des tumeurs non dysgerminomateuses ou des tumeurs du stroma des cordons sexuels permettent souvent de proposer une chirurgie conservatrice pour la patiente.

En ce qui concerne les cancers du col utérin, la préservation de la fertilité par un traitement conservateur se discute dans les cancers du col de type micro-invasifs stade Pt1a1 mais également Pt1a1 avec emboles ou Pt1a2.

Cette prise en charge doit faire l'objet d'une concertation pluridisciplinaire.

Mots clés : adénomyose, endométriose, hyperplasie de l'endomètre, tumeur borderline de l'ovaire, cancer ovarien, cancer du col utérin

Déclaration publique d'intérêt

Absence de conflit d'intérêt.

A - PARTIE 1 POUR LES LÉSIONS BÉNIGNES (OU FRONTIÈRES)

INTRODUCTION

La préservation de la fertilité s'est beaucoup développée dans le cadre de la prise en charge des cancers avec la création dans la plupart des régions de centres experts multidisciplinaires, comme à Bordeaux, le Centre de préservation de la fertilité en Aquitaine (CPFA).

Cette prise en charge dans le domaine cancérologique a amené un regain d'attention sur la nécessité au quotidien de préserver la fertilité de femmes jeunes traitées pour des lésions bénignes.

Au cours de la première partie de l'exposé, nous évoquerons la prise en charge de la préservation de la fertilité dans le cadre de lésions bénignes ou frontières (*endométriose (endométriome, adénomyose), hyperplasie de l'endomètre, tumeur ovarienne borderline*).

A.I. Endométriome

A.I.1. Introduction

L'endométriome est défini comme un pseudo-kyste formé par invagination progressive dans le cortex de tissu endométrial ectopique [1]. Il est souvent asymptomatique mais peut être à l'origine de douleurs pelviennes, de dyspareunies ou d'infertilité. Il est associé à une endométriose pelvienne dans 17 à 44 % des cas et bilatéral dans 30 à 50 % des cas.

La préservation de la fertilité, en cas d'intervention, va s'effectuer à deux niveaux [2] :

- technique chirurgicale précise permettant de préserver au maximum la réserve ovarienne ;
- utilisation de l'assistance médicale à la procréation (AMP) et des nouvelles techniques de préservation de la fertilité dans certains cas particuliers à haut risque d'insuffisance ovarienne prématurée (IOP).

A.I.2. Physiopathologie

L'existence de l'endométriome peut perturber l'ovulation en raison d'une réaction inflammatoire, d'une augmentation de la pression intra-ovarienne qui vont entraîner des phénomènes de fibroses et d'activation prématurée des follicules avec atrésie folliculaire et diminution de la quantité et de la qualité ovocytaire. Ainsi, la réduction du nombre de follicules en cas d'endométriome chez la femme non opérée est évaluée à 25 % par rapport au côté sain. La densité en follicules du côté de l'endométriome est évaluée à 6,3 mm³ *versus* 25,1 mm³ par rapport à l'ovaire controlatéral normal [3].

La chirurgie de l'endométriome, elle aussi, entraîne très souvent une perte folliculaire [4], ainsi des follicules sont retrouvés dans 50 à 78 % des analyses de kystectomie. Le risque d'insuffisance ovarienne prématurée après chirurgie pour endométriomes bilatéraux est évalué à 2,4 %. Il faut noter que les dommages chirurgicaux en termes de réserve ovarienne sont plus importants lorsque l'endométriome a un diamètre supérieur ou égal à 4 cm. La chirurgie des endométriomes ne sera donc pas systématique avant fécondation *in vitro* (FIV) puisque cette technique n'améliore pas non plus le pronostic en termes de taux de grossesses en FIV (méta-analyse de Tsoumpou [5]).

A.I.3. Indication chirurgicale [6]

Le traitement chirurgical est obligatoire en cas de kyste supérieur à 5 cm, de kyste dont la bénignité n'est pas certaine, de kyste bilatéral, de kyste augmentant de volume, de kyste associé à une complication ou à des douleurs pelviennes sévères ou à une infertilité avec une ponction FIV non réalisable ou une patiente refusant la fécondation *in vitro*.

L'abstention est possible lorsque les kystes sont inférieurs à 3 cm et/ou lorsqu'il s'agit de kystes récidivants.

Lorsque la patiente souhaite une préservation de la fertilité en cas d'endométriome, la kystectomie ovarienne est à privilégier en évitant l'annexectomie ou l'ovariectomie.

A.I.4. Technique chirurgicale

Après une cytologie péritonéale, on réalise une adhésiolyse qui entraîne le plus souvent l'ouverture du kyste.

Cette ouverture du kyste servira d'incision. Après drainage et lavage du contenu du kyste, on réalisera le plus souvent une kystectomie par agrandissement de l'ouverture spontanée et dissection entre le kyste et le cortex ovarien jusqu'à ce que la paroi devienne plus

épaisse. Cette dissection se fait par tractions divergentes au niveau de la zone fibreuse souvent hilaire. Il faut coaguler préventivement puis sectionner.

La reconstruction de l'ovaire n'est pas nécessaire sauf dans les kystes ovariens volumineux où une suture au fil permet de diminuer l'électrocoagulation et d'améliorer au moins le score adhérentiel. Dans les endométriomes de petite taille, une ouverture du kyste associée à une électrocoagulation ou une vaporisation laser (*Plasmajet*) de l'intérieur du kyste est possible. Plus récemment, Donnez [7] a proposé une technique hybride associant une kystectomie des $\frac{2}{3}$ de l'endométriome et une vaporisation laser du tiers restant adhérent à l'ovaire, ceci dans le but d'améliorer la préservation de la réserve ovarienne. Les bons résultats de cette variante technique doivent cependant être confirmés. L'intervention se termine par la mise en place d'un produit anti-adhérences.

