



**HAL**  
open science

# Connaissances et attitudes des gynécologues français envers le traitement conservateur des hyperplasies atypiques et adénocarcinomes de l'endomètre

Louise Maumy

► **To cite this version:**

Louise Maumy. Connaissances et attitudes des gynécologues français envers le traitement conservateur des hyperplasies atypiques et adénocarcinomes de l'endomètre. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-03206005

**HAL Id: dumas-03206005**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03206005>**

Submitted on 6 May 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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

## AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

*Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4*

*Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10*

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES  
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2019

N° 218

**THÈSE**  
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE  
**DOCTEUR EN MÉDECINE**  
Spécialité Gynécologie-Obstétrique

Connaissances et attitudes des gynécologues français  
envers le traitement conservateur des hyperplasies atypiques  
et adénocarcinomes de l'endomètre

Présentée et soutenue publiquement  
le 16 octobre 2019

Par

***Louise MAUMY***

Née le 20 juillet 1989 à Paris (75)

Dirigée par M. Le Professeur Martin Koskas, PU-PH

Jury :

M. Le Professeur Roman Rouzier, PU-PH ..... Président

Mme Le Docteur Charlotte Ngo, MCU-PH

Mme Le Docteur Emmanuelle Mathieu d'Argent, PH

## REMERCIEMENTS

À Monsieur le Professeur Roman ROUZIER,

Je vous remercie d'avoir accepté de présider le jury de cette thèse. Vous m'avez soutenue et guidée tout au long de ma dernière année d'internat. Votre disponibilité et votre implication auprès de vos équipes et des patients sont des qualités inestimables. Je ne vous remercierai jamais assez pour tout ce que vous avez fait. Il y aura eu un avant et un après.

À Monsieur le Professeur Martin KOSKAS,

Tu m'as fait l'honneur de diriger cette thèse. Merci pour tout, entre autres merci pour ta persévérance, ta ténacité, ta confiance et ta patience.

À Madame le Docteur Charlotte NGO,

Tu me fais l'honneur de participer au jury de ma thèse, ce semestre passé à l'HEGP a marqué un tournant dans mon internat. Je te remercie grandement.

À Madame le Docteur Emmanuelle MATHIEU D'ARGENT

Je vous remercie d'avoir accepté de participer au jury de cette thèse. Veuillez recevoir ici toute ma reconnaissance et l'expression de mon plus profond respect.

À Madame le Docteur Maëliiss PEIGNE,

Je te remercie pour l'aide précieuse que tu m'as apportée ainsi que pour ta participation au sein de ce travail, sans laquelle rien n'aurait été possible.

L'internat est une histoire de rencontres, alors merci à tous ceux que j'ai rencontrés. Vous m'avez énormément appris et surtout qu'est-ce qu'on a ri :

Stéphanie Jost, Pierre-Etienne Content, Cyril Touboul, Patrick Aristizabal, Emilia Ragot, Cyril Raiffort, Carmen Chis, Audrey Voulgaropoulos, Clémentine Gonthier, Marie Fournier, Alice Tréfoux-Bourdet, Bastien Parier, Marie Gosset, Anne Marcollet, Myriam Deloménie, Hélène Bonsang, Anne-Sophie Bats, Myriam Mimouni, Léa Rossi, Fabien Rey, Enora Laas, Jean-Guillaume Feron, Virginie Fourchette, Aurélie Roulot. Un énorme merci à Claire Bonneau, Antoine Elies, Delphine Hequet, Nicolas Pouget, Eugénie Guillot, Sameh Yacoub et surtout Julien Seror.

Merci au Pr Bassam HADDAD de me faire confiance et de m'accepter au sein de son équipe. J'ai hâte de travailler avec vous.

A Yohann Dabi, je suis tellement heureuse de t'avoir rencontré, merci de m'avoir conseillée, soutenue, de m'avoir fait rire. J'ai hâte de travailler avec toi.

À tous mes co-internes qui sont devenus des amis : Lénoush, Matochon, Valoush, Angeloush, Darioush, Weber, Vivien, Poupou, Hibon, Cléclé, Léa, Guillaume, Pauline, Greg, Elé

À la dispo, ce voyage m'a été tellement bénéfique, merci pour ces 6 mois.

À No, merci pour tout, pour ta force, ton recul, ton écoute et ta bienveillance depuis notre 2<sup>ème</sup> année de médecine.

À tous mes amis qui m'ont soutenue et supportée depuis quasi 30 ans pour certains : Nanoush, Isaure, Ju, Vic, Flore, Caro, Flo, Evy, Paulette, Audette, Mary, Emeline, Nico, Jack, Amélie, Jo, Sam, Benji, Julien, Wautier, Clo, Todo, Alice, Solène.

À ma famille, merci pour votre soutien sans faille, votre présence, votre écoute. Merci de m'avoir soutenue dans mes décisions. Merci pour vos précieux conseils.

À mes grands-pères

**CONNAISSANCES ET ATTITUDES DES GYNÉCOLOGUES FRANÇAIS  
ENVERS LE TRAITEMENT CONSERVATEUR DES HYPERPLASIES  
ATYPIQUES ET ADÉNOCARCINOMES DE L'ENDOMÈTRE**

**A SURVEY OF FRENCH GYNECOLOGISTS' KNOWLEDGE AND  
ATTITUDES TOWARD CONSERVATIVE TREATMENT FOR FERTILITY  
PRESERVATION IN YOUNG PATIENTS WITH ENDOMETRIAL CANCER**

## TABLE DES MATIÈRES

Avertissement .....	8
INTRODUCTION .....	9
CONTEXTE.....	12
PARTIE 1 : HYPERPLASIE ENDOMÉTRIALE ET CANCER DE L'ENDOMÈTRE DE STADE PRÉCOCE .....	12
1) ÉPIDÉMIOLOGIE.....	12
2) CIRCONSTANCE DE DÉCOUVERTE .....	12
3) HISTOPATHOLOGIE DES CANCERS DE L'ENDOMÈTRE .....	12
4) FACTEURS DE RISQUE.....	13
5) PRONOSTIC GLOBAL ET PRISE EN CHARGE DES HA ET DU CANCER DE L'ENDOMÈTRE DE STADE PRECOCE .....	15
6) RISQUE D'ATTEINTE OVARIENNE .....	16
PARTIE 2 : ONCOFERTILITÉ ET PRÉSERVATION DE LA FERTILITÉ.....	17
1) PRÉSERVATION DE LA FERTILITÉ : CADRE LEGAL ET RECOMMANDATIONS .....	17
2) LES PRINCIPES GÉNÉRAUX DE LA PRÉSERVATION DE LA FERTILITÉ.....	17
3) TECHNIQUES DE PRÉSERVATION DE FERTILITÉ FÉMININE.....	18
PARTIE 3 : TRAITEMENT CONSERVATEUR POUR PRÉSERVATION DE LA FERTILITÉ DANS LE CADRE DES HYPERPLASIES ATYPIQUES ENDOMÉTRIALES ET CANCER DE L'ENDOMÈTRE DE STADE PRÉCOCE : .....	20

1) SÉLECTION DES PATIENTES CONCERNÉES PAR LE TRAITEMENT CONSERVATEUR.....	20
2) DIAGNOSTIC ET BILAN PRÉ THÉRAPEUTIQUE .....	22
3) LES DIFFÉRENTS TYPES DE TRAITEMENTS CONSERVATEURS.....	23
Les progestatifs oraux .....	23
Le DIU à la progestérone .....	24
Les Agonistes De La GnRH .....	26
Résection hystéroscopique .....	26
4) SURVEILLANCE.....	27
5) FACTEURS PRÉDICTIONNELS DE RÉPONSE .....	30
6) EFFICACITÉ ET INOCUITÉ DU TRAITEMENT CONSERVATEUR.....	31
7) TRAITEMENT CONSERVATEUR POUR LES GRADES 2 ET 3.....	33
8) GROSSESSE APRÈS RÉPONSE COMPLÈTE .....	33
 PARTIE 4 : ASSISTANCE MÉDICALE A LA PROCRÉATION DANS LE CADRE D'UN TRAITEMENT CONSERVATEUR POUR HA/CE.....	           35
1) PROTOCOLE DE STIMULATION SIMPLE DE L'OVULATION +/- INSÉMINATION INTRA- UTÉRINE.....	           35
2) PROTOCOLES DE STIMULATION OVARIENNE EN VUE DE CRYOPRÉSERVATION OVOCYTAIRE ET/OU EMBRYONNAIRE .....	           36
3) INOCUITÉ ET EFFICACITÉ DES TECHNIQUES DE PROCRÉATION MÉDICALEMENT ASSISTÉE .....	           39
 PARTIE 5 : PRATIQUE DE LA PRÉSERVATION DE LA FERTILITÉ EN FRANCE.....	           41



1) POPULATIONS CONCERNÉES.....	41
2) ACCÈS À LA PRÉSERVATION DE LA FERTILITÉ.....	41
3) PRATIQUE DE L'ONCOFERTILITÉ.....	41
OBJECTIFS.....	44
MATÉRIEL ET MÉTHODES.....	45
RÉSULTATS.....	60
DISCUSSION.....	72
CONCLUSION.....	80
BIBLIOGRAPHIE.....	81
RÉSUMÉ.....	88

# INTRODUCTION

Le cancer de l'endomètre (CE) et l'hyperplasie atypique de l'endomètre (HA) sont deux pathologies qui surviennent essentiellement chez les femmes ménopausées.

Le traitement standard est une hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale (1). Cependant environ 5 % des femmes concernées par ces pathologies ont moins de 40 ans (2). Le diagnostic étant souvent posé lors d'un bilan d'infertilité et le désir de grossesse étant de plus en plus tardif, la coexistence d'une nulliparité avec diagnostic d'HA/CE et projet parental devient plus fréquent (3). Le standard thérapeutique est souvent peu acceptable puisqu'il implique une perte totale de fertilité.

A la fin des années 60, le principe de traitement conservateur émerge. Il consiste à proposer un protocole conservant la fonction utéro-annexielle fondé sur un contrôle local de la lésion endométriale par un traitement anti-gonadotrope (progestatif oral, progestatif intra-utérin ou agoniste de l'hormone de libération de gonadotrophine (GnRH)) associé à une surveillance rapprochée vérifiant l'absence d'évolutivité des lésions. Après l'obtention d'une rémission qui survient dans près de 80 % des cas (4), l'opportunité des techniques de procréation médicalement assistée (PMA) est souvent envisagée chez ces patientes présentant des facteurs de risque d'infertilité (syndrome ovarien polykystique, obésité).

La sécurité d'une préservation de la fertilité en cas d'HA ou de CE de grade 1 sans invasion myométriale a été rapportée dans diverses études rétrospectives, prospectives et méta analyses (5). Toutefois les recommandations sur ce sujet sont rares (6–8). Bien que certaines études aient suggéré une relation entre l'utilisation des traitements de PMA et le risque de CE (9), dans le domaine de la préservation de la fertilité l'utilisation de ces médicaments ne semble pas associée à une augmentation du risque de récurrence (10).

Récemment, l'enquête française VICAN auprès des patients survivants d'un cancer entre 2012 et 2015 a montré qu'en dépit d'une obligation légale et des progrès techniques, il existe un manque d'information auprès des patients traités pour cancer. En particulier, 67,4 % des femmes ont déclaré qu'aucune PF n'avait été discutée avant le traitement du cancer (11).

Dans l'intervalle, la première enquête nationale en France évaluant la gestion de l'oncofertilité a mis en évidence un manque de connaissances et d'outils permettant aux médecins de fournir aux patients des informations appropriées (12).

D'autres enquêtes plus anciennes menées aux États-Unis indiquaient que l'information donnée aux patients est souvent perçue comme inadéquate ou inopportune (13,14) et que la moitié des patients n'ont pas de discussion avec leur oncologue concernant l'impact du traitement du cancer sur leur fertilité (15–17). Il existe peu de recherches sur les obstacles aux discussions sur la fertilité : les valeurs personnelles, la connaissance des ressources disponibles, les risques perçus et les facteurs institutionnels (p. ex. les sites de référence et les directives pratiques) sont cités comme les principaux obstacles ou facilitateurs de ces discussions (18–21).

À notre connaissance, une seule étude a évalué en 2015 les pratiques et les points de vue de praticiens (au sein de l'European Network of Young Gynaecological Oncologists – ENYGO) traitant les jeunes patientes atteintes de HA/CE. Cette dernière est récente et Européenne (22). La quasi-totalité des participants (94 %) pensaient que le traitement par progestatifs pouvait être proposé en cas de CE de grade 1 sans invasion myométriale, mais une minorité le recommanderait même pour les tumeurs de grade 2 sans invasion myométriale ou de grade 1 avec invasion superficielle. Le traitement conservateur le plus couramment utilisé était les progestatifs oraux seuls (49 %).

Cette étude a pour objectif d'explorer les connaissances, la pratique et les attitudes actuelles de la PF en cas d'HA/CE parmi les gynécologues en France (chirurgiens gynécologues (CG) et médecins de la reproduction (SMR)).

# CONTEXTE

## PARTIE 1 : HYPERPLASIE ENDOMÉTRIALE ET CANCER DE L'ENDOMÈTRE DE STADE PRÉCOCE

### 1) ÉPIDÉMIOLOGIE

Le cancer de l'endomètre est le cancer gynécologique le plus fréquent dans les pays occidentaux. C'est le quatrième cancer de la femme en termes d'incidence, avec 7275 nouveaux cas par an en France (23). L'âge moyen de découverte est de 68 ans. Cependant dans environ 2 à 14 % des cas selon les séries et en fonction des seuils d'âges fixés (entre 40 et 45 ans) il touche des femmes de moins de 45 ans (24,25).

### 2) CIRCONSTANCE DE DÉCOUVERTE

Alors que chez les femmes ménopausées la circonstance de découverte principale est les métrorragies, chez la femme en âge de procréer, le diagnostic peut aussi être posé lors d'un bilan d'infertilité ou de trouble du cycle. Dans une série japonaise, le risque de découvrir une HA ou un CE à l'occasion d'un bilan d'infertilité était de 0,03 % et de 0,02 % respectivement soit 5 à 10 fois le risque des femmes préménopausiques non infertiles (26).

### 3) HISTOPATHOLOGIE DES CANCERS DE L'ENDOMÈTRE

Historiquement, les CE comportent 2 entités très différentes :

Les types 1 (endométriode) représentent 80 % des CE. Ils sont hormonodépendants (survenant lors d'une hyperœstrogénie prolongée), souvent bien différenciés et de faible grade histopronostique (27). Les hyperplasies atypiques en sont les précurseurs.

L'hyperplasie atypique est une lésion susceptible de se transformer en un adénocarcinome endométriode bien différencié dans 23 % des cas, après 5 ans d'évolution en moyenne (28).

L'association d'une HA avec un CE sur la même pièce opératoire est particulièrement fréquente. Près d'une femme sur deux chez qui le diagnostic d'HA aura été posé sur la biopsie endométriale verra son diagnostic modifié en CE après analyse histologique de la pièce d'hystérectomie (29–32). Il est difficile de dire si ces cas de CE de novo sont la conséquence d'une méconnaissance de la lésion initiale (mauvaise reproductibilité anatomopathologique ou biopsies non exhaustives), ou bien le résultat de l'évolution naturelle de l'HA (27). Les récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone sont présents dans la grande majorité des HA et des CE (33).

Le traitement conservateur est une option dans ce type de CE et concerne les HA.

TYPES 2 :

Les CE de type 2 (non endométrioïdes) représentent 20 % des cas de CE. À l'histologie, ils correspondent à un adénocarcinome séreux, un adénocarcinome à cellules claires ou à un carcinosarcome. Ils ne sont pas hormono-dépendants, le plus souvent développés sur des lésions de carcinome intra-épithélial dans un contexte de muqueuse atrophique. Ils ont un plus fort risque de métastases (extension péritonéale notamment pour les séreux), et un moins bon pronostic (27). Ils ne sont pas éligibles à un traitement conservateur.

#### 4) FACTEURS DE RISQUE

Cette thèse ne traite que des CE endométrioïdes car seuls éligibles au traitement conservateur.

Le rôle des œstrogènes sans la balance de la progestérone a largement été rapporté et étudié dans l'oncogenèse des carcinomes l'endomètre.

Les situations d'hyperœstrogénie comme l'obésité, la nulliparité, la ménarche précoce, la ménopause tardive, l'utilisation de THS contenant seulement des œstrogènes sans balance

progestative, les situations de dysovulation comme le SOPK mais aussi la prise de Tamoxifène ou bien le diabète de type 2 favorisent les HA et le CE de type I. Par ailleurs, il existe des formes familiales avec le syndrome de Lynch (ou syndrome HNPCC). En plus du risque de développement d'un cancer colorectal précoce (entre 40 et 50 ans), il existe un risque de 30 à 40 % avant 70 ans de développer un cancer de l'endomètre (34).

### Cas du SOPK

Le SOPK est particulièrement intéressant puisque les patientes concernées par le traitement conservateur peuvent en être atteintes.

Le SOPK est un trouble endocrinien commun chez les femmes en âge de procréer, avec des estimations de prévalence dans la population de 2,6 à 8 % (35).

Le spectre clinique inclut la triade classique : hyperandrogénisme, anomalies menstruelles et ovaires polykystiques à l'échographie (36).

L'anovulation prolongée ayant pour conséquence une exposition prolongée aux œstrogènes sans la contre balance de la progestérone associée est le principal mécanisme évoqué dans l'augmentation du risque de CE(37,38).

Bien qu'à l'origine considéré comme un trouble gynécologique et endocrinien, le SOPK est maintenant reconnu comme un trouble multisystémique (35). La découverte de l'existence de l'insulinorésistance associée dans les années 1980, a été suivie d'études montrant une augmentation du diabète de type II et du diabète gestationnel et, par le biais du syndrome métabolique, une augmentation de la morbidité due aux maladies coronariennes et aux accidents vasculaires cérébraux (35).

En 2012, une méta-analyse regroupant les données de cinq études comparatives a conclu que les femmes atteintes du SOPK étaient environ trois fois plus susceptibles que les autres femmes de développer un cancer de l'endomètre (39).

Le SOPK augmenterait donc le risque de CE mais son association fréquente avec d'autres facteurs de risque dont le surpoids et l'hyper-insulinisme rend son implication propre incertaine (40).

#### 5) PRONOSTIC GLOBAL ET PRISE EN CHARGE DES HA ET DU CANCER DE L'ENDOMÈTRE DE STADE PRÉCOCE

Le traitement initial du cancer de l'endomètre de stade précoce repose sur la chirurgie. Les modalités de cette chirurgie sont définies sur la base d'un risque théorique de récurrence estimé à partir de critères pronostiques (l'âge, le type histologique, le degré d'infiltration du myomètre, le grade histologique, les embolies lymphovasculaires, l'envahissement ganglionnaire pelvien et lombo-aortique, le stade clinique FIGO) (41).

La détermination préopératoire des facteurs pronostiques grâce au bilan initial constitue donc une étape importante de la prise en charge du cancer de l'endomètre.

Le risque de récurrence déterminé en préopératoire permet de déterminer la nécessité d'une stadification ganglionnaire par lymphadénectomie pelvienne et lombo-aortique, mais aussi les indications du traitement adjuvant après chirurgie première (42).

Les CE pouvant être pris en charge par traitement conservateur font partis des CE à faible risque de récurrence pour lesquels il n'y a pas d'indication à un traitement adjuvant : les CE de grade 1, de stade 1A limités à l'endomètre chez les femmes de moins de 40 ans sont de très bon pronostic avec des taux de survie à 5 et 10 ans de 100 % et 99 % respectivement en cas d'hystérectomie avec annexectomie bilatérale (43).



## 6) RISQUE D'ATTEINTE OVARIENNE

Si chez les femmes jeunes, les CE semblent être de meilleur pronostic avec des stades 1 et de grades 1 plus fréquents, une augmentation du risque d'atteinte ovarienne a été rapportée (primitive ou métastatique) (25,44,45).

Une étude du Gynecologic Oncology Group (GOG) a montré que le risque de métastases annexielles est de 5 % pour les maladies apparemment confinées à l'utérus (46). Plusieurs auteurs ont rapporté une incidence plus élevée de tumeur ovarienne (synchrone ou métastase) chez les femmes âgées de 40 à 45 ans ou moins (10-29 %) que chez les femmes plus âgées (2-5 %) (47,48). Cette incidence augmentée a également été mise en évidence dans le cadre de traitement conservateur (49,50).

Certains auteurs ont suggéré l'utilisation de la cœlioscopie pour évaluer les annexes et effectuer un lavage péritonéal pour éliminer la présence de la maladie extra-utérine (49,51). L'intérêt de cette évaluation en cœlioscopie reste néanmoins discuté devant la faible probabilité d'atteinte ovarienne en cas d'IRM pelvienne normale (3).

## PARTIE 2 : ONCOFERTILITÉ ET PRÉSERVATION DE LA FERTILITÉ

Le traitement conservateur utéro-annexielle pour les HA endométriales et les CE de stade précoce entre dans le cadre de la préservation de la fertilité.

### 1) PRÉSERVATION DE LA FERTILITÉ : CADRE LÉGAL ET RECOMMANDATIONS

En France, l'accès à la préservation de la fertilité est garanti par la loi relative à la bioéthique de 2004 et l'Article L2141-11 du code de la santé publique modifié par LOI n°2011-814 du 7 juillet 2011 - art. 32.

Le troisième Plan Cancer (2014–2019) précise aussi que la préservation de la fertilité est un enjeu majeur en préconisant de systématiser l'information dès la consultation d'annonce et d'assurer un égal accès des patients sur le territoire aux plateformes clinico-biologiques de préservation de la fertilité (52).

En France, la conservation des gamètes et des tissus germinaux est assurée essentiellement par les CECOS (Centre d'Études et de Conservation des Œufs et du Sperme) autorisées pour cette activité par les Agences Régionales de Santé (ARS).

### 2) LES PRINCIPES GÉNÉRAUX DE LA PRÉSERVATION DE LA FERTILITÉ

L'AP-HP (Assistance publique des hôpitaux de Paris) rappelle les principes généraux dans le référentiel paru en décembre 2018 sur la préservation de la fertilité féminine (53) :

« Tout patient enfant ou en âge de procréer devant recevoir un traitement potentiellement délétère pour sa fertilité ultérieure doit être informé de ce risque, de l'intérêt d'un suivi à long terme et des stratégies de préservation.

Les stratégies de préservation de la fertilité sont discutées entre l'équipe oncologique, l'équipe du centre de préservation de la fertilité et le (la) patient(e) et sa famille dans le cas d'un(e) patient(e) mineur(e), et validées en RCP.

La priorité est donnée au traitement anti-tumoral et la prise en charge doit favoriser en premier lieu l'efficacité du traitement carcinologique. »

Pour faciliter la mise en place de la préservation de fertilité :

- l'équipe en charge du traitement oncologique adresse le plus tôt possible, idéalement lors de la consultation d'annonce, le (la) patient(e) à l'équipe en charge de la préservation de fertilité.
- l'équipe en charge de la préservation de fertilité s'organise pour donner, sous 48h au maximum en cas d'urgence, tout au long de l'année, un rendez-vous.

### 3) TECHNIQUES DE PRÉSERVATION DE FERTILITÉ FÉMININE

Les techniques de PF dépendent du type de cancer et des thérapies anticancéreuses impliquées (53):

Ainsi les thérapies anticancéreuses mettant en jeu la fertilité féminine sont :

- La chimiothérapie
- L'hormonothérapie prolongée
- La radiothérapie pelvienne
- La chirurgie pelvienne

Les différentes techniques de PF sont :

- Le blocage ovarien
- La transposition des ovaires

- L'adaptation des techniques chirurgicales
- La cryopréservation (ovocytaires, embryonnaires ou de cortex ovarien)

Le traitement conservateur dans le cadre des HA/CE consiste à adapter la technique chirurgicale.

PARTIE 3 : TRAITEMENT CONSERVATEUR POUR PRÉSERVATION DE LA FERTILITÉ DANS LE CADRE DES HYPERPLASIES ATYPIQUES ENDOMÉTRIALES ET CANCER DE L'ENDOMÈTRE DE STADE PRÉCOCE :

Les recommandations sont rares car il n'existe pas d'essai randomisé sur ce sujet et la faisabilité d'un tel essai avec tirage au sort pour la PF paraît peu acceptable.

Les principales recommandations sont issues du National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2014, de l'ESMO 2015, du centre PREFERE, du référentiel de l'AP-HP (6–8,53,54).

1) SÉLECTION DES PATIENTES CONCERNÉES PAR LE TRAITEMENT CONSERVATEUR

Le traitement conservateur s'adresse à des patientes pour qui le souhait de grossesse est tel que le désir de conservation de la fonction reproductrice est au premier plan.

Par conséquent, le risque carcinologique doit être limité et donc la pathologie restreinte à des HA ou CE de stade précoce sans envahissement myométrial, qui est associé à un risque d'envahissement ganglionnaire nul et inférieur à 1 % respectivement.

La proposition d'un traitement conservateur suppose un bilan préalable rigoureux afin de ne pas méconnaître un CE à un stade plus avancé qui contre-indiquerait cette prise en charge.

Il nécessite aussi d'établir un « contrat » strict avec la patiente, par le biais d'un consentement éclairé. Il est également indispensable d'obtenir de la part de la patiente une compliance certaine à une surveillance prolongée et soutenue : en effet, ce type de traitement requiert une réévaluation très régulière de la pathologie endométriale afin de ne pas méconnaître une évolution carcinologique.

En conclusion, trois critères sont nécessaires à l'acceptation d'un traitement conservateur pour le centre PREFERE (3,54) :

- Une HA ou CE de type 1 de stade 1A (FIGO 2009) sans envahissement myométrial de grade 1
- Un souhait de grossesse clairement affirmé par le couple ayant bénéficié d'une information complète et ayant donné son consentement éclairé qui comprend l'acceptation d'un risque cancérologique aussi faible soit-il.
- Une certitude d'une compliance rigoureuse à un suivi sérieux.

Les situations dans lesquelles le projet de grossesse n'est pas envisagé à court terme sont complexes (patientes non en couple, patientes vierges...) et à discuter au cas par cas en réunion de concertation pluridisciplinaire.

Le risque de syndrome de Lynch/ HNPCC chez les patients de moins de 50 ans atteints de CE est de 5 à 10 % (34). Par conséquent, les patientes présentant un CE à un stade précoce et des antécédents familiaux de cancer colorectal devraient avoir une enquête génétique. Si une perte d'expression des gènes MMR est détectée, le traitement conservateur est à reconsidérer (6).

## 2) DIAGNOSTIC ET BILAN PRÉTHÉRAPEUTIQUE

La circonstance de découverte d'une HA ou d'un CE de l'endomètre chez une femme jeune peut se faire soit dans le cadre d'un bilan de méno-métrorragie, ou bien dans le cadre d'un bilan d'infertilité.

Si diverses méthodes d'imagerie suggèrent la présence d'une hyperplasie de l'endomètre et même si une biopsie d'endomètre a déjà été réalisée, il est nécessaire d'obtenir un nouvel échantillonnage endométrial de bonne qualité au moyen d'un curetage et/ou sous contrôle hystéroscopique.

L'hystéroscopie à l'avantage d'orienter le diagnostic, de guider les prélèvements et permet donc d'améliorer la sensibilité du diagnostic histologique (3).

La relecture des lames par des anatomopathologistes experts est recommandée ((3,6,54)).

Le bilan d'imagerie cherchant à s'assurer de l'absence de CE avec envahissement myométrial comporte au minimum une échographie pelvienne endovaginale et une IRM pelvienne. Une IRM lombo-aortique peut être demandée en cas de CE, pour détecter des adénopathies suspectes (55).

Le bilan initial peut également inclure une coélioscopie première associant une cytologie péritonéale, un bilan de la cavité pelvienne et de l'ensemble du tractus génital. Le but est d'éliminer une pathologie ovarienne et de rechercher une anomalie pouvant altérer la fonction reproductrice.

Un bilan de fertilité est également nécessaire ainsi qu'une prise en charge des cofacteurs de morbidité associés. En particulier, la prise en charge de l'obésité apparaît essentielle car les femmes concernées diminuent leurs chances de grossesse en cas de traitement conservateur (3).

### 3) LES DIFFERENTS TYPES DE TRAITEMENTS CONSERVATEURS

De nombreux schémas thérapeutiques existent dans la littérature avec des disparités concernant le type de molécule, leur dosage et le type de surveillance. Il n'a encore jamais été publié d'essai comparatif randomisé permettant de conclure en la supériorité d'un traitement par rapport à un autre (56).

Les traitements les plus étudiés sont l'acétate de mégestrol (MA), l'acétate de médroxyprogestérone (MPA), le stérilet au lévonorgestrel (DIU-LNG) et les agonistes de la GnRH. Ils sont utilisés seul ou en association, en première ou seconde ligne de traitement.

#### Les progestatifs oraux

Aucun progestatif de synthèse ne reproduit exactement tous les effets biologiques de l'hormone naturelle. Selon leur structure, leur interaction avec les récepteurs de la progestérone mais aussi des androgènes, des glucocorticoïdes, des minéralocorticoïdes, ils ont des effets secondaires et des profils d'activité différents qui dépassent bien souvent celui de l'hormone naturelle (ils peuvent induire d'autres effets qui sont des actions antiœstrogénique, antiandrogénique, androgénique, anti-minéralocorticoïde et glucocorticoïde (57)).

Les molécules utilisées dans le cadre du traitement conservateur appartiennent à la classe des prégnes ou des norstéroïdes.

C'est le traitement le plus rapporté et étudié dans la littérature. La majorité des patientes ont été traitées par MPA (Farlutal®) et MA (Megace®). Cependant il n'existe pas de consensus concernant leur utilisation car de nombreux protocoles ont été utilisés lors des études. De fortes doses sont nécessaires, 400 à 600 mg par jour pour le MPA (la voie orale est aussi efficace que la voie IM), 160 à 320 mg par jour pour le MA (6).



L'utilisation de ces molécules est très répandue aux États-Unis. En France, la molécule similaire utilisée appartenant à la même classe est l'acétate de chlormadinone (ACM) (Lutéran®).

L'ACM a une forte action lutéomimétique. Il est également anti-œstrogène ; l'action antigonadotrope est modeste, il n'a pas d'effet androgénique ;

Le MPA est aussi essentiellement lutéomimétique. Son activité antigonadotrope et anti-œstrogène est plus importante que le précédent mais il a en contrepartie des propriétés glucocorticoïdes et androgéniques (57).

Le protocole du centre PREFERE propose donc, en l'absence de contre-indication, un traitement de première intention par ACM, un comprimé de 10 mg par jour pendant 3 mois. Ce choix est basé sur la bonne tolérance de ce traitement, la limitation des effets indésirables et la sécurité de son usage chez les patientes à risque (58). Il faut souligner que l'obésité est un facteur de risque majeur de CE et que la prise de poids et les risques thromboemboliques doivent être minimisés en cas de traitement conservateur (3).

Dans une méta-analyse de 2014, sur 370 patientes cherchant à mettre en évidence les facteurs pronostiques du traitement conservateur, seul le MA était associé à une augmentation du taux de rémission (OR : 2,70, IC 95 % : 1,20–6,02) et une diminution du risque de progression. Aucun traitement n'était associé au risque de récurrence ou aux chances de grossesse (5).

#### *Le DIU à la progestérone*

Le lévonorgestrel appartient à la classe des gonanes (progestatifs de 2<sup>ème</sup> génération), issus des androgènes.

Ce sont des molécules très actives dont le spectre d'activité est large : puissant effet antigonadotrope, forte activité anti-œstrogène, forte activité lutéomimétique (parmi les

norstéroïdes, le norgestrel a la plus forte action lutéomimétique : affinité pour le récepteur égale à 5 fois celle de la progestérone) ; ils ont l'inconvénient de conserver une activité androgénique (57).

La base rationnelle pour utiliser le DIU-LNG dans le HA/CE plutôt qu'un progestatif oral réside dans la délivrance d'une concentration élevée d'hormone au niveau du site même de la pathologie (3). Le DIU-LNG délivre environ 20 µg/j de LNG.

Gallos et al. ont rapporté une augmentation non significative du taux de rémission avec le DIU-LNG (76,2 %) comparé aux progestatifs oraux (46,2 %) ( $p = 0,082$ ) (59). A l'inverse, Dhar et al. rapportent une rémission dans seulement 1 cas sur 4 patientes traitées par DIU- LNG (60). Le meilleur taux de rémission avec le DIU-LNG a été décrit en combinaison avec un agoniste de la GnRH atteignant 95 % ( $n = 19/20$ ) (50).

Plusieurs cas de progression ont été décrits avec le DIU au levonorgestrel seul (61–65) ou de difficulté de surveillance en présence d'un DIU (66). Le référentiel AP-HP de décembre 2018 évoque pour cette raison, d'associer systématiquement un autre traitement antigonadotrope (53).

Le faible passage systématique du lévonorgestrel pourrait permettre une diminution des effets indésirables, incluant la prise de poids et le défaut de compliance. En effet, la prise moyenne de poids est plus importante avec le MA qu'avec le DIU-LNG (+2,95 vs +0,05 kg,  $p = 0,03$ ) (67). Un essai randomisé multicentrique en cours étudie l'efficacité du DIU-LNG chez des patients obèses présentant un CE de stade précoce. Cet essai compte trois bras : DIU-LNG avec ou sans metformine et avec ou sans intervention favorisant la perte de poids, et évalue le taux de réponse complète à 6 mois. Les résultats de cette étude, si elle concerne également les femmes ménopausées, seront très intéressants pour la prise en charge des

jeunes patientes obèses désireuses d'un traitement conservateur pour un CE ou une HA (FEmme trial) (68).

#### Les Agonistes De La GnRH

Les agonistes de GnRH sont des peptides voisins du décapeptide naturel, mais avec une plus grande affinité aux récepteurs de la GnRH, une demi-vie plus longue. Ils entraînent, comme la GnRH naturelle, une stimulation gonadotrope initiale (effet flare-up). Ensuite, les récepteurs à la GnRH sont saturés et il se produit une chute de la production de la FSH et de la LH entraînant une chute des stéroïdes sexuels et une suppression du cycle naturel (69). En raison de ses effets secondaires, ils sont souvent utilisés en traitement de seconde ligne.

#### Résection hystéoscopique

Une résection hystéoscopique de l'endomètre anormal associée à un traitement hormonal (agoniste de la GnRH ou progestatif) peut être réalisée comme Jadoul et Donnez l'ont démontré en 2003 (70).

Laurelli et al. ont inclus 14 femmes avec un CE intramuqueux traitées par résection hystéoscopique de la lésion et d'une pastille de myomètre sous-jacent avec un suivi médian de 40 mois. Sur le plan oncologique les résultats étaient satisfaisants avec une seule récurrence à 5 mois mais seulement une femme eut un enfant vivant (71).

Alonso et al. (72) ont effectué une revue de la littérature qui comprenait 4 études auprès de 36 patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre et traitées par résection tumorale hystéoscopique combinée à un traitement hormonal. Le taux de réponse complète pour l'ensemble des patientes a été de 88,9 % et la récurrence de la tumeur n'a été observée que chez 4 patientes (11,1 %).

Si les résultats sur le plan oncologique sont satisfaisants, les résections hystéoscopiques doivent être réservées aux lésions de petite taille (par exemple les polypes ou les lésions

uniques focales) car les résections extensives de l'endomètre font courir le risque de complications obstétricales. Une revue de la littérature s'intéressant aux complications des grossesses après endométrectomie rapporte 22 % de fausses couches au premier trimestre, 26 % d'accouchements prématurés, 18 % de ruptures prématurées des membranes, 12 % de retard de croissance intra-utérin et 35 % de pathologie de la placentation (73). Les résections d'endomètre sont également pourvoyeuses de synéchies et de troubles de l'implantation embryonnaire (31).

Dans les cas de traitement conservateur des HA et des EC, les lésions polyploïdes néoplasiques sont souvent disséminées dans la cavité (74). Comme la distinction entre une simple hyperplasie, une HA et un CE n'est pas possible en hystérocopie, la résection élective et exclusive des zones cancéreuses ou précancéreuses est impossible (3,75).

#### 4) SURVEILLANCE

Les contrôles hystérocopiques et histologiques sont importants pour s'assurer de l'absence de récurrence ou d'aggravation de la lésion endométriale initialement traitée. Ils sont souvent vécus comme une lourde contrainte par les patientes et peuvent être à l'origine d'un défaut de suivi qui peut être préjudiciable.

La fréquence de la surveillance demeure un sujet de débat, mais les recommandations actuelles préconisent une réévaluation utérine tous les 3 à 6 mois (6).

Selon l'ESGO, le premier contrôle histologique ne doit pas être trop précoce. Il le préconise à 6 mois de traitement, pas avant.

Les prélèvements histologiques de surveillance à réaliser tous les 3-4 mois consistent en des biopsies guidées par hystérocopie en cas d'anomalie macroscopique ou en un curetage biopsique (3,6,53).

Lors du premier contrôle hystéroscopique avec prélèvement histologique ou dilatation-curetage, quatre situations sont envisageables :

- Rémission de la totalité des lésions : le traitement par progestatif peut alors être arrêté et toutes les recommandations (3,6,42,53) s'accordent à encourager l'obtention d'une grossesse dès que possible. Le recours à la PMA est conseillé en cas de bilan d'infertilité pathologique. La surveillance ultérieure est recommandée par hystéroscopie et prélèvement histologique à une fréquence trimestrielle (54) ;
- Progression des lésions avec mise en évidence d'une lésion de grade 2 ou 3 ou d'un envahissement myométrial : l'IRM doit être renouvelée et une hystérectomie doit être effectuée selon les recommandations (55).
- Persistance de la lésion endométriale : le centre PREFERE préconise d'évoquer la question de l'hystérectomie (3,54). En cas de refus, un traitement de deuxième ligne par analogue de la GnRH avec un nouveau contrôle hystéroscopique associé à un prélèvement histologique à 3-4 mois peut être proposé. En cas de progression ou de non réponse au second traitement médical, un traitement radical est alors indiqué ;
- Rémission partielle avec passage d'un CE à une HA : Le centre PREFERE évoque deux possibilités : poursuite du même traitement pour 3 mois de plus, ou traitement de deuxième ligne par analogue de la GnRH (54).

En cas de récurrence après réponse complète, il existe des données encourageantes pour le retraitement avec des progestatifs pour la réapparition de lésions. Dans une étude menée par Perri et al auprès de 27 patients, 15 des 24 répondeurs complets ont présenté une récurrence après un traitement initial par progestatifs. Onze d'entre elles ont été traitées de nouveau avec des progestatifs et toutes ont répondu et il y a eu trois grossesses (76). De plus, Park et al ont montré que parmi 33 patientes qui ont été traitées de nouveau avec des

progestatifs après une récurrence après réponse complète initiale, cinq patientes ont accouché de six bébés en bonne santé. Après un suivi de 51 mois, il n’y avait aucun décès (77).

Au vu de ces résultats, l’ESGO autorise un 2<sup>ème</sup> traitement par progestatifs en cas de première récurrence de la maladie après réponse complète initiale (6).

Étant donné que les taux de récurrence après une réponse complète demeurent élevés, presque toutes les recommandations de pratique clinique proposent l’hystérectomie après accomplissement du projet de grossesse ((3,6,42,53,54).

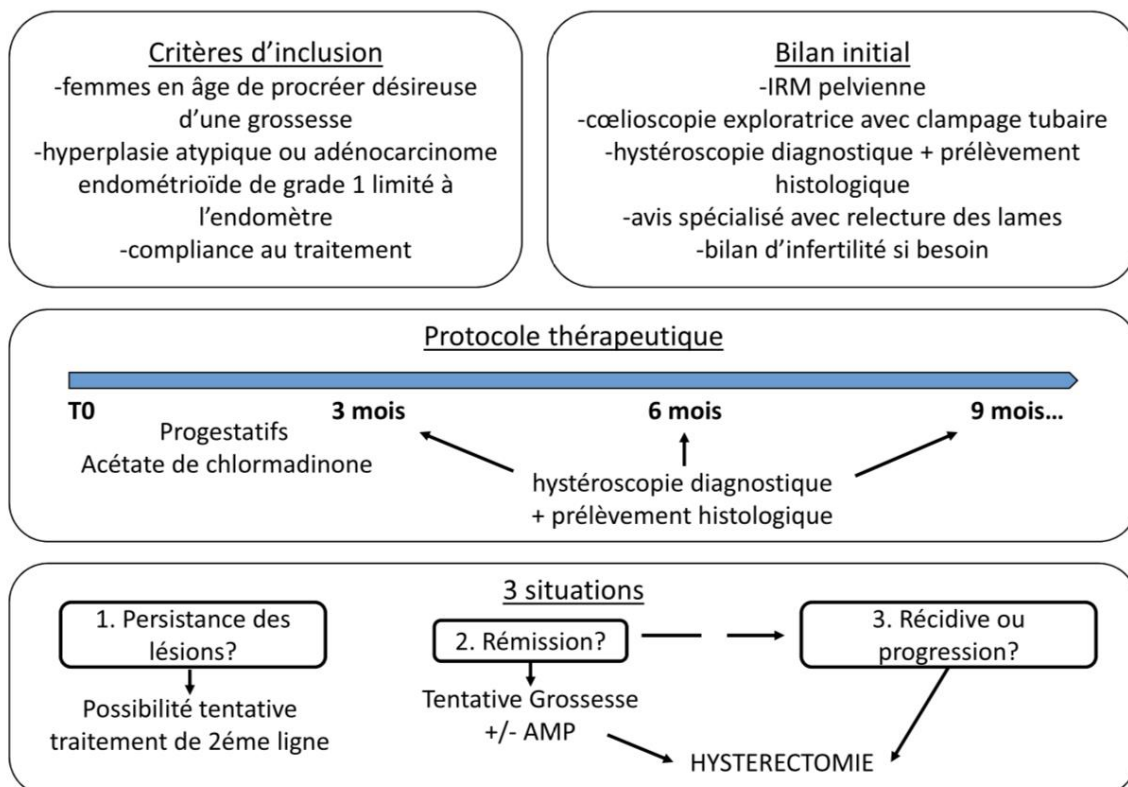


Figure 1 : Protocole du Centre PREFERE : En France un registre national existe depuis 1997 au centre hospitalo-universitaire de Bichat Claude-Bernard. Le centre PREFERE créé en 2016 est aujourd’hui facilement joignable et disposé à aider dans la prise en charge par traitement conservateur.

## 5) FACTEURS PRÉDICTIONNELS DE RÉPONSE

En 2014, une méta-analyse incluant 24 études de cohortes prospectives ou rétrospectives avec un total de 370 patientes a évalué s'il existait des facteurs prédictifs de réponse carcinologique et de réussite de grossesse. L'analyse en modèle multivarié a montré que le fait d'avoir déjà eu une grossesse, la notion d'infertilité et le traitement par MA étaient associés à une augmentation du taux de rémission. Aucun facteur n'était associé aux risques de récurrence ou aux chances de grossesse. Le fait d'avoir un CE plutôt qu'une HA et un traitement différent du MA était associé à une augmentation du risque de progression (5).

En 2019, une méta-analyse de 65 études incluant 1 604 patientes a évalué les taux de rémission et les facteurs pronostiques associés. L'hystérectomie opératoire pour l'échantillonnage de l'endomètre a été associée à des taux de rémission plus élevés (OR 2,31 ; IC à 95 %, 1,10-4,84 ;  $p = 0,03$ ). Les études comportant des taux plus élevés de femmes ayant un contexte d'infertilité ont été associées à des taux de rémission plus élevés (OR 4,21 ; IC à 95 %, 1,44-12,33 ;  $p < 0,01$ ) (78).

En 2013, Gonthier et al ont évalué de manière rétrospective l'impact de l'obésité sur la réponse carcinologique et le taux de grossesse dans le traitement conservateur. Il n'y avait pas de différence dans les taux de réponse et de récurrence. Cependant, il existait une probabilité plus faible de grossesse chez les patientes obèses (79).

Par ailleurs, contrairement à d'autres cancers comme le cancer du sein, la présence des récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone n'est pas prédictive de la réponse aux traitements et il n'est pas recommandé de les demander en routine (6).

## 6) EFFICACITÉ ET INOCUITÉ DU TRAITEMENT CONSERVATEUR

L'efficacité du traitement conservateur s'évalue d'un point de vue de la fertilité et d'un point de vue oncologique sur trois plans : la rémission, la récurrence et la progression. Pour chacun, deux notions sont à prendre en compte : leur taux et leur délai de survenue.

Si aucun essai randomisé n'existe à ce sujet, plusieurs études prospectives, rétrospectives et méta-analyses montrent des résultats similaires.

Comme cité précédemment, les CE de grade 1, de stade 1A limités à l'endomètre chez les femmes de moins de 40 ans sont de très bon pronostic avec des taux de survie à 5 et 10 ans de 100 % et 99 % respectivement en cas d'hystérectomie avec annexectomie bilatérale (43).

Ces taux de survie n'apparaissent pas altérés en cas de traitement conservateur. En 2012, Koskas et al. ont rapporté les résultats d'une cohorte de patientes de moins de 40 ans issues de la base de données « Surveillance, Epidemiology, and End Results » (SEER) entre 1983 et 2008, avec un cancer de l'endomètre de grade 1 sans envahissement myométrial. Ils n'ont trouvé aucune différence en termes de mortalité toutes causes confondues et de mortalité liée au cancer entre les patientes ayant eu une préservation utérine et/ou ovarienne (n=285) et une chirurgie radicale (n=204), après un suivi médian de 15 ans (80). En 2017, Greenwald et al ont rapporté les résultats d'une cohorte de patientes de moins de 45 ans issues de la même base de données SEER entre 1993 et 2012, avec un cancer de l'endomètre de bas grade. Ils n'ont trouvé aucune différence en termes de mortalité toutes causes confondues et de mortalité liée au cancer entre 161 patientes ayant reçu un traitement conservateur hormonal initial et 6178 patientes ayant été traitées par chirurgie initialement, après un suivi de 15 ans (81).



Dans la méta-analyse de 2014, Koskas et al rapportent une probabilité de rémission après traitement conservateur de 78 % et 81 % à 12 et 24 mois respectivement, une probabilité de récurrence de 10 % et 29 % à 12 et 24 mois, et un risque de progression de 15 % (stade 1A avec invasion myométriale ou plus sur la pièce d'hystérectomie) avec un suivi moyen de 48,8 mois (5).

De plus, la probabilité de récurrence augmente par rapport au temps pendant au moins 5 ans. Cela signifie qu'un nombre important de femmes récidiveront peu de temps après leur rémission et avant d'avoir terminé leur projet de grossesse (5).

En 2015, L'ESGO rapporte que toutes les études publiées à ce jour sur la prise en charge conservatrice semblent convenir que le pourcentage de femmes qui répondront au traitement progestatif est d'environ 75 %. Un taux de récurrence après une prise en charge conservatrice est retrouvé dans la littérature compris entre 30 % et 40 %, tandis que le délai médian de récurrence est de 15 mois, allant de 4 à 66 mois (6).

## 7) TRAITEMENT CONSERVATEUR POUR LES GRADES 2 ET 3

En 2017, Gonthier et al ont publié une étude rétrospective sur l'impact d'un traitement conservateur des ovaires et/ou de l'utérus chez des patientes atteintes d'un CE de grade 2 ou 3 limité à l'endomètre. Les résultats de cette étude ont montré que la préservation de l'utérus augmentait le risque de mortalité : la survie à 5 ans liée au cancer était 99,3 % (IC 95 %, 98,6-99,9), 98,9 % (IC 95 %, 96,9-99,9) et 86,2 % (IC 95 %, 75,7-98,2) chez les patientes ayant eu une hystérectomie avec annexectomie bilatérale, conservation ovarienne et préservation utérine, respectivement ( $P < 0,001$ ) (82). Les patientes dont le CE de grade 2 ou 3 est confiné à l'endomètre et qui souhaitent fortement un traitement conservateur doivent être conscientes de cette augmentation de la mortalité avant de procéder à une PF.

## 8) GROSSESSE APRÈS RÉPONSE COMPLÈTE

La grossesse est associée de manière significative à une diminution du risque de récurrence car elle semble interrompre le cercle vicieux de la stimulation œstrogénique sans opposition qui pourrait provoquer une récurrence (10). Ichinose et al. ont également documenté l'effet bénéfique de la grossesse sur le risque de récurrence, indépendamment du fait qu'il y ait eu recours ou non à une technique de procréation médicalement assistée (83).

Le taux de grossesse après traitement conservateur est variable dans la littérature. Koskas et al, dans leur méta-analyse de 2014, retrouve un taux de grossesse de 32 % (5). Dans la méta-analyse de Gallos, le taux de naissance vivante était de 28 %, et était plus élevé pour les patientes ayant eu recours aux techniques de PMA (39,4 % vs 14,9 %) (59).

Dans une autre méta-analyse de 2017 (84), les résultats ont montré qu'il y avait un taux de grossesse de 34 % (IC 95 % : 30-38 %) et 18 % (IC 95 % : 7-37 %) chez les patientes traitées

respectivement par progestatifs oraux et DIU. Cependant, seulement respectivement 20 % et 14 % ont accouché de nouveau-nés vivants. Chez les patientes utilisant un progestatif et un DIU, 40 % ont été enceintes (IC 95 % : 20 à 63 %) et 35 % ont accouché d'enfants vivants (84).

Les sociétés savantes recommandent que les patientes qui souhaitent une grossesse commencent à essayer de concevoir dès la régression complète de leur maladie et que celles qui ont un antécédent d'infertilité ou des facteurs de risque d'infertilité (obésité, SOPK, diabète, syndrome anovulatoire) soient promptement orientées et encouragées en ce qui concerne l'utilisation des techniques de PMA (3,6,54).

## PARTIE 4 : ASSISTANCE MÉDICALE À LA PROCRÉATION DANS LE CADRE D'UN TRAITEMENT

### CONSERVATEUR POUR HA/CE

Depuis les années 90, les techniques de PMA dans le contexte de traitements conservateurs pour HA et CE sont utilisés. Indépendamment du fait qu'une proportion de patientes présente une infertilité ou des facteurs de risque d'infertilité (SOPK, obésité), attendre la conception naturelle a plusieurs inconvénients (3,85):

- la durée de conception de plusieurs mois entraîne un risque de récurrence et de progression ;
- l'anxiété devant le risque de récurrence ;
- un risque augmenté de pertes de vue ;
- par conséquent un retard dans le traitement curatif (intervention chirurgicale à la suite de l'accomplissement du projet parental).

En fonction du type d'infertilité, les SMR peuvent avoir recours à une stimulation simple de l'ovulation +/- associée à une insémination intra-utérine (IIU) voire une Fécondation In Vitro (FIV).

#### 1) PROTOCOLE DE STIMULATION SIMPLE DE L'OVULATION +/- INSÉMINATION INTRA-UTÉRINE

Dans le cas d'une patiente avec un syndrome anovulatoire (représenté par le SOPK dans 80 % des cas (86)) avec spermogramme normal et trompes perméables, la stimulation ovarienne avec plus ou moins IIU pourrait être envisagée.

La stimulation dans ce cas a pour but d'être monofolliculaire, d'éviter les syndromes d'hyperstimulation ovariennes (SHO) et les grossesses multiples.

Les molécules de première ligne utilisées sont le citrate de clomiphène (CC), et en seconde intention les gonadotrophines (86).

L'action anti-œstrogène du CC bloque les récepteurs de l'œstradiol dans l'hypothalamus, induisant une modification de la sécrétion pulsatile de la GnRH, la libération de FSH par l'hypophyse et le développement folliculaire qui en résulte (87).

Hors contexte d'HA/CE l'ovulation est rétablie chez environ 80 % des patientes, cependant la grossesse n'est atteinte que chez environ 35 à 40 % des patientes qui reçoivent du CC (88). Cela peut être dû à la libération concomitante de LH surtout si elle est chroniquement élevée pendant la phase folliculaire (87). Un autre facteur est l'effet anti-œstrogénique du CC sur l'endomètre et la glaire cervicale. La suppression de la prolifération endométriale, lorsque l'épaisseur de l'endomètre demeure <8 mm, indique un mauvais pronostic de grossesse (88).

L'OMS recommande l'utilisation des gonadotrophines si échec ou résistance au CC. Les patientes ayant un SOPK étant à plus haut risque de SHO, des doses faibles et un monitoring approprié sont recommandés (86).

## 2) PROTOCOLES DE STIMULATION OVARIENNE EN VUE DE CRYOPRÉSERVATION OVOCYTAIRE ET/OU EMBRYONNAIRE

Si échec de la stimulation simple ou si présence au bilan d'infertilité d'une altération tubaire ou d'un spermogramme anormal ou bien d'emblée, la stimulation ovarienne en vue de cryopréservation est envisagée.

La cryopréservation embryonnaire existe depuis une trentaine d'années et depuis janvier 2013, la congélation ovocytaire peut également être proposée comme une technique de choix (code de santé publique), du fait de résultats en constante amélioration (89). La technique de vitrification (descente très rapide en température grâce à l'emploi de fortes concentrations d'agents cryoprotecteurs) a récemment supplanté la congélation lente, tant

pour les embryons que pour les ovocytes. Elle permet l'obtention d'excellents taux de succès lors de la décongélation (90).

Le principe est d'associer à la stimulation par gonadotrophine (FSH exogène), un blocage de l'ovulation. Il n'y a pas de différence majeure dans les modalités de stimulation ovarienne par rapport à celles utilisées pour les couples infertiles, indemnes de toute pathologie cancéreuse (90).

Le blocage de l'ovulation permet d'empêcher une ovulation prématurée (qui rendrait vaine la tentative de récupération des ovocytes lors de la ponction). Différents protocoles de blocage de l'axe hypothalamo-hypophysaire sont disponibles : on peut utiliser différentes molécules telles que des agonistes de la GnRH (associé à un effet flare-up) ; ou des antagonistes de la GnRH : ils diffèrent des protocoles agonistes par l'absence d'effet « flare up » et permet un blocage immédiat sans risquer de déclenchement involontaire de l'ovulation. Ils permettent de diminuer la durée de la stimulation et réduisent le risque de SHO (91).

Le monitoring (biologique et échographique) a pour objectifs de déterminer le nombre de follicules en croissance, d'apprécier l'évolution de la muqueuse utérine ainsi que de déterminer le moment optimal de maturité de la cohorte folliculaire pour déclencher l'ovulation, afin d'obtenir le plus d'ovocytes matures possibles. Il permet aussi d'adapter les doses de FSH selon la réponse de la patiente et d'éviter les risques d'hypostimulation ovarienne pouvant compromettre l'efficacité du protocole, mais aussi les risques de SHO.

Lorsqu'un nombre suffisant de follicules a atteint le seuil préovulatoire, il convient d'administrer une molécule ayant une activité « luteinizing hormone (LH) », dont l'objectif est d'initier les premières étapes de l'ovulation (reprise de la méiose ovocytaire notamment), sans toutefois attendre la rupture folliculaire.

Plusieurs molécules sont disponibles pour déclencher l'ovulation : l'hCG (elle partage une même sous-unité avec la LH) ou les agonistes de la GnRH qui grâce à leur effet « flare up », induisent un pic de LH endogène quand l'axe hypothalamo- hypophysaire est fonctionnel. De ce fait, ce type de déclenchement n'est accessible qu'en protocole antagoniste. L'avantage du déclenchement par agonistes est la diminution de fréquence du SHO et un mécanisme de déclenchement plus physiologique au niveau ovarien (91).

Puis, le prélèvement ovocytaire est réalisé par ponction transvaginale échoguidée environ 36 heures après le déclenchement de l'ovulation. Les ovocytes recueillis, maturés in vivo grâce à l'apport de FSH exogène, peuvent être immédiatement vitrifiés et/ou fécondés pour une cryopréservation embryonnaire.

Outre les protocoles de stimulation « conventionnelle » agonistes et antagonistes, il existe des protocoles « mild protocol » ou « cycle naturel modifié » qui consistent en une stimulation ovarienne modérée, au cours de laquelle de faibles doses de gonadotrophines vont être administrées de manière retardée au milieu du cycle folliculaire avec introduction par la suite d'un antagoniste afin d'éviter la survenue d'une ovulation spontanée. Des antiœstrogènes peuvent également être mis en place en association ou seuls, mais ces molécules sont à ce jour non autorisées en France dans ce cadre. Ces protocoles mieux tolérés, comportent moins de risque d'hyperstimulation, ils sont plus courts et moins coûteux (90). Globalement, le taux de grossesse cumulé sur plusieurs cycles se rapproche des résultats d'un cycle de FIV avec stimulation conventionnelle (92).

Dans le contexte du traitement conservateur pour HA/CE, l'objectif va être l'utilisation d'un protocole entraînant une moindre hyperœstradiolémie et l'obtention rapide d'une grossesse.

### 3) INOCUITÉ ET EFFICACITÉ DES TECHNIQUES DE PROCRÉATION MÉDICALEMENT ASSISTÉE

La stimulation ovarienne et l'induction de l'ovulation peuvent induire un statut hyperœstrogénique : en effet lors de protocoles standards, la stimulation peut s'associer à des valeurs d'œstradiol sérique pouvant atteindre, pendant une dizaine de jours, des valeurs allant jusqu'à dix fois celles observées lors d'un cycle menstruel naturel. Ce qui pourrait être impliqué dans la progression ou la récurrence de la maladie (91).

Les données de la littérature semblent rassurantes : les survies sans récurrence à 5 ans sont comparables entre les femmes ayant eu recours à la PMA et les femmes ayant eu une grossesse spontanée (73 % si PMA et 62 % en absence de PMA,  $p=0,335$ ) (10,83).

Concernant l'efficacité, Fujimoto et al (93) ont comparé rétrospectivement la PMA chez 21 patientes après un traitement conservateur et chez 42 femmes témoins. Il n'y avait pas de différence significative dans le nombre d'ovocytes prélevés, le taux de fécondation ou le nombre d'embryons transférés entre les deux groupes. Les femmes ayant un traitement conservateur présentaient un endomètre significativement plus mince et un taux d'implantation réduit par rapport aux femmes témoins. Il n'y avait pas de différence significative dans les taux cumulatifs de grossesse clinique et d'accouchement entre les 2 groupes. Les patientes avec traitement conservateur avaient besoin de beaucoup plus d'embryons pour atteindre un enfant vivant. Les auteurs ont aussi indiqué que leurs résultats montraient qu'un endomètre mince après un curetage répété peut avoir un effet négatif sur la réceptivité endométriale des patientes après un traitement conservateur pour HA/CE (93).

En 2016, Inoue et al ont identifié trois facteurs influençant l'obtention d'une grossesse : la récurrence, l'épaisseur de l'endomètre pendant l'ovulation et l'âge lors de l'autorisation de la



grossesse. Ainsi les auteurs ont conclu que l'introduction d'un traitement de l'infertilité, peu après la disparition de la tumeur, pourrait être bénéfique dans ces circonstances (94).

## PARTIE 5 : PRATIQUE DE LA PRÉSERVATION DE LA FERTILITÉ EN FRANCE

### 1) POPULATIONS CONCERNÉES

En 2017, une étude de l'InCA et de l'Agence de la Biomédecine sur préservation de la fertilité et cancer, permet d'estimer que chaque année environ 40 000 personnes, (30 000 hommes de moins de 60 ans et 10 000 femmes de moins de 40 ans) devraient bénéficier d'une information spécifique sur les risques des traitements pour leur fertilité ultérieure et les possibilités de préservation de la fertilité. Ce nombre augmente rapidement avec le recul de la borne d'âge supérieure à prendre en compte (95).

### 2) ACCES À LA PRÉSERVATION DE LA FERTILITÉ

En 2016, une enquête a été menée par l'agence de la Biomédecine auprès des Agences Régionales de Santé (ARS) sur l'organisation de la PF pour les patients atteints de cancer. L'offre de soins était jugée satisfaisante dans 60 % des régions, mais il existait une absence de prise en charge de la PF dans 4 régions en 2015 (Poitou Charentes, Corse, Guyane et Martinique) et une offre hétérogène dans certaines régions. De façon quasi unanime, il était rapporté un manque de formation et d'information, tant pour les professionnels de santé que pour les patients et associations de patients (96).

### 3) PRATIQUE DE L'ONCOFERTILITÉ

L'étude VICAN réalisée entre 2012 et 2015 par l'Inca et l'Inserm, avait pour but de rapporter la perception de la fertilité, la préservation de la fertilité et le désir d'enfants chez les patients avec antécédents de cancer, 2 et 5 ans après le diagnostic. Elle a été menée entre autres auprès de 427 femmes âgées de 30 à 39 ans atteintes d'un cancer. Au moment du

diagnostic 38 % souhaitaient avoir des enfants. Au total, 67,4 % des femmes ont déclaré qu'aucune préservation de la fertilité n'avait été discutée avant le traitement. Rétrospectivement, le projet parental pouvait concerner jusqu'à 75,1 % des moins de 35 ans vivant en couple sans enfant. Cependant les techniques de cryoconservation des gamètes visant à préserver une fertilité future étaient peu utilisées, particulièrement chez les femmes (11).

Du côté des praticiens français, dans une enquête publiée en 2018, seulement 46 % des oncologues interrogés en 2012-2013 ont déclaré avoir discuté des risques d'infertilité avec des patients en âge de procréer et 22 % les ont orientés vers un centre de fertilité avant de commencer les traitements. Seulement 14 % des praticiens se considéraient comme connaissant les techniques de PF et la transposition ovarienne était la technique la plus fréquemment mentionnée en consultation (12).

La seule étude identifiée ciblant la PF dans un contexte de HA/CE est celle de La Russa (22). Les pratiques des jeunes cliniciens prenant en charge les femmes atteintes d'un CE par traitement conservateur ont été rapporté via un sondage en ligne réalisé en utilisant la base de données du Réseau européen des jeunes gynécologues oncologues (ENYGO). Un questionnaire à choix multiples de 38 questions a été utilisé. L'enquête datait de 2015 et portait sur les investigations, les options thérapeutiques, le suivi, la prise en charge de la récurrence et la planification du projet de grossesse. Dans l'ensemble, 17,8 % (116/650) ont répondu à l'enquête. Malgré le faible taux de réponse, les résultats ont montré qu'une prise en charge conservatrice est de plus en plus offerte aux femmes affectées par le CE. Dans près de 80 % des centres, le nombre de cas de CE au stade précoce traités de façon conservatrice était inférieur à 10 par an. Cent sept répondants (93,8 %) pensaient que le traitement aux progestatifs pouvait être proposé en cas de CE de grade 1 sans invasion

myométriale, mais une minorité le recommandait en cas de grade 2 sans invasion myométriale ou de grade 1 avec invasion superficielle. Le MPA représentait le progestatif le plus souvent prescrit (47,4 %). La plupart des cliniciens s'accordaient pour dire que les patientes devraient être orientées rapidement vers la PMA une fois la réponse complète obtenue (58,6 %) (22).

# OBJECTIFS

Si elle a déjà été menée au niveau européen, aucune enquête nationale visant à évaluer la gestion de la préservation de la fertilité dans le cadre des HA/CE n'a été identifiée. Les enquêtes déjà effectuées en France mettent en évidence l'inadéquation de la prise en charge de la préservation de la fertilité chez les patientes : un manque de connaissances et d'outils du côté des praticiens qui leur permettraient de fournir aux patients l'information appropriée.

Notre étude fait un état des lieux de la gestion de la préservation de la fertilité chez les patients atteints de HA/CE parmi les chirurgiens gynécologues et les spécialistes en médecine de la reproduction.

# MATÉRIEL ET MÉTHODES

Notre questionnaire a été élaboré à partir de 2 enquêtes menées aux États-Unis et au Royaume-Uni sur les connaissances et les comportements des oncologues en matière de PF (15,20). Il contient certains items en commun et d'autres adaptés aux pratiques françaises et à la PF dans le cadre des HA/CE.

Le questionnaire a été développé avec une partie commune (17 items) et deux parties spécifiques : une pour les CG (3 items) et une pour les SMR (7 items).

Les questionnaires ont été envoyés par courriel ou donnés directement lors de congrès entre Avril 2017 et Avril 2018. Les CG étaient membres de la Société Française de Chirurgie Gynécologique et Pelvienne (SCGP) (N=434) et les SMR appartenaient à la Société de Médecine de la Reproduction ou au Groupe d'Étude Français sur la Fertilité (GEFF) (N=563).

## Informations démographiques, médicales et sur la formation et l'exercice de la médecine :

L'âge, le sexe, la paternité/maternité, le temps écoulé depuis l'obtention du diplôme, la subsécialité (en obstétrique, en oncologie ou en infertilité), la région et le type d'exercice (public/privé) des médecins ont été rapportés.

## Connaissances en PF dans HA/CE

Les participants devaient indiquer leur connaissance concernant les quatre différents traitements conservateurs du HA/CE pour préserver la fertilité (progestatifs oraux, dispositif intra-utérin au lévonorgestrel (DIU), agonistes de la GnRH, résection endométriale hystéroscopique). Une échelle de Likert à quatre points allant de « pas du tout au courant »

à « bien connu » a été utilisée et un « score de connaissances » a été obtenu allant de 0 (pour « pas du tout au courant ») à 3 (pour « bien connu »). Le score total des connaissances (sur 12) a été obtenu en additionnant chaque score de connaissances des quatre différents traitements conservateurs. Un score total de connaissances de 0 à 3 a été considéré comme faible, 4 à 7 intermédiaire et 8 à 12 élevé.

### Besoin d'information

Cinq questions spécifiques sur le besoin d'information ont été incluses, trois en général et deux si les médecins avaient été confrontés à une situation de PF dans un contexte de HA/CE. Ainsi on a demandé aux participants si la gestion de cette situation leur avait semblé facile ou difficile, s'ils regrettaient l'absence de recommandations spécifiques et s'ils connaissaient l'existence d'un registre national en France pour la PF dans le cadre du HA/CE.

### Obstacles à la PF

Dix-huit questions ont été utilisées pour évaluer les obstacles des médecins à la PF dans le cadre de HA/CE. Tout d'abord, leur opinion sur les quatre différents traitements conservateurs a été obtenue sur une échelle de Likert. Ensuite, quatorze items ont évalué comment certains facteurs influençaient la décision d'initier une discussion sur le traitement conservateur sur une échelle de Likert à trois points allant de « pas du tout » à « beaucoup ». Les questions portaient sur l'efficacité du traitement conservateur (« J'estime faibles les chances de grossesse », « Je suis perplexe quant aux chances de rémission avec le seul traitement médical »), l'innocuité du traitement conservateur (« J'estime le parcours de soin lourd et contraignant pour la patiente », « La patiente est trop malade pour envisager un traitement conservateur », « a une tumeur hormonosensible », « a un cancer de mauvais

pronostic »), sur l'accès à la PF dans ce contexte (« Absence de centre de référence à proximité »), sur des facteurs socio-démographiques des patientes (« Patiente célibataire », « Patiente homosexuelle », « A déjà au moins un enfant »), des facteurs liés aux praticiens (« D'autres collègues que moi abordent ce sujet avec les patientes », « Cela me demande beaucoup de temps »), le manque de connaissance (« J'ai une connaissance limitée des options possibles »).

#### Attitude à l'égard de la PF

Une échelle de Likert en cinq points allant de « Pas du tout d'accord » à « tout à fait d'accord » a été utilisée et un « score d'attitudes pour la PF » a été obtenu en notant les items de 0 (pour « Pas du tout d'accord ») à 4 (pour « fortement d'accord »). Les questions posées étaient : « La préservation de la fertilité (= traitement conservateur) est une priorité chez les femmes diagnostiquées avec un cancer de l'endomètre » ; « Traiter le cancer de l'endomètre est plus important que préserver la fertilité utérine » ; « Les taux de succès en termes de fertilité sont trop faibles pour faire du traitement conservateur une option viable » ; « Je suis à l'aise pour discuter avec mes patientes d'une préservation de la fertilité utérine » ; « Je peux envisager de donner un traitement moins efficace pour tenter de préserver la fertilité d'une patiente ». Le score total d'attitude pour la PF (/20) a été obtenu en additionnant chaque score des différentes réponses aux 5 questions. Un score total d'attitude pour la PF de 0 à 5 a été considéré comme non favorable à la PF, de 6 à 10 : pas à l'aise avec la PF, de 11 à 15 : à l'aise avec la PF et de 16 à 20 totalement en accord et à l'aise avec les options de PF.



On a également demandé aux médecins d'indiquer leur perception de l'importance que leurs patientes attachaient à leur fertilité future par rapport aux niveaux socio-économique, éducatif et culturel.

L'une des questions concernait aussi la limite supérieure d'âge à envisager pour proposer un traitement conservateur.

### Habