



**HAL**  
open science

## Tumeurs frontières de l'ovaire. Recommandations pour la pratique clinique du CNGOF – Fertilité

Jade de Raad, Lucie M Rolland, Michael Grynberg, Blandine Courbiere,  
Emmanuelle Mathieu D'argent

### ► To cite this version:

Jade de Raad, Lucie M Rolland, Michael Grynberg, Blandine Courbiere, Emmanuelle Mathieu D'argent. Tumeurs frontières de l'ovaire. Recommandations pour la pratique clinique du CNGOF – Fertilité. Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie, 2020, 48 (3), pp.330-336. 10.1016/j.gofs.2020.01.020 . hal-02472897

**HAL Id: hal-02472897**

**<https://hal.science/hal-02472897>**

Submitted on 18 Feb 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

# Tumeurs frontières de l’ovaire. Recommandations pour la pratique clinique du CNGOF – Fertilité

Borderline ovarian tumours: CNGOF guidelines for clinical practice – Fertility

J. de Raad<sup>a,\*</sup>, L. Rolland<sup>b</sup>, M. Grynberg<sup>a,c,d</sup>, B. Courbiere<sup>b,e</sup>, E. Mathieu d’Argent<sup>f,g</sup>

<sup>a</sup> Service de médecine de la reproduction, hôpital Antoine-Béclère, 157, rue de la Porte-de-Trivaux, 92140 Clamart, France

<sup>b</sup> Centre clinicobiologique d’AMP, pôle femmes–Parents–Enfants, hôpital de La Conception, AP–HM, 147, boulevard Baille, 13005 Marseille, France

<sup>c</sup> Service de médecine de la reproduction, hôpital Jean-Verdier, avenue du 14-Juillet, 93140 Bondy, France

<sup>d</sup> Unité Inserm U1133, université Paris-Diderot, 75013 Paris, France

<sup>e</sup> CNRS, IRD, IMBE, Aix-Marseille université, Avignon université, 13005 Marseille, France

<sup>f</sup> Service de gynécologie obstétrique et médecine de la reproduction, hôpital Tenon, Assistance publique–Hôpitaux de Paris, 4, rue de la Chine, 75020 Paris, France

<sup>g</sup> UMR\_S938 université Pierre-et-Marie-Curie, Paris 6, institut universitaire de cancérologie (IUC), Paris, France

## R É S U M É

### Objectifs

Les tumeurs frontières de l’ovaire (TFO) représentent 10 à 20 % des tumeurs séreuses de l’ovaire et surviennent dans près d’un tiers des cas chez des femmes âgées de moins de 40 ans, n’ayant pas toujours accompli leur projet conceptionnel. Ainsi, la problématique de la fertilité dans la prise en charge des TFO doit être mise au premier plan.

### Méthodes

Une sélection bibliographique a été réalisée dans PubMed de 1988 à mai 2019 inclus, sur les thématiques : infertilité et TFO, préservation de la fertilité et TFO.

### Résultats et conclusions

Il est recommandé de proposer une consultation spécialisée de Médecine de la reproduction lors du diagnostic de TFO chez une patiente en âge de procréer. Il est recommandé de délivrer une information complète aux patientes, sur le risque de baisse de réserve ovarienne faisant suite à un traitement chirurgical de TFO. Il est recommandé de s’appuyer sur les scores d’évaluation du risque de récurrence, l’étude des paramètres d’infertilité et de réserve ovarienne pour délivrer une information complète quant au risque d’infertilité des patientes présentant une TFO (grade C). Lorsqu’elle est possible, une stratégie chirurgicale conservatrice est recommandée pour préserver la fertilité des femmes en âge de procréer en cas de TFO (grade C). Après traitement optimal d’une TFO, il n’existe pas dans la littérature de donnée contre-indiquant formellement le recours à une stimulation ovarienne. Néanmoins, en cas de facteurs pronostics histologiques péjoratifs (implants), le recours à une stimulation ovarienne sera discuté au cas par cas dans le cadre d’une RCP. En cas d’infertilité après traitement conservateur d’une TFO, il n’existe pas de données justifiant un délai entre le traitement chirurgical et la prise en charge en assistance médicale à la procréation. La stimulation ovarienne dans le cadre d’une AMP chez les femmes ayant été traitées de façon conservatrice pour TFO ne semble pas augmenter le risque de récurrence (grade C). En cas de traitement conservateur (chirurgie complète et stadification), il n’existe pas de contre-indication dans la littérature à réaliser une stimulation ovarienne en vue d’une vitrification ovocytaire pour préservation de fertilité (PF). En présence de critères histologiques péjoratifs (implants), la possibilité d’une stimulation ovarienne sera à discuter au cas par cas en RCP avant PF. Pour les femmes dont le traitement chirurgical ne peut être conservateur sur les annexes ou pour les patientes présentant une récurrence de TFO sur ovaire unique, plusieurs techniques de préservation de la fertilité sont décrites dans la littérature mais avec des niveaux de preuves insuffisants pour pouvoir les recommander.

### Keywords:

Borderline ovarian tumor

Infertility

Fertility preservation

Recurrence

Conservative management

## ABSTRACT

---

### *Objectives*

Borderline ovarian tumors (BOT) represent around 15% of all ovarian neoplasms and are more likely to be diagnosed in women of reproductive age. Overall, given the epidemiological profile of BOT and their favourable prognosis, ovarian function and fertility preservation should be systematically considered in patients presenting these lesions.

### *Methods*

The research strategy was based on the following terms: borderline ovarian tumor, fertility, fertility preservation, infertility, fertility-sparing surgery, in vitro fertilization, ovarian stimulation, oocyte cryopreservation, using PubMed, in English and French.

### *Results and conclusions*

Fertility counselling should become an integral part of the clinical management of women with BOT. Patients with BOT should be informed that surgical management of BOT may cause damage ovarian reserve and/or peritoneal adhesions. Nomogram to predict recurrence, ovarian reserve markers and fertility explorations should be used to provide a clear and relevant information about the risk of infertility in patients with BOT. Fertility-sparing surgery should be considered for young women who wish preserving their fertility when possible. There is insufficient evidence to claim a causal relation between controlled ovarian stimulation (COS) and BOT. However, in case of poor prognosis factors, the use of COS should be considered cautiously through a multidisciplinary approach. In case of infertility after surgery for BOT, COS can be performed without delay, once histopathological diagnosis of BOT is confirmed. There is insufficient consistent evidence that fertility drugs and COS increase the risk of recurrence of BOT after conservative management. The conservative surgical treatment can be associated to oocyte cryopreservation considering the high risk of recurrence of the disease. In women with BOT recurrence in a single ovary and in women with bilateral ovarian involvement when the conservative management is not possible, other fertility preservation strategies are available, but still experimental.

---

## 1. Introduction

Les tumeurs frontières de l'ovaire (TFO) touchent en grande partie les femmes en âge de procréer, avec environ un tiers des patientes ayant moins de 40 ans. Du fait du taux de survie élevée [1], la prise en compte du projet parental futur doit faire partie intégrante du plan thérapeutique, en adaptant au mieux la stratégie chirurgicale. Les femmes atteintes par ces tumeurs ovariennes sont donc une population concernée par les questions de fertilité. Ainsi, la question de la préservation de la fertilité est primordiale dans la prise en charge de ces patientes, et la loi française prévoit une consultation spécialisée (Loi de Bioéthique 2011). Le choix d'une chirurgie dite « conservatrice », en fonction du stade de la pathologie et du risque de récurrence, mais aussi le recours si nécessaire à des techniques de préservation de la fertilité, et plus particulièrement la stimulation ovarienne avec vitrification ovocytaire ou embryonnaire devront être envisagés.

## 2. Méthodologie

Le groupe de travail a défini les questions suivantes :

- Pourquoi envisager une préservation de fertilité en cas de TFO ?
  - Quel est l'impact des TFO sur la fertilité avant et après traitement chirurgical ?
  - Existe-t-il une association entre TFO et infertilité ?
  - Est-ce que le traitement chirurgical des TFO a un impact sur la fertilité ?
  - Quel est le risque de récurrence après traitement conservateur de TFO ?
- prise en charge de l'infertilité en cas de TFO et impact des traitements de stimulation ovarienne ;
- Quelles sont les techniques et modalités de préservation de la fertilité en cas de TFO ?

## 3. Équation de recherche bibliographique

La sélection bibliographique a été réalisée sur la base de l'interrogation de la base de données Medline® sur la période 1989–2019, avec une équation de recherche associant les mots clefs *Borderline ovarian tumours, infertility, fertility preservation, ovarian reserve, IVF, ovarian surgery, AMH*.

## 4. Pourquoi envisager une préservation de fertilité en cas de TFO : impact des TFO sur la fertilité avant et après traitement chirurgical

La question de la pertinence du traitement d'infertilité et de la préservation de la fertilité en cas de diagnostic et de traitement d'une tumeur frontière de l'ovaire (TFO) se pose pour plusieurs raisons.

*4.1. Un tiers des patientes prises en charge pour TFO sont en âge de procréer, et ont une survie très élevée*

L'incidence des TFO est mal connue, évaluée à 15–20 % des tumeurs séreuses de l'ovaire [2] (NP4), avec une incidence aux États-Unis de 2,5 pour 100 000 femmes par an [3] (NP4). L'âge médian au diagnostic est de 45 ans et 34 % des patientes atteintes ont moins de 40 ans [4] et sont donc en âge de procréer (NP3). Par ailleurs, les taux de survie des TFO sont très élevés : les TFO de grade 1 sont associés à des taux de survie de 99 et 97 % à 5 et 10 ans [1] (NP3). On constate également une augmentation régulière de l'âge de la maternité dans les pays développés. En France, l'INSEE retrouvait en 2015 un âge moyen au premier enfant à 28,5 ans et un âge moyen à la maternité à 30,7 ans en 2017, avec un désir d'enfant plus tardif. De plus, la nulliparité est un facteur de risque pour la survenue d'une TFO [5] et le risque diminue avec l'augmentation du nombre d'enfants [6] (NP3).

Conclusion : Un tiers des patientes prises en charge pour TFO sont en âge de procréer, et leur pronostic est excellent (NP3). Ceci

justifie la prise en considération de la préservation de fertilité.

#### Recommandation

Compte tenu de la possibilité d'altération de la fertilité, une consultation spécialisée avec un médecin de la reproduction doit être proposée en cas de TFO chez une femme en âge de procréer (grade C).

## 4.2. Il existe une association infertilité/TFO

### 4.2.1. Les patientes prises en charge pour TFO ont une prévalence augmentée d'antécédent d'infertilité

Les patientes présentant une TFO ont dans 10 à 35 % des cas un antécédent d'infertilité [7,8], en particuliers dans les cas de tumeurs séreuses bilatérales avec contingent micropapillaire (NP3).

### 4.2.2. Les patientes infertiles ont un sur-risque de développer une TFO [1]

Rossing et al. retrouvaient un risque relatif de développer une TFO de 2,5 pour les patientes suivies pour infertilité (cohorte de 3837 femmes suivies entre 1974 et 1985), avec une incidence réelle dans cette population supérieure à l'incidence attendue (NP3) [9]. Le risque de TFO est majoré en cas de troubles de l'ovulation.

L'étude cas-témoins danoise de Rasmussen et al. identifiait l'infertilité comme facteur de risque de développer une TFO de type séreuse avec un OR à 3,31 (IC95 % [6] (NP2)). Cette étude a recensé 1042 cas de TFO de type séreux, du registre danois, entre 1978 et 2002. Chaque cas était apparié à 15 témoins, selon un rapport 1/15. Un total de 885 cas a été comparé à 13 122 témoins. Les auteurs ont retrouvé une association positive entre infertilité (OR = 3,31 ; IC95 % : 2,44-4,49) et diagnostic de TFO séreuse. Néanmoins, il faut souligner l'absence d'informations concernant le recours à l'AMP chez les patientes infertiles : l'augmentation de risque de TFO pourrait être liée au parcours d'AMP et non à l'infertilité per se (NP3).

Pour Fauvet et al., les patientes prises en charge pour TFO ont une prévalence d'antécédent d'infertilité de 10 à 35 % [7] (NP3). L'étude de cohorte suédoise de Lundberg et al. [10] a recensé plus d'un million de femmes ayant donné naissance à un premier enfant en Suède, suivies entre 1982 et 2012. Les auteurs ont comparé l'incidence des tumeurs ovariennes, dont les TFO, dans différents groupes de femmes, notamment chez les femmes infertiles ayant eu recours ou pas à des techniques d'AMP. Parmi elles, 991 patientes ont eu un cancer de l'ovaire et 747 patientes ont développé une TFO durant la période de suivi. Les patientes ayant eu recours à une technique d'AMP pour concrétiser leur projet parental avaient une incidence significativement plus élevée de cancer de l'ovaire (OR = 2,43 ; IC95 % : 1,73-3,42) et de TFO (OR = 1,91 ; IC95 % : 1,27-2,86) comparées aux femmes n'ayant pas eu de problème de fertilité. Cette tendance était similaire en comparant les patientes ayant eu recours à une AMP et les patientes infertiles ayant eu une grossesse spontanée (OR = 1,48 ; IC95 % : 0,90-2,44). Néanmoins, le sur-risque semblait moins marqué, ce qui laisse suggérer le rôle de l'infertilité « per se » dans l'augmentation du risque de TFO.

Conclusion : Les patientes infertiles ont un sur-risque de développer une TFO (NP3).

### 4.2.3. L'impact des traitements de l'infertilité sur la survenue d'une TFO est controversé mais les dernières études et méta-analyses sont rassurantes

L'utilisation prolongée d'une contraception oestroprogestative est associée au risque de TFO [6] (NP3). En revanche, les études sont contradictoires quant à l'impact des traitements inducteurs de l'ovulation sur le risque de développer une pathologie tumorale maligne ovarienne : le risque de développer une tumeur maligne de l'ovaire est multiplié par 11,1 (risque relatif ajusté, IC95 % : 1,5-82,3) en cas de traitement prolongé (plus de 12 mois) par citrate de clomifène (risque dose dépendant) dans l'étude de Rossing et al. [9] (NP3). L'étude de cohorte néerlandaise de van Leeuwen et al. (19 146 femmes traitées par FIV entre 1983 et 1995) a montré également une incidence augmentée des tumeurs malignes de l'ovaire (en particuliers les TFO) chez ces patientes [11] (NP3). L'étude de Sanner et al. montrait à la fois une augmentation du risque de TFO après traitement par citrate de clomifène (SIR 7,47 ; IC95 % : 1,54-21,83) et une augmentation du risque de tumeur maligne ovarienne après traitement par gonadotrophines [12] (NP3). D'autres études ne montraient pas cette augmentation de risque après traitement par citrate de clomifène [13,14] (NP3). Enfin, plusieurs méta-analyses se contredisent également sur l'impact des inducteurs de l'ovulation sur l'incidence des TFO : deux ne montraient aucun sur-risque chez les patientes infertiles traitées, comparées aux patientes non traitées [15,16] (NP3). Une étude plus ancienne montrait l'inverse [17] (NP3).

En 2014, en considérant les biais importants des études antérieures (faibles effectifs, période de suivi insuffisante, absence de précision sur les traitements réellement suivis), Tomao et al. concluaient à l'absence probable d'impact des inducteurs de l'ovulation sur la survenue des cancers ovariens (NP4) [18]. C'était également la conclusion de l'étude publiée en 2016 par le Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine et des publications de Kroener et al. en 2017 et de Del Pup et al. en 2018 [19,20] (NP3).

La cohorte suédoise de Lundberg et al. semblait montrer un sur-risque de TFO chez les patientes infertiles ayant eu recours à une technique d'AMP comparées aux autres patientes infertiles n'ayant pas eu recours à ces techniques [10].

La revue systématique de la *Cochrane* de Rizutto et al., mise à jour en 2019, a recensé 13 études cas-témoins et 24 études de cohorte, avec plus de 4 millions de femmes, afin d'étudier le lien entre incidence des tumeurs ovariennes et traitements d'induction de l'ovulation et/ou de stimulation ovarienne [21]. Cinq études de cohortes suggéraient un sur-risque de TFO après induction de l'ovulation et/ou stimulation ovarienne en vue d'une AMP. Deux études cas-témoins, portant sur peu de sujets, suggéraient une augmentation de l'incidence de TFO en cas de stimulation ovarienne (NP2).

Conclusion : L'infertilité est un facteur de risque pour la survenue d'une TFO (NP2). L'impact des traitements d'infertilité (en particuliers le citrate de clomifène) sur le risque de survenue d'une TFO est controversé.

### 4.3. Le traitement chirurgical des TFO (conservateur ou non) a un impact sur la fertilité

Cet impact est lié à la chirurgie ovarienne elle-même et à ses conséquences possibles sur l'appareil reproducteur (adhérences) ainsi qu'aux gestes associés éventuels (salpingectomie) :

- l'impact sur la réserve ovarienne de la chirurgie des endométrioses sur la réserve ovarienne a été démontré [22-25] (NP2), et ceci y compris quand elle a été réalisée par des chirurgiens expérimentés [26] (NP3). Les facteurs de risque pour la baisse de l'hor-

me anti-Mullerienne (AMH) identifiés par Hirokawa et al. [27] (NP3) sont l'âge, le caractère bilatéral des kystes et le niveau d'AMH préopératoire. L'impact de la chirurgie tient essentiellement à trois mécanismes : l'ablation de tissu sain périphérique [28] (NP4), l'inflammation locale post-chirurgicale [29] (NP3) et une dévascularisation locale par les électrocoagulations [29] (NP4) ; l'impact de la chirurgie ovarienne sur la réserve ovarienne a été étudié également pour d'autres types de tumeurs ovariennes. La méta-analyse de Mohamed et al. montrait une chute de l'AMH post-kystectomie ovarienne (10 études incluses, 367 patientes) quelle que soit la nature du kyste, avec une baisse significativement plus importante pour les endométrioses, comparés à d'autres kystes ovariens bénins (kystes dermoïdes et cystadénomes ovariens) (NP2) [30]. Cagnacci et al. ont également montré l'impact des kystectomies ovariennes sur le compte des follicules antraux (CFA) et le volume ovarien, quelle que soit la nature du kyste (endométriose ou kyste bénin non endométriosique) [31] (NP3). Rustamov et al. ont comparé l'impact sur les paramètres de réserve ovarienne de la salpingectomie (138 patientes), d'une annexectomie unilatérale (36 patientes), d'une kystectomie unilatérale pour kyste ovarien bénin non endométriosique (41 patientes) et d'une kystectomie unilatérale pour endométriose (40 patientes) [32]. La salpingectomie unilatérale comparée aux témoins n'avait aucun impact sur les paramètres de réserve ovarienne, alors que ceux-ci étaient altérés en cas d'annexectomie (pour l'AMH et la FSH), avec une altération significativement plus marquée en cas de kystectomie pour endométriose, comparée aux kystectomies pour kystes non endométriosiques (NP3). Aucune de ces études ne concernait *stricto sensu* la kystectomie pour TFO et son impact sur les paramètres de réserve ovarienne comme l'AMH ou le CFA. Une étude rétrospective sur les chances de grossesse spontanée en fonction du type de chirurgie effectuée pour le traitement d'une TFO montrait un risque de récurrence significativement plus faible en cas d'annexectomie (3,4 %) qu'en cas de kystectomie (15,8 %), et des taux de conception (pour les femmes désireuses de grossesse) de 81,3 % (79,2 % en cas d'annexectomie vs 87,5 % en cas de kystectomie) [33] (NP4).

Conclusion : La chirurgie ovarienne induit une baisse de la réserve ovarienne (NP3).

#### Recommandation

Il est recommandé de délivrer aux patientes une information complète sur le risque de baisse de réserve ovarienne liée au traitement chirurgical de la TFO (grade C).

#### 4.4. Il existe un risque de récurrence après traitement conservateur d'une TFO, entraînant un risque de chirurgies ovariennes répétées important, avec un impact majeur sur la fertilité

Dans les stades précoces de TFO, un traitement conservateur peut être proposé, avec un faible taux de récurrence létale (0,5 %). Le risque de récurrence rapporté après traitement conservateur des TFO est de 0 à 25 %, contre 0 à 5 % dans les traitements radicaux (annexectomie bilatérale) (NP4) [1]. Dans leur méta-analyse (32 études, 2691 patientes), Jiao et al. ont identifié les risques de récurrence suivants : kystectomie unilatérale (OR : 3,15 ; IC95 % : 1,86–3,33), les TFO de type séreux (OR : 3,15 ; IC95 % : 1,97–5,02) [34] (NP2). Le score de prédiction des récurrences publiés par Ouldamer et al. après une étude portant sur 360 patientes, montrait un taux de récurrence de 20 %, avec les facteurs de risque suivants : âge inférieur à 45 ans, CA

125 préopératoire supérieur à 150 IU/mL, TFO de type séreux, stade FIGO autre que 1A, et chirurgie conservatrice [35] (NP4).

Le nomogramme proposé par Bendifallah et al. montrait un risque de récurrence plus élevé (34,4 %), avec 29 % dans les formes non invasives, et 5,4 % dans les formes invasives ; les facteurs de risque de récurrence identifiés étaient identiques [36] (NP4).

L'essai randomisé de Palomba et al. [37] qui concernait des patientes ayant une TFO séreuse bilatérale, retrouvait des taux de récurrences équivalents à 81 mois, que les patientes aient bénéficié d'une annexectomie/kystectomie controlatérale ou d'une kystectomie bilatérale (NP2). Le seul élément en défaveur du traitement conservateur du fait du risque de récurrence semblait être le stade de la maladie (15 à 40 % de récurrence dans les TFO de type séreux avec implants péritonéaux).

Les deux plus importantes séries de traitement conservateur avec lésions péritonéales montraient que le traitement pouvait rester conservateur à condition de procéder à l'exérèse de tous les implants péritonéaux [38,39] (NP3). Après traitement conservateur d'une TFO, la revue de Darai et al. concluait à un taux de récurrence de 13 % dans les stades précoces et de 38 % en cas d'implants péritonéaux [1] (NP3).

Conclusion : Le recours à un traitement chirurgical conservateur pourrait être la première étape d'une démarche de préservation de fertilité en cas de TFO (NP2).

#### Recommandation :

Il est recommandé d'évaluer la réserve ovarienne avant prise en charge chirurgicale d'une suspicion de TFO (grade C).

Lorsqu'elle est possible, une stratégie chirurgicale conservatrice est recommandée pour préserver la fertilité des femmes en âge de procréer en cas de TFO (grade C).

### 5. Prise en charge de l'infertilité en cas de TFO et impact des traitements de stimulation

#### 5.1. Prise en charge d'une infertilité chez une patiente préalablement traitée pour une TFO

Il existe peu de données spécifiques dans la littérature sur la prise en charge de l'infertilité post-traitement conservateur dans le cadre d'une TFO. Le pronostic de fertilité chez ces patientes est plutôt favorable, comme l'attestent plusieurs séries qui seront citées ci-après. La majorité des patientes pourront concevoir naturellement après traitement conservateur, mais une partie d'entre elles devront recourir à des techniques d'AMP. En effet, la chirurgie conservatrice peut être à l'origine d'adhérences tubo-ovariennes et d'altération de la réserve ovarienne compromettant ainsi les chances de fertilité naturelle.

La revue de Darai et al. [1] a recensé 126 patientes ayant eu recours à une technique d'AMP post-traitement conservateur d'une TFO, entre 1992 et 2011. Parmi elles, 46 patientes ont été traitées par induction d'ovulation simple et 105 patientes ont eu une FIV/ICSI. Le taux de grossesse global était très satisfaisant avec 111 grossesses obtenues (80 %). Dans cette même revue, le taux de grossesse naturelle était de 54 % (NP2). Ces taux de conception naturelle après traitement conservateur sont similaires à ceux des séries plus anciennes, comme celle de Morice et al. avec un taux à 50 % [8] (NP3). L'étude de Li et al. retrouvait un taux de grossesse clinique similaire de l'ordre de 58 %, chez des patientes ayant eu recours à une FIV pour infertilité après traitement conservateur de TFO [33] (NP3). Dans la cohorte canadienne de Letourneau et al., près de deux tiers

des patientes avaient pu concevoir après chirurgie conservatrice pour TFO [40] (NP3). Dans une étude de cohorte rétrospective multicentrique, Ouldamer et al. ont étudié 187 patientes traitées de façon conservatrice pour TFO [35] ; un nomogramme prédictif du taux de naissance vivante a été établi, prenant en compte l'âge, l'histologie, la nature du traitement conservateur et le stade FIGO. Le taux de naissance vivante global était de 40 % (en incluant les grossesses multiples). Un âge supérieur à 35 ans paraissait être un facteur prédictif négatif du taux de naissance vivante post-chirurgie conservatrice (NP4).

Il n'existe pas de données évaluant le délai nécessaire avant instauration d'une stimulation ovarienne après traitement conservateur d'une TFO.

Conclusion : Il n'existe pas de données spécifiques sur les modalités de prise en charge d'une infertilité post-traitement conservateur pour une TFO. Les taux de grossesses (spontanées et/ou induites) varient de 40 à 80 % selon les études.

### 5.2. Impact des traitements de stimulation ovarienne sur le risque de récurrence

Le taux de récurrence global après traitement conservateur pour TFO variait selon le type de chirurgie conservatrice réalisée : de 0 à 20 % après annexectomie unilatérale, et de 12 à 58 % après kystectomie [42] (NP3). Les données concernant les risques de récurrence liés à l'AMP, et en particulier la stimulation ovarienne chez des femmes antérieurement traitées pour TFO sont peu nombreuses.

Dans la série chinoise de Li et al., 17 patientes traitées de façon conservatrice pour une TFO ont eu recours à une AMP de type fécondation in vitro pour concrétiser leur projet conceptionnel [33] (NP3). Le taux de grossesse clinique était de 58 %. Six récurrences sont survenues chez 4 patientes après suivi médian de 29 mois post-traitement d'AMP.

L'étude multicentrique française de Fortin et al. [43] rapportait une série de 25 patientes ayant un antécédent de chirurgie pour TFO, puis prises en charge par stimulation ovarienne ou induction d'ovulation (NP3) : après un suivi médian de 42 mois post-traitement de l'infertilité, 4 cas de récurrences ont été rapportés sous forme de TFO controlatérale, traitées par chirurgie exclusive. Parmi ces 4 cas de récurrence, 3 patientes avaient été traitées initialement par kystectomie simple. Dans cette série, le taux de grossesse était de 40 % [44,45] (NP3). Dans une série coréenne, Park et al. ont rapporté 10 cycles de FIV réalisés chez 5 patientes préalablement traités par traitement conservateur d'une TFO [46]. Après un suivi de 29 mois, aucune récurrence n'est survenue (NP4).

L'étude de Darai et al. a étudié le pronostic carcinologique chez 126 patientes ayant eu une stimulation ovarienne après chirurgie conservatrice pour TFO [1] (NP2). Parmi elles, 104 patientes présentaient un stade précoce de la pathologie, tandis que 22 avaient été opérées à un stade plus avancé. Le taux de récurrence cumulé était de 23 % (45/126), sans décès. Ce taux de récurrence était pratiquement similaire au taux de récurrence des patientes traitées de façon conservatrice et n'ayant pas eu recours à des techniques de stimulation ovarienne.

La méta-analyse de Denschlag et al. a inclus 15 études avec 62 patientes ayant eu recours à une FIV après traitement conservateur de TFO [47] (NP2). Douze récurrences ont été rapportées (19,4 %) après une période de suivi de 52 mois, traitées par chirurgie, sans décès. Ce taux de récurrence élevé, comparé aux autres études peut être expliqué par le fait que 18 patientes présentaient des TFO de stade avancé.

Sur le plan expérimental, l'exposition in vitro aux gonadotrophines de cellules issues de TFO sont rassurantes. Basille et al. n'ont pas retrouvé d'impact de l'exposition de cellules de TFO exprimant des récepteurs hormonaux lorsqu'elles sont stimulées par des gonadotrophines (NP4) [48].

Conclusion : La stimulation ovarienne dans le cadre d'une AMP chez les patientes ayant été traitées de façon conservatrice pour TFO n'augmente pas le risque de récurrence (NP2).

#### Recommandations

En cas d'infertilité à distance d'un traitement conservateur pour TFO, une consultation spécialisée de médecine de la reproduction est nécessaire (grade C).

En cas d'antécédent de TFO traitée de manière optimale, il n'existe pas dans la littérature de données contre-indiquant le recours à une AMP.

En présence de critères pronostics péjoratifs (implants), le recours aux techniques d'AMP doit être discuté au cas par cas dans le cadre d'une RCP.

En cas d'infertilité après traitement conservateur d'une TFO, il n'existe pas de données justifiant un délai entre le traitement chirurgical d'une TFO et la prise en charge en assistance médicale à la procréation.

### 5.3. Prise en charge d'une infertilité en cas de récurrence de TFO

Il n'existe pas dans la littérature de données concernant la prise en charge spécifique de l'infertilité en cas de récurrence de TFO. Dans une série de 26 patientes présentant une récurrence de TFO, Uzan et al. rapportaient des résultats de fertilité encourageants avec 21 grossesses chez 13 patientes après une seconde chirurgie conservatrice [41] (NP4), avec 17 grossesses obtenues spontanément et 4 grossesses post-AMP.

Conclusion : Il n'existe pas de données suffisantes en cas de traitement conservateur pour récurrence de TFO permettant de statuer sur la technique optimale de prise en charge de l'infertilité.

#### Recommandation

Après traitement d'une récurrence de TFO, la possibilité d'une stimulation ovarienne en vue d'AMP doit être discutée en RCP au cas par cas.

## 6. Préservation de la fertilité (techniques et modalités de préservation)

Il n'existe aucune série de femmes ayant bénéficié de préservation de la fertilité pour TFO. La littérature ne rapporte que des cas cliniques isolés, avec description quantitative du nombre d'ovocytes cryoconservés et parfois naissance après réutilisation. Peu de données sont disponibles pour évaluer l'intérêt de ces techniques sur les chances effectives d'avoir un enfant. Des recommandations suivant la méthode DELPHI (consensus formalisé d'experts) ont proposé des indications de préservations de la fertilité chez les femmes traitées pour des TFO [49] (NP2). Ces recommandations insistent sur la nécessité d'une consultation spécialisée chez les patientes devant être traitées pour une TFO notamment du fait de son caractère récidivant

[1] (NP2) et du risque d'altération de la réserve ovarienne après chirurgie (NP2).

Concernant la stimulation ovarienne en vue d'une préservation de la fertilité, celle-ci doit être discutée en RCP en fonction des critères histologiques de la TFO : compte tenu de la nécessité de disposer d'une histologie complète et précise, il n'est pas envisageable de proposer une PF avant chirurgie. De plus, une PF ne pourra être envisagée qu'après traitement complet et optimal de la TFO.

Actuellement dans la littérature, les données concernant la stimulation ovarienne chez des femmes ayant été traitées pour une TFO ne montrent pas d'augmentation du risque de récurrence [47] (NP4).

#### Recommandations

Une consultation spécialisée de préservation de la fertilité doit être proposée chez toute femme en âge de procréer atteinte d'une TFO (grade B).

Compte tenu de la nécessité de disposer d'une histologie complète, aucune technique de préservation de fertilité n'est envisageable avant chirurgie complète de la TFO initiale.

En cas de traitement conservateur, il n'existe pas de contre-indication à une stimulation ovarienne en vue d'une vitrification ovocytaire, après chirurgie complète (NP4). En cas de critères pronostics péjoratifs (implants), la possibilité d'une stimulation ovarienne sera à discuter au cas par cas en RCP.

Pour les femmes dont le traitement chirurgical ne peut être conservateur sur les annexes ou pour les patientes présentant une récurrence de TFO sur ovaire unique, plusieurs techniques de préservation de la fertilité sont décrites (cryopréservation de cortex ovarien, ponction d'ovocytes immatures et maturation in vitro avant cryopréservation notamment) mais avec des niveaux de preuves insuffisants pour pouvoir les recommander.

#### Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

#### Références

- [1] E. Daraï, R. Fauvet, C. Uzan, S. Gouy, P. Duvillard, P. Morice, Fertility and borderline ovarian tumor: a systematic review of conservative management, risk of recurrence and alternative options, *Hum Reprod Update* 19 (2) (2013) 151–166.
- [2] W. Hart, Mucinous tumors of the ovary: a review, *Int J Gynecol Pathol* 24 (2005) 4–25.
- [3] P.J. Mink, M.E. Sherman, S.S. Devesa, Incidence patterns of invasive and borderline ovarian tumors among white women and black women in the United States. Results from the SEER Program, 1978–1998, *Cancer* 95 (11) (2002) 2380–2389.
- [4] I. Skirnisdóttir, H. Garmo, E. Wilander, L. Holmberg, Borderline ovarian tumors in Sweden 1960–2005: trends in incidence and age at diagnosis compared to ovarian cancer, *Int J Cancer* 123 (8) (2008) 1897–1901.
- [5] B.L. Harlow, N.S. Weiss, G.J. Roth, J. Chu, J.R. Daling, Case-control study of borderline ovarian tumors: reproductive history and exposure to exogenous female hormones, *Cancer Res* 48 (20) (1988) 5849–5852.
- [6] E.L.K. Rasmussen, C.G. Hannibal, C. Dehlendorff, L. Baandrup, J. Junge, R. Vang, et al., Parity, infertility, oral contraceptives, and hormone replacement therapy and the risk of ovarian serous borderline tumors: a nationwide case-control study, *Gynecol Oncol* 144 (3) (2017) 571–576.
- [7] R. Fauvet, C. Poncelet, J. Boccard, P. Descamps, E. Fondrinier, E. Daraï, Fertility after conservative treatment for borderline ovarian tumors: a French multicenter study, *Fertil Steril* 83 (2) (2005), [284–290–526].
- [8] P. Morice, Borderline tumours of the ovary and fertility, *Eur J Cancer* 42 (2) (2006) 149–158.
- [9] M.A. Rossing, J.R. Daling, N.S. Weiss, D.E. Moore, S.G. Self, Ovarian tumors in a cohort of infertile women, *N Engl J Med* 331 (12) (1994) 771–776.
- [10] F.E. Lundberg, A.L.V. Johansson, K. Rodriguez-Wallberg, K. Gemzell-Danielsson, A.N. Iliadou, Assisted reproductive technology and risk of ovarian cancer and borderline tumors in parous women: a population-based cohort study, *Eur J Epidemiol* (2019).
- [11] F.E. van Leeuwen, H. Klip, T.M. Mooij, A.M.G. van de Swaluw, C.B. Lambalk, M. Kortman, et al., Risk of borderline and invasive ovarian tumours after ovarian stimulation for in vitro fertilization in a large Dutch cohort, *Hum Reprod* 26 (12) (2011) 3456–3465.
- [12] K. Sanner, P. Conner, K. Bergfeldt, P. Dickman, K. Sundfeldt, T. Bergh, et al., Ovarian epithelial neoplasia after hormonal infertility treatment: long-term follow-up of a historical cohort in Sweden, *Fertil Steril* 91 (4) (2009) 1152–1158.
- [13] L. Lerner-Geva, L.-G. Liat, J. Rabinovici, R. Jaron, L. Olmer, O. Liraz, et al., Are infertility treatments a potential risk factor for cancer development? Perspective of 30 years of follow-up, *Gynecol Endocrinol* 28 (10) (2012) 809–814.
- [14] B. Trabert, E.J. Lamb, B. Scoccia, K.S. Moghissi, C.L. Westhoff, S. Niwa, et al., Ovulation-inducing drugs and ovarian cancer risk: results from an extended follow-up of a large United States infertility cohort, *Fertil Steril* 100 (6) (2013) 1660–1666.
- [15] C. Siristatidis, T.N. Sergentanis, P. Kanavidis, M. Trivella, M. Sotiraki, I. Mavromatis, et al., Controlled ovarian hyperstimulation for IVF: impact on ovarian, endometrial and cervical cancer – a systematic review and meta-analysis, *Hum Reprod Update* 19 (2) (2013) 105–123.
- [16] L.L. Li, J. Zhou, X.J. Qian, Y.D. Chen, Meta-analysis on the possible association between in vitro fertilization and cancer risk, *Int J Gynecol Cancer* 23 (1) (2013) 16–24.
- [17] A. Venn, L. Watson, F. Bruinsma, G. Giles, D. Healy, Risk of cancer after use of fertility drugs with in-vitro fertilisation, *Lancet* 354 (9190) (1999) 1586–1590.
- [18] F. Tomao, G. Lo Russo, G.P. Spinelli, V. Stati, A.A. Prete, N. Prinzi, et al., Fertility drugs, reproductive strategies and ovarian cancer risk, *J Ovarian Res* 7 (2014) 51.
- [19] L. Kroener, D. Dumesic, Z. Al-Safi, Use of fertility medications and cancer risk: a review and update, *Curr Opin Obstet Gynecol* 29 (4) (2017) 195–201.
- [20] L. Del Pup, F.A. Peccatori, P.E. Levi-Setti, G. Codacci-Pisanelli, P. Patrizio, Risk of cancer after assisted reproduction: a review of the available evidences and guidance to fertility counselors, *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 22 (22) (2018) 8042–8059.
- [21] I. Rizzuto, R.F. Behrens, L.A. Smith, Risk of ovarian cancer in women treated with ovarian stimulating drugs for infertility, *Cochrane Database Syst Rev* 6 (2019) CD008215.
- [22] E. Somigliana, N. Berlanda, L. Benaglia, P. Viganò, P. Vercellini, L. Fedele, Surgical excision of endometriomas and ovarian reserve: a systematic review on serum antimüllerian hormone level modifications, *Fertil Steril* 98 (6) (2012) 1531–1538.
- [23] M. Vignali, M. Mabrouk, E. Ciocca, G. Alabiso, A. Barbasetti di Prun, D. Gentilini, et al., Surgical excision of ovarian endometriomas: does it truly impair ovarian reserve? Long term anti-Müllerian hormone (AMH) changes after surgery, *J Obstet Gynaecol Res* 41 (11) (2015) 1773–1778.
- [24] I. Kasapoglu, B. Ata, O. Uyaniklar, A. Seyhan, A. Orhan, S. Yildiz Oguz, et al., Endometrioma-related reduction in ovarian reserve (ERROR): a prospective longitudinal study, *Fertil Steril* 110 (1) (2018) 122–127.
- [25] J.S. Younis, N. Shapso, R. Fleming, I. Ben-Shlomo, I. Izhaki, Impact of unilateral versus bilateral ovarian endometriotic cystectomy on ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis, *Hum Reprod Update* 25 (3) (2019) 375–391.
- [26] C.P. Biacchiardi, L.D. Piane, M. Camanni, F. Delletto, E.M. Delpiano, G.L. Marchino, et al., Laparoscopic stripping of endometriomas negatively affects ovarian follicular reserve even if performed by experienced surgeons, *Reprod Biomed Online* 23 (6) (2011) 740–746.
- [27] W. Hirokawa, A. Iwase, M. Goto, S. Takikawa, Y. Nagatomo, T. Nakahara, et al., The post-operative decline in serum anti-Müllerian hormone correlates with the bilaterality and severity of endometriosis, *Hum Reprod* 26 (4) (2011) 904–910.
- [28] L. Muzii, C. Di Tucci, M. Di Feliciano, C. Marchetti, G. Perniola, P.B. Panici, The effect of surgery for endometrioma on ovarian reserve evaluated by antral follicle count: a systematic review and meta-analysis, *Hum Reprod* 29 (10) (2014) 2190–2198.
- [29] J.A. Garcia-Velasco, E. Somigliana, Management of endometriomas in women requiring IVF: to touch or not to touch, *Hum Reprod* 24 (3) (2009) 496–501.
- [30] A.A. Mohamed, T.K. Al-Hussaini, M.M. Fathalla, T.T. El Shamy, I.I. Abdelaal, S.A. Amer, The impact of excision of benign nonendometriotic ovarian cysts on ovarian reserve: a systematic review, *Am J Obstet Gynecol* 215 (2) (2016) 169–176.
- [31] A. Cagnacci, M. Bellafante, A. Xholli, F. Palma, M.M. Carbone, C. Di Carlo, et al., Impact of laparoscopic cystectomy of endometriotic and non-endometriotic cysts on ovarian volume, antral follicle count (AFC) and ovarian doppler velocimetry, *Gynecol Endocrinol* 32 (4) (2016) 298–301.
- [32] O. Rustamov, M. Krishnan, S.A. Roberts, C.T. Fitzgerald, Effect of salpingectomy, ovarian cystectomy and unilateral salpingo-oophorectomy on ovarian reserve, *Gynecol Surg* 13 (2016) 173–178.

- [33] S.Y. Lee, M.C. Choi, B.R. Kwon, S.G. Jung, H. Park, W.D. Joo, et al., Oncologic and obstetric outcomes of conservative surgery for borderline ovarian tumors in women of reproductive age, *Obstet Gynecol Sci* 60 (3) (2017) 289–295.
- [34] X. Jiao, J. Hu, L. Zhu, Prognostic factors for recurrence after fertility-preserving surgery in patients with borderline ovarian tumors: a systematic review and meta-analysis of observational studies, *Int J Gynecol Cancer* 27 (9) (2017) 1833–1841.
- [35] L. Ouldamer, S. Bendifallah, I. Naoura, G. Body, C. Uzan, P. Morice, et al., Nomogram to predict live birth rate after fertility-sparing surgery for borderline ovarian tumours, *Hum Reprod* 31 (8) (2016) 1732–1737.
- [36] S. Bendifallah, M. Ballester, C. Uzan, R. Fauvet, P. Morice, E. Darai, Nomogram to predict recurrence in patients with early- and advanced-stage mucinous and serous borderline ovarian tumors, *Am J Obstet Gynecol* 211 (6) (2014), [637.e1–6].
- [37] S. Palomba, A. Falbo, S. Del Negro, M. Rocca, T. Russo, F. Cariati, et al., Ultra-conservative fertility-sparing strategy for bilateral borderline ovarian tumours: an 11-year follow-up, *Hum Reprod* 25 (8) (2010) 1966–1972.
- [38] G. Zanetta, S. Rota, S. Chiari, C. Bonazzi, G. Bratina, C. Mangioni, Behavior of borderline tumors with particular interest to persistence, recurrence, and progression to invasive carcinoma: a prospective study, *J Clin Oncol* 19 (10) (2001) 2658–2664.
- [39] C. Uzan, A. Kane, A. Rey, S. Gouy, P. Duvillard, P. Morice, Outcomes after conservative treatment of advanced-stage serous borderline tumors of the ovary, *Ann Oncol* 21 (1) (2010) 55–60.
- [40] J. Letourneau, J. Chan, W. Salem, S.-W. Chan, M. Shah, E. Ebbel, et al., Fertility sparing surgery for localized ovarian cancers maintains an ability to conceive, but is associated with diminished reproductive potential, *J Surg Oncol* 112 (1) (2015) 26–30.
- [41] C. Uzan, E. Muller, A. Kane, S. Gouy, S. Bendifallah, R. Fauvet, et al., Fertility sparing treatment of recurrent stage I serous borderline ovarian tumours, *Hum Reprod* 28 (12) (2013) 3222–3226.
- [42] I. Cadron, K. Leunen, T. Van Gorp, F. Amant, P. Neven, I. Vergote, Management of borderline ovarian neoplasms, *J Clin Oncol* 25 (20) (2007) 2928–2937.
- [43] A. Fortin, P. Morice, A. Thoury, S. Camatte, C. Dhainaut, P. Madelenat, Impact of infertility drugs after treatment of borderline ovarian tumors: results of a retrospective multicenter study, *Fertil Steril* 87 (3) (2007) 591–596.
- [44] G. Mangili, E. Somigliana, V. Giorgione, F. Martinelli, F. Filippi, M.C. Petrella, et al., Fertility preservation in women with borderline ovarian tumours, *Cancer Treat Rev* 49 (2016) 13–24.
- [45] I. Vasconcelos, M. de Sousa Mendes, Conservative surgery in ovarian borderline tumours: a meta-analysis with emphasis on recurrence risk, *Eur J Cancer* 51 (5) (2015) 620–631.
- [46] C.W. Park, K.M. Yang, H.O. Kim, S.R. Hong, T.J. Kim, K.T. Lim, et al., Outcomes of controlled ovarian hyperstimulation/in vitro fertilization for infertile patients with borderline ovarian tumor after conservative treatment, *J Korean Med Sci* 22 (Suppl.) (2007) S134–S138.
- [47] D. Denschlag, M. von Wolff, F. Amant, V. Kescic, N. Reed, A. Schneider, et al., Clinical recommendation on fertility preservation in borderline ovarian neoplasm: ovarian stimulation and oocyte retrieval after conservative surgery, *Gynecol Obstet Invest* 70 (3) (2010) 160–165.
- [48] C. Basille, F. Olivennes, J. Le Calvez, N. Beron-Gaillard, G. Meduri, C. Lhommé, et al., Impact of gonadotrophins and steroid hormones on tumour cells derived from borderline ovarian tumours, *Hum Reprod* 21 (12) (2006) 3241–3245.
- [49] C. Rousset-Jablonski, F. Selle, E. Adda-Herzog, F. Planchamp, L. Selleret, C. Pomel, et al., [Fertility preservation, contraception and menopause hormone therapy in women treated for rare ovarian tumors: guidelines from the French national network dedicated to rare gynaecological cancer], *Bull Cancer (Paris)* 105 (3) (2018) 299–314.