Dans les kystes récidivants, l'alternative à la chirurgie est soit une abstention chirurgicale et la mise en place d'une assistance médicale à la procréation, soit une ponction par échographie associée à une sclérothérapie par injection d'éthanol ou de méthotrexate [8].

A.I.5. Conséquences sur la réserve ovarienne

La méta-analyse de Raffi [9] montre une diminution significative de l'hormone anti-müllérienne (AMH) en postopératoire de 30 % avec une diminution plus prononcée si l'endométriome est bilatéral. Il existe un potentiel de récupération partielle entre 3 et 6 mois ; l'impact est plus important pour les endométriomes de diamètre supérieur à 4 cm.

A.I.6. Endométriome et AMP

Avant la fécondation *in vitro*, il est recommandé de réaliser une kystectomie lorsque le kyste endométriosique est de diamètre supérieur ou égal à 4 cm (*confirme le diagnostic, diminue le risque infectieux, améliore l'accès aux follicules, améliorerait la réponse ?*) sauf si la patiente a déjà été opérée (risque d'IOP par chirurgie itérative et absence d'amélioration du pronostic par la chirurgie) [10].

Les protocoles de FIV utilisés sont, en cas de bonne réponse, un protocole agoniste long avec double ou triple blocage ; en cas de moyenne ou mauvaise réponse, un protocole antagoniste.

A.I.7. Préservation de la fertilité en cas d'endométriome

Les techniques d'AMP utilisables pour préserver la fertilité sont :
– prélèvements et conservation d'ovocytes matures ;

- prélèvements d'ovocytes immatures et maturation *in vivo* des ovocytes ;
- prélèvement et conservation de tissu ovarien ;
- conservation d'embryons.

Les indications de ces techniques dépendent de l'évaluation du risque et sont proposées en général dans les situations suivantes : kystes bilatéraux, kystes à fort potentiel récidivant, récidive de kyste sur un ovaire déjà opéré, geste chirurgical chez une patiente dont la réserve ovarienne est basse (antécédent de radio et/ou chimiothérapie, âge supérieur à 35 ans, risque génétique d'IOP) [11].

A.II. Adénomyose

A.II.1. Introduction

En présence d'adénomyose, une chirurgie conservatrice pour préserver la fertilité peut être envisagée ; le type de chirurgie dépend du type de lésions : adénomyose diffuse ou focale.

La chirurgie conservatrice peut correspondre soit à une excision complète de l'adénomyose, soit à une réduction tumorale (excision partielle). L'efficacité sera jugée sur la réduction de la dysménorrhée, la diminution des ménorragies et le taux de grossesse [12].

Les patientes présentant une adénomyose focale sont candidates à une chirurgie de type 1, c'est-à-dire complète alors que les patientes présentant une adénomyose diffuse sont plus candidates à une chirurgie de type 2, c'est-à-dire optimale ou sub-optimale.

A.II.2. Classification des techniques chirurgicales [12]

- Excision complète de l'adénomyose
 - Adénomyomectomie soit directe (*technique analogue à la myomectomie*), soit avec reconstruction du mur utérin (*volets séromusculaires ou méthode du « triple flap »*).
- Excision partielle

Elle consiste à réaliser une chirurgie de réduction des lésions d'adénomyose, en laissant en place une zone séromusculaire d'une épaisseur de 10 mm afin de maintenir une fonctionnalité de l'utérus.

Des techniques non excisionnelles sont plus rarement utilisées (*ligature ou embolisation des artères utérines, ultrasons focalisés, résection de l'endomètre...*).

Globalement, les résultats de cette chirurgie (colligés par Grimbizis) [12] sont satisfaisants et montrent que la chirurgie conservatrice est faisable et efficace, avec un taux de réduction de la dysménorrhée de 54,6 à 84,6 %, une réduction des ménorragies de 50 à 73,7 % et un taux de grossesse de 46,9 à 60,5 %.

Le facteur pronostique principal de grossesse après adéno-myomectomie cœlioscopique est l'âge : dans le groupe de moins de 40 ans, il y a 41,3 % de grossesses contre 3,7 % après 40 ans [13].

Pour la plupart des auteurs, un essai de grossesse est permis 3 mois après la chirurgie ; l'AMP doit être utilisée rapidement et en cas d'AMP, en théorie, un transfert d'un embryon doit être proposé pour éviter les grossesses multiples et les ruptures utérines. La plupart des auteurs recommandant une césarienne systématique.

A.III. Hyperplasie de l'endomètre

A.III.1. Introduction

Trois à cinq pour cent des femmes ayant une hyperplasie atypique ou un carcinome endométrial de grade 1a (non invasif) ont moins de 40 ans et 70 % sont nullipares (*le taux d'infertilité augmente dans cette population en raison d'une augmentation de l'obésité et du syndrome des ovaires polykystiques (SOPK)*). Il est donc concevable d'envisager un traitement conservateur pour ces femmes jeunes.

A.III.2. Méthode

Après diagnostic de certitude (*hystérocopie et prélèvements biopsiques*) et bilan d'extension (*au minimum IRM mais le plus souvent association d'une cœlioscopie pour vérifier la normalité des annexes*), la patiente est mise sous traitement médical [14]. Le traitement médical peut être une prise journalière par voie orale de progestatif de type nomégestrol (160 ml/jour) ou acétate de médroxyprogestérone (200 mg/jour) ou un stérilet au lévonorgestrel. Une biopsie d'endomètre systématique et une échographie de contrôle doivent être faites à 3 et à 6 mois afin d'évaluer qu'il y a au moins une réponse partielle.

En l'absence de rémission complète histologique à 12 mois, il faut se poser la question d'arrêter le traitement conservateur et de proposer une chirurgie radicale (*36 % d'hystérectomies*).

La tentative de grossesse est possible dès la rémission obtenue ; en l'absence de grossesse rapide, il faut proposer une assistance médicale à la procréation.

Après l'accouchement (*ou au maximum après cinq ans d'attente*), une hystérectomie est recommandée puisqu'il existe un taux de récurrence important de plus de 50 % à 3 ans même lorsque la rémission complète avait été obtenue à un an.

Le pourcentage de patientes obtenant une grossesse est de 32 % dans la méta-analyse de Koskas (*dont 54,1 % obtenues par AMP*). Chez les patientes qui étaient infertiles, la plupart des grossesses sont obtenues par AMP (85,7 %).

A.III.3. Commentaires

La littérature est discordante sur le meilleur pronostic des hyperplasies de l'endomètre *versus* les cancers endométriaux de grade 1a (*réponse plus favorable dans la méta-analyse de Koskas, réponses identiques dans la méta-analyse de Gallos [15]*).

Dans tous les cas, il existe entre 2 et 4 % de progression des lésions au cours du suivi ou d'apparition de cancers de l'ovaire.

A.IV. Tumeur borderline de l'ovaire

A.IV.1. Introduction

Les tumeurs borderline de l'ovaire représentent 10 à 20 % des tumeurs épithéliales de l'ovaire et dans un tiers des cas le diagnostic est fait avant 40 ans, nécessitant un traitement préservant la fertilité [16]. Il s'agit soit de réaliser une chirurgie conservatrice, soit d'utiliser les nouvelles méthodes de préservation de la fertilité, dont la cryopréservation ovarienne.

A.IV.2. Indication thérapeutique [16]

- Indication de la chirurgie conservatrice :
 - patiente avec tumeur stade 1a (*méthode de référence annexectomie unilatérale ; discuter kystectomie, complète*) ;
 - patiente avec un seul ovaire et/ou atteinte bilatérale.
- Indication de la cryopréservation ovarienne :
 - patiente avec tumeur stade 1b.

A.IV.3. Méthode chirurgicale

Le traitement standard recommandé en cas de tumeur de stade 1a est conservateur et correspond à une annexectomie unilatérale associée

à une omentectomie et à une appendicectomie (si histologie muqueuse) (méta-analyse de Maltaris [17]).

Dans ces stades, lorsqu'une kystectomie a été réalisée avant l'histologie, il est acceptable si la résection est complète (marges saines) de s'en tenir là.

Dans les stades 1b, une kystectomie associée à une annexectomie ou une kystectomie bilatérale peuvent être envisagées en fonction du bilan d'imagerie et des conditions locales.

Dans une maladie plus avancée, le traitement conservateur peut encore être réalisé si l'on a obtenu le consentement de la patiente. Il s'accompagne alors d'un taux de récurrence d'au moins 15 % mais il n'y a pas d'effet négatif sur les taux de survie.

En cas de récurrence, celle-ci peut encore être traitée de façon conservatrice, sauf s'il existe des implants invasifs.

A.IV.4. Résultats

Les taux de récurrences sont de 2,5 à 5,7 % en cas de chirurgie radicale complète, de 0 à 20 % en cas d'annexectomie unilatérale et de 12 à 58 % en cas de kystectomie.

Le taux d'accouchement est de 50 %, les grossesses étant en majorité spontanées.

À noter qu'en cas d'infertilité la FIV est permise.

Bibliographie

- [1] Canis M, Bourdel N, Botschorishvili R *et al.* Endométriome ovarien. EMC 2014.
- [2] Gelbaya TA, Nardo LG, Evidence-based management of endometrioma. *Reprod BioMed OnLine* 2011;23:15-24.
- [3] Kitajima M, Defrère S, Dolmans MM *et al.* Endometriomas as a possible cause of reduced ovarian reserve in women with endometriosis. *Fertil Steril* 2011;96:685-91 et Kitajima M, Dolmans MM, Donnez O *et al.* Enhanced follicular recruitment and atresia in cortex derived from ovaries with endometriomas. *Fertil Steril* 2014;101:1031-7.
- [4] Tang Y, Chen SL, Chen X *et al.* Ovarian damage after laparoscopic endometrioma excision might be related to the size of cyst. *Fertil Steril* 2013;100:464-9
- [5] Gelbaya TA, Nardo Ng, Evidence-based management of endometrioma, *Reprod BioMed OnLine* 2011;23:15-24.
- [6] Canis M, Bourdel N, Botschorishvili R *et al.* Endométriome ovarien. EMC 2014.
- [7] Donnez J, Lousse JC, Jadoul P *et al.* Laparoscopic management of endometriomas using a combined technique of excisional (cystectomy) and ablative surgery. *Fertil Steril* 2010;94:28-32.
- [8] Canis M, Bourdel N, Botschorishvili R *et al.* Endométriome ovarien. EMC 2014.
- [9] Raffi F, Metwally M, Amer M. The impact of excision of ovarian endometrioma on ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:3146-54.
- [10] Gelbaya TA, Nardo LG. Evidence-based management of endometrioma. *Reprod BioMed OnLine* 2011;23:15-24.
- [11] Aubard Y, Poirot C. Tumeurs ovariennes présumées bénignes et fertilité. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2013;42:794-801.
- [12] Grimbizis GF, Mikos T, Tarlatzis B, Uterus-sparing operative treatment for adenomyosis. *Fertil Steril* 2014;101:472-87.
- [13] Kishi Y, Yabuta M, Taniguchi F. *Fertil Steril* 2014 (in press).
- [14] Simpson AN, Feigenberg T, Clarke BA *et al.* Fertility sparing treatment of complex atypical hyperplasia and low grade endometrial cancer using oral progestin. *Gynecol Oncol* 2014;113:220-233 et Koskas M, Uzan J, Luton D. Prognostic factors of oncologic and reproductive outcomes in fertility-sparing management of endometrial atypical hyperplasia and adenocarcinoma: systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2014;101:785-94.
- [15] Gallos ID, Ypa J, Rajkhowa M *et al.* Regression, relapse and birth rates with fertility-sparing therapy for endometrial cancer and atypical complex endometrial hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207:266.e1-12.
- [16] Tropé CG, Kaern J, Davidson B. Borderline ovarian tumours. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2012;26:325-336.
- [17] Méta-analyse de Maltaris. *Gynecol Oncol* 2006;103:1109-1121.

B - PARTIE 2 POUR LES LÉSIONS NÉOPLASIQUES

INTRODUCTION

En cancérologie, on note une augmentation d'incidence des cancers et une diminution de la mortalité en lien avec les progrès thérapeutiques actuels de par la détection plus précoce de certains cancers, la précision des diagnostics, l'amélioration des traitements initiaux et de rattrapage. Les traitements, chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie peuvent altérer la fonction de reproduction (appareil gynécologique, gamétogenèse, qualité des gamètes, fonction endocrine, sexualité).

L'âge de la première grossesse étant de plus en plus tardif, certains traitements anticancéreux sont mis en place chez des patientes n'ayant pas achevé ou accompli leur projet de grossesse.

La possibilité de mener à bien un projet parental chez les patientes traitées pour un cancer est un élément majeur de leur qualité de vie à distance des traitements [1].

Le plan cancer 2009-2013 (mesure 21-3) prévoit d'améliorer l'accès à la préservation de la fertilité des personnes atteintes de cancer.

Il s'agit donc d'un axe majeur de développement en soins de support.

Cependant, il est à noter que même si cette problématique est prise en compte à l'heure actuelle et intégrée dans la réflexion médicale, certains freins à l'abord de cette dimension spécifique restent assez présents :

- la focalisation sur le traitement spécifique et la guérison ;
- la somme d'information à délivrer sur la pathologie, le traitement et les effets secondaires des traitements ;
- la réserve sur le pronostic vital ;
- la difficulté d'appréhender le risque d'infertilité de certains traitements, notamment en cas de traitements novateurs ou d'association de différents types de traitements ;
- la crainte d'une moindre efficacité ou de laisser en place la maladie en cas de conservation ;
- la méconnaissance des possibilités de préservation de la fertilité ;
- le temps à consacrer à une information claire, pertinente, accessible au patient.

La préservation de la fertilité s'entend de façon différente dans les cancers gynécologiques où l'appareil reproducteur lui-même est directement impacté par la pathologie cancéreuse.

Dans certaines situations très précises en cancérologie gynécologique, les données de la littérature permettent d'envisager des traitements conservateurs. Une nouvelle discipline « l'oncofertilité » émerge actuellement prenant en compte la sécurité des traitements conservateurs, l'efficacité (pouvant être incertaine, de la préservation de la fonction reproductive dans son ensemble), les effets secondaires des traitements médicaux et la possibilité de recourir à des traitements de l'infertilité.

B.I. Cancer de l'ovaire

B.I.1. Tumeurs épithéliales

Concernant les tumeurs épithéliales de l'ovaire, le pic d'incidence est de 60 ans. Le pronostic oncologique de ces lésions est sombre, les cancers ovariens représentant la 1^{re} cause de mortalité dans les cancers gynécologiques.

Cependant, environ 20 % des cancers épithéliaux de l'ovaire sont diagnostiqués à un stade I, et 3 à 17 % des cas surviennent chez des femmes de moins de 40 ans. On retrouve également 7 à 8 % de stade I chez des femmes de moins de 35 ans [2-5].

Dans les stades précoces de cancers ovariens (stade FIGO I), le taux de survie à 5 ans est de 76 à 95 % [6, 7].

Le traitement conservateur peut être retenu dans ces indications puisque les techniques de préservation de la fertilité sont décrites comme n'altérant par le pronostic oncologique [8, 9].

Les données de la littérature permettent d'envisager une préservation utérine et annexielle controlatérale chez des femmes jeunes ayant un désir de grossesse en cas de stade I précoce.

La chirurgie de préservation de la fertilité dans les cancers ovariens débutants doit comprendre une stadification complète incluant une annexectomie unilatérale du côté de la tumeur, une cytologie péritonéale, une exploration complète péritonéale avec biopsies péritonéales, une lymphadénectomie pelvienne et lombosacrée, une omentectomie infra-colique.

Cette chirurgie est fondamentale y compris dans les stades précoces devant le fait que l'atteinte ganglionnaire, par exemple, est de l'ordre de 10 à 25 % en pelvien et 6 % en aortique [10], modifiant alors le stade de la maladie et n'autorisant plus un traitement conservateur.

Les biopsies de l'ovaire controlatéral sont optionnelles, non recommandées en cas d'aspect normal. Il existe un risque adhérentiel pouvant grever la fertilité ultérieure, à mettre en parallèle avec un taux faible d'atteinte microscopique de 0 à 2,5 % si l'aspect est macroscopiquement normal.

Des biopsies ovariennes doivent être réalisées en cas d'anomalie détectée en préopératoire ou d'aspect anormal visuel per-opératoire.

Par ailleurs, une chirurgie conservatrice de l'ovaire ne doit être proposée qu'en cas de réserve ovarienne suffisante.

L'appendicectomie est recommandée dans les tumeurs mucineuses.

Une hystérocopie avec curetage utérin doit y être couplée, notamment en cas de tumeur endométrioïde.

Un autre point est à rappeler : en cas d'analyse extemporanée non disponible ou de doute, une chirurgie conservatrice au niveau annexielle doit être réalisée. À la suite de l'analyse anatomopathologique définitive, la patiente pourra être adressée à un service spécifique pour le traitement définitif.

Les résultats et indications de cette chirurgie conservatrice font encore débat dans la littérature.

Selon les guidelines de 2007 de l'*American College of Obstetrics and Gynecology* (ACOG) et de l'*European Society for Medical Oncology* (ESMO) en 2008, ces techniques peuvent être validées pour les stades IA grade 1 et 2, non à cellules claires, chez des patientes compliantes au suivi et ayant bénéficié d'une stadification complète. Ces recommandations sont superposables à celles de l'INCa 2009.

Certains points sont cependant à discuter :

B.I.1.a. Le stade corrélé au pronostic oncologique

Deux questions sont sous-tendues :

- quel est le pronostic des patientes avec un cancer précoce ovarien bénéficiant de cette chirurgie conservatrice ?
- et quel est le taux de rechute en cas de traitement conservateur ?

Du fait de la rareté de ces situations, aucun essai randomisé n'est disponible.

Selon Morice [11], le risque de maladie controlatérale est plus élevé dans les stades IB et IC avec un taux de rechute plus important (7/30 dans le stade IA soit 23,3 % contre 3/3 soit 100 % dans les stades IC). De même le taux de survie s'abaisse de 92 % à 70 % entre un grade 1 et 2.

D'autres études sont discordantes : Zanetta *et al.* rapportent 5 rechutes : 4 stades IA (4/32 soit 12,5 %) et 1 stade IC (1/22 soit 4,5 %) [8]. Schilder *et al.* rapportent 5 rechutes : 4 stades IA (4/42 soit 9,5 %) et 1 stade IC (1/10 soit 10 %) [9]. Dans la série de Park [10, 12], la survie des patientes à 5 ans et la survie globale avec un stade IA étaient de 83 % et 91 % respectivement et de 78 % et 88 % en cas de stade IC, ces taux sont comparables à ceux des stades IA et IC traités de façon plus radicale.

Ils concluent donc individuellement que la chirurgie conservatrice peut être étendue aux stades IC indépendamment du grade.

La méta-analyse de Wright retient que le grade 3 et le stade IC restent les 2 facteurs indépendants affectant le pronostic [13].

L'analyse rétrospective de Fruscio retrouve un taux de rechute et de survie globale comparable dans les tumeurs de grade 3 en cas de chirurgie conservatrice et en cas de chirurgie radicale en comparant les patientes à celles d'ICON1/ACTION [14].

Certains auteurs suggèrent la possibilité d'un traitement conservateur suivi d'une chimiothérapie dans les stades IA à cellules claires ou IC avec histologie favorable [15]. Par contre les IA grade 3 ou IC cellules claires ou grade 3 ne doivent pas relever d'un traitement conservateur.

Dans l'étude de Kashima [16], en poolant 7 études avec un total de 502 patientes, le taux de rechute selon les stades est la suivante : 9,5 % pour les IA, 20 % pour les IB, 16,4 % pour les IC. Cependant, certaines datas suggèrent également un taux insuffisant de stadifications chirurgicales.

Enfin, le stade IC par rupture per-opératoire semble équivalent en termes de survie aux stades IA.

Dernier point, en cas de traitement conservateur, le suivi doit être régulier tous les 3 mois reposant sur l'examen clinique, le dosage du CA125 et la surveillance échographique.

B.I.1.b. Le type de chirurgie possible (laparotomie versus cœlioscopie)

La laparoscopie a été démontrée comme faisable dans les stades précoces avec la réserve de la taille du kyste > 10 cm, taille à partir de laquelle le risque est important de rupture per-opératoire. Une autre limite de l'approche cœlioscopique est la capacité à réaliser une exploration complète.

B.I.1.c. Le type histologique

Il s'agit d'un facteur pronostique important : celui des carcinomes à cellules claires est plus péjoratif avec un taux de survie inférieur aux autres types séreux, mucineux ou endométrioïdes [11, 17].

D'après la littérature, sur des séries rétrospectives, on remarque que 53 % des tumeurs sont mucineuses et qu'il s'agit du type histologique le plus fréquent chez des patientes jeunes.

La chirurgie conservatrice peut également être envisagée dans ce type histologique [18].

Les taux de rechute décrits selon le type histologique sont 8,1 % pour les mucineux, 15,4 % pour les endométrioïdes, 17,6 % pour les séreux et 18,2 % pour les cellules claires [18].

Par la suite, la nouvelle classification en bas grade et haut grade des carcinomes séreux, une meilleure compréhension des différents sous-types histologiques et de leur agressivité permettront de clarifier également la prise en charge des jeunes patientes désireuses de préserver leur fertilité.

B.I.1.d. La chirurgie radicale de clôture après projet de grossesse

La place de cette chirurgie après le projet de grossesse reste sujet à controverse.

Selon certaines études, une chirurgie radicale pourrait être proposée de façon décalée après la ménopause, en ayant l'avantage de préserver également la fonction endocrine ovarienne restante [16, 19]. Cependant, il faut noter que le risque de rechute notamment controlatéral au niveau ovarien est estimé à 8 % (stade IA) et 10 % dans les stades IC. Cette position pourrait être discutée dans le cas de très

jeunes femmes sélectionnées avec une surveillance rigoureuse, ce qui autoriserait un délai par rapport à cette chirurgie.

B.I.2. Concernant le pronostic de la fertilité

La première considération découle de l'approche chirurgicale, le traitement par laparoscopie entraînant moins de risques adhérentiels que la laparotomie et donc un impact plus faible sur le risque induit d'infertilité d'origine iatrogène.

Un autre point important est la nécessité ou non d'un traitement par chimiothérapie adjuvante. À noter cependant que les polychimiothérapies utilisées par sels de platine et taxanes sont à faible risque de gonadotoxicité comparativement à d'autres cytostatiques.

Des grossesses à terme ont été décrites dans ces situations de chirurgie conservatrice avec chimiothérapie. Cependant, moins de la moitié des patientes ont souhaité être enceintes dans les séries de traitement conservateur.

Le taux de conception est supérieur à 60 % avec un taux de 17 % de fausses couches.

Le recours aux techniques d'AMP dans ce contexte est controversé et la cryopreservation ovarienne reste discutable dans ces indications devant le fait que l'innocuité n'est pas prouvée.

Enfin, dans la situation de cancer ovarien chez une femme jeune, la recherche de mutations délétères BRCA 1 et 2 doit être faite pour adapter la surveillance ovarienne et mammaire.

B.I.3. En synthèse

Les patientes éligibles à un traitement conservateur en cas de cancer ovarien précoce doivent être sélectionnées :

- âge < 40 ans ;
- référées à un centre spécialisé ;
- être compliantes en termes de suivi ;
- doivent avoir un *staging* chirurgical complet.

Le traitement conservateur est une option sûre dans des cas sélectionnés comme les stades I, grades 1 et 2, bien que la discussion puisse être engagée dans certains grades 3 et stades IC.

Le traitement conservateur chez les femmes jeunes s'accompagne d'un taux de survie de 83 à 100 %. Le taux de rechute controlatéral est de 5 % avec possibilité d'une reprise chirurgicale ne grevant pas le pronostic oncologique. Enfin, le taux de conception est élevé de 60 à 100 % dans ces cas [20].

B.II. Tumeurs non épithéliales

Elles représentent moins de 20 % des cancers ovariens de l'adulte. On distingue essentiellement les tumeurs germinales et les tumeurs du stroma et des cordons sexuels.

Il s'agit d'une pathologie plus fréquente chez les femmes jeunes. Le pronostic est généralement bon car ces tumeurs sont diagnostiquées à un stade précoce dans plus de 50 % des cas. La survie à 5 ans est de 97 % tous stades confondus [21].

Il faut donc adapter la prise en charge sur le plan carcinologique tout en préservant la fertilité.

Une des difficultés rencontrées est souvent la découverte en postopératoire du diagnostic.

B.II.1. Tumeurs germinales : regroupant les dysgerminomes et tumeurs non dysgerminomateuses

B.II.1.a. Dysgerminomes

Ce sont les tumeurs les plus fréquentes des tumeurs germinales malignes de l'ovaire.

Ces lésions sont le plus souvent unilatérales dans 83 % des cas.

B.II.1.b. Tumeurs non dysgerminomateuses

Les lésions de moins bon pronostic sont représentées par les tumeurs vitellines avec des risques d'extension locorégionale et ganglionnaire, les tératomes immatures de grade élevé sur la composante neuro-ectodermique, les choriocarcinomes purs non gestationnels.

Le traitement de ces lésions repose sur la chirurgie conservatrice par annexectomie simple, souvent couplée à une stadification (inspection péritonéale, cytologie et biopsies péritonéales et épliploïques) et lymphadénectomie guidée par le bilan d'imagerie préopératoire. Cette chirurgie conservatrice peut être réalisée dans certains cas par laparoscopie. La chimiothérapie par BEP (bléomycine, étoposide, platine) apporte de très bons résultats en termes de survie et n'altère pas la fertilité [21] avec une récupération de 91,5 % de la fonction ovarienne normale.

B.II.2. Tumeurs du stroma et des cordons sexuels

Ces tumeurs correspondent à environ 8 % de la pathologie ovarienne néoplasique et regroupent les tumeurs de la granulosa et les tumeurs de Sertoli-Leydig principalement.

Dans les tumeurs de la granulosa, un bilan endométrial doit être associé puisque l'on retrouve 4 à 20 % d'adénocarcinomes associés.

Le traitement repose sur une annexectomie simple unilatérale (lésions le plus souvent unilatérales), associé à une hystéroscopie et curetage endométrial et une stadification péritonéale. Le traitement adjuvant repose également sur une chimiothérapie type BEP.

Par contre peu de données sont disponibles sur l'impact des techniques de PMA. Dans les tumeurs de bon pronostic telles que les dysgerminomes, celles-ci peuvent être utilisées en cas d'infertilité.

Par contre de façon constante on peut retenir la nécessité d'un bilan préopératoire d'évaluation de la fonction ovarienne par dosage de l'AMH [22].

B.III. Cancer du col utérin

Le cancer du col utérin représente 3 070 cas par an en France, responsable de 1 070 décès (2005). Le pic d'incidence est de 40 ans. Les patientes en âge de procréer représenteraient 709 cas par an et plus de la moitié présenteraient un cancer de moins de 2 cm.

Le rationnel du traitement conservateur au niveau utérin tient compte du risque d'atteinte paramétriale et ganglionnaire.

Ce risque est de 0 à 7 % en cas de tumeur de moins de 2 cm.

L'évaluation ganglionnaire est donc indiquée pour la connaissance de ce statut qui, s'il est positif, doit faire proposer un traitement par radiochimiothérapie sans traitement conservateur possible.

De la même façon, le risque d'atteinte paramétriale doit faire proposer un traitement de la lésion du col et des tissus environnants (paracervix, paramètres proximaux) [23].

Dans cette thématique de traitement conservateur, 2 stratégies peuvent être discutées.

B.III.1. Premièrement au niveau utérin

- En cas de micro-invasif stade pT1A1 (≤ 3 mm profondeur et < 7 mm en surface), sans embols, le diagnostic est fait sur pièce de conisation. La conisation simple est suffisante si les marges obtenues sont saines.

En cas de marges non saines, une deuxième conisation peut être proposée.

Il est à noter qu'après conisation de plus de 10 mm, les risques obstétricaux sont actuellement documentés et il peut exister un risque d'infertilité par 3 mécanismes : disparition de la glaire cervicale, sténose cicatricielle et fausse couche spontanée par incompétence cervicale. Les patientes doivent être informées de ces risques notamment en cas de reprise de conisation.

- En cas de stade pT1A1 avec embols ou IA2, une des options est la réalisation d'une lymphadénectomie pelvienne. L'option de recherche du ganglion sentinelle semble intéressante pour augmenter le taux de détection des drainages aberrants.
- En cas de pN0, un des traitements conservateurs envisageables est la trachélectomie élargie qui consiste à réséquer le col jusqu'au niveau isthmique et les paramètres et par cervix en épargnant le corps utérin.

Les indications préférentielles ont été affinées au niveau mondial et sont les cancers du col utérin stades IA2 et IB1 de moins de 2 cm de plus grand axe. Les lésions étendues au niveau de l'endocol sont une contre-indication de même que les histologies inhabituelles [24, 25].

Les patientes doivent donc bénéficier d'un bilan préopératoire complet incluant une IRM abdominopelvienne et un examen colposcopique.

Le taux de rechute dans ces situations est inférieur à 5 %. Le principal facteur pronostique de rechute retrouvé dans la littérature est la taille supérieure à 2 cm. En ce qui concerne le taux de grossesse, celui-ci est de 65 % avec un risque de fausse couche de l'ordre de 15 %.

Les différentes techniques décrites dans la littérature sont la trachélectomie élargie par voie vaginale associée à une lymphadénectomie pelvienne laparoscopique ou opération de Dargent, la trachélectomie décrite par voie abdominale par laparotomie ou laparoscopie et les approches par voie laparoscopie robot assistée [26].

L'hystérectomie de clôture après obtention des grossesses ne semble pas nécessaire à envisager au vu du risque très réduit de rechute centropelvienne, mais est à moduler notamment dans certains types histologiques comme l'adénocarcinome.

En cas de trachélectomie, la surveillance doit comporter un frottis minimum une fois par an associé à une IRM tous les 4 mois pendant 2 ans puis tous les 6 mois pendant 3 ans, puis de façon annuelle

Ces données sont reprises dans les référentiels de la Société française d'oncologie gynécologique (SFOG) [27].

Option : traitement chirurgical conservateur de l'utérus et des ovaires possible pour les stades précoces patientes jeunes sous conditions :

- conisation préthérapeutique,
- âge compatible avec une grossesse et,
- désir de grossesse et,
- plus grande taille tumorale inférieure à 2 cm et,
- absence d'embolie et,
- pN (-) pelvien et,
- marge endocervicale \geq 8 mm.

Certaines équipes ont également proposé la séquence chimiothérapie néoadjuvante pour des tumeurs supérieures à 2 cm. Cela correspond à des facteurs de plus mauvais pronostic tels que la profondeur d'invasion stromale, l'invasion lymphovasculaire, les risques d'embols ou de micrométastases. Ces critères indiquent un risque majoré de rechute même en cas de traitement radical.

La chimiothérapie néoadjuvante est une option émergente pour la préservation de la fertilité chez les patientes de stade IB1-2 ou II A1 afin de les rendre accessibles à un traitement conservateur. Par ailleurs, la réponse à la chimiothérapie est un facteur prédictif positif mais introduit également une gonadotoxicité en fonction des protocoles. Cette approche a été décrite initialement par l'équipe de Plante en 2006 [28] mais reste expérimentale.

En synthèse, le traitement conservateur doit intégrer les éléments pronostiques tels que le statut ganglionnaire, la place du ganglion sentinelle en termes d'ultrastadification, le type histologique controversé tel que l'adénocarcinome, l'atteinte paramétriale, la taille lésionnelle, la présence ou non d'embols, le type de traitement conservateur réalisé et la sécurité carcinologique.

B.III.2. Deuxièmement, un traitement conservateur ovarien peut être proposé dans les indications suivantes :

- cancer épidermoïde de plus grande taille tumorale inférieure à 2 cm et pN0 pelvien et âge de moins de 40 ans ;
- une transposition ovarienne peut être retenue en cas de stade IA2 IB1, N0 à l'imagerie traité selon l'option curiethérapie utéro-vaginale première suivie d'une colpohystérectomie avec lymphadénectomie pelvienne ;
- la transposition ovarienne en cas d'irradiation permet une conservation de la fonction ovarienne chez 89 % des patientes recevant une curiethérapie et 60 % des patientes recevant une curiethérapie avec radiothérapie externe [29].

CONCLUSION

Dans l'évaluation de la balance « bénéfico-risque » des stratégies thérapeutiques, l'équipe médico-chirurgicale pluridisciplinaire doit désormais intégrer les risques de toxicité sur la fonction de reproduction.

Elle doit privilégier à « effet thérapeutique équivalent », le traitement le moins toxique sur la fertilité, considérer « les chimiothérapies » comme à risque sur la fertilité, désescalader les traitements chirurgicaux pelviens sous couvert d'une analyse pertinente des risques et types histologiques, évaluer l'impact des nouvelles molécules et intégrer dans sa réflexion les paramètres propres à chaque patiente en termes de réserve ovarienne.

Bibliographie

- [1] Lee SJ *et al.* American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol* 2006;24:18:2917-2931.
- [2] Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C *et al.* Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006;56:106-30.
- [3] Green JA. Early ovarian cancer - Time for a rethink on stage? *Gynecol Oncol* 2003;90:235-7.
- [4] Duska LR, Chang YC, Flynn CE, Chen AH, Goodman A, Fuller AF *et al.* Epithelial ovarian carcinoma in the reproductive age group. *Cancer* 1999;85:2623-9.
- [5] Plaxe SC, Braly PS, Freddo JL, McClay E, Kirmani S, Howell SB. Profiles of women age 30-39 and age less than 30 with epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1993;81:651-4.
- [6] Voest EE, van Houwelingen JC, Neijt JP. A meta-analysis of prognostic factors in advanced ovarian cancer with median survival and overall survival (measured with the log (relative risk)) as main objectives. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989;25:711-20.
- [7] Heintz AP, Odicino F, Maisonneuve P, Beller U, Benedet JL, Creasman WT *et al.* Carcinoma of the ovary. *Int J Gynaecol Obstet* 2003;83(1):135-66.
- [8] Zanetta G, Chiari S, Rota S, Bratina G, Maneo A, Torri V *et al.* Conservative surgery for stage I ovarian carcinoma in women of childbearing age. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:1030-5.
- [9] Schilder JM, Thompson AM, DePriest PD, Ueland FR, Cibull ML, Kryscio RJ *et al.* Outcome of reproductive age women with stage IA or IC invasive epithelial ovarian cancer treated with fertility-sparing therapy. *Gynecol Oncol* 2002;87:1-7.
- [10] Park JY, Kim DY, Suh DS, Kim JH, Kim YM, Kim YT, Nam JH. Outcomes of fertility-sparing surgery for invasive epithelial ovarian cancer: oncologic safety and reproductive outcomes. *Gynecologic Oncology* 2008 September;110(3):345-353
- [11] Morice P, Leblanc E, Rey A, Baron M, Querleu D, Blanchot J *et al.* Conservative treatment in epithelial ovarian cancer: results of a multicenter study of the GCCLCC (Groupe des Chirurgiens du Centre de Lutte Contre le Cancer) and SFOG (Société Française d'Oncologie Gynécologique). *Hum Reprod* 2005;20:1379-85.
- [12] Park J, Kim D, Kim Y, Kim J, Kim Y, Nam J. Proper indications for fertility-sparing surgery in young patients with early stage epithelial ovarian cancer. University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center, Seoul, Republic of Korea. Abstracts presented for the 43rd annual meeting of the Society of Gynecologic Oncology, Austin, Tx USA. *Gynecol Oncol* 2012 March.
- [13] Wright JD, Shah M. Fertility preservation in young women with epithelial cancer. *Cancer* 2009;115(18):4118-26.
- [14] Fruscio R, Corso S. Conservative management of early epithelial ovarian cancer: results of a large retrospective series. *Ann Oncol* 2013;24(1):138-44.
- [15] Satoh T. Outcomes of fertility sparing surgery for stage I epithelial ovarian cancer: a proposal for patient selection. *J Clin Oncol* 2010;28(10):1727-32.
- [16] Katsunori Kashima, Tetsuro Yahata. Outcomes of fertility-sparing surgery for women of reproductive age with FIGO stage IC epithelial ovarian cancer. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2013 April;121:53-55.
- [17] Young RC, Walton LA, Ellenberg SS, Homesley HD, Wilbanks GD, Decker DG *et al.* Adjuvant therapy in stage I and stage II epithelial ovarian cancer. Results of two prospective randomized trials. *N Engl J Med* 1990;322:1021-7.
- [18] Hiroaki Kajiyama, Kiyosumi Shibata, Mika Mizuno, Akihiro Nawa, Kimio Mizuno. Fertility-sparing surgery in young women with mucinous adenocarcinoma of the ovary. *Gynecologic Oncology* 2011 August;122(2):334-338.
- [19] Borgfeldt C, Iosif C, Masback A. Fertility-sparing surgery and outcome in fertile women with ovarian borderline tumors and epithelial invasive ovarian cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007;134:110-4.

[20] Zapardiel I, Diestro MD, Aletti G. Conservative treatment of early stage ovarian cancer: oncological and fertility outcomes. *EJSO* 2014;40:387-393.

[21] Low JJ, Perrin LC, Crandon AJ, Hacker NF. Conservative surgery to preserve ovarian function in patients with malignant ovarian germ cell tumors. A review of 74 cases. *Cancer* 2000;89:391-8.

[22] Bats AS, Larousserie F, Le Frère Belda MA, Metzger U, Lécureu F. Tumeurs non épithéliales malignes de l'ovaire. *Gynécologie Obstétrique et Fertilité* 2009;37:627-632.

[23] Narducci F, Phalippou J, Taieb S, Ceugnart L, Lambaudie E, Querleu D, Leblanc E. Traitement conservateur du cancer du col utérin : technique et indications de la trachélectomie élargie ou opération de Dargent. *Imagerie de la femme* 2010;20:89-93.

[24] Mathevet P, Lazlo E, Dargent D. La

préservation de la fertilité dans les cancers du col utérin de stade précoce. *Gynécologie Obstétrique et Fertilité* 2003;31:706-712.

[25] Querleu D, Chopin N, Covens A, Mathevet P. Présentation IGCS 2006.

[26] Martinez A, Poilblanc M, Ferron G, Querleu D *et al.* Fertility-preserving surgical procedures, techniques. *Best Practice Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2012;26:407-424.

[27] SFOG. Référentiel cancer du col utérin 2009.

[28] Plante M *et al.* Neoadjuvant chemotherapy followed by vaginal radical trachelectomy in bulky stage IB1 cervical cancer: case report. *Gynecol Oncol* 2006;101:367-370.

[29] Morice P, Juncker L, Rey A *et al.* Ovarian transposition for patients with cervical carcinoma treated by radiosurgical combination. *Fertil Steril* 2000;74:743-748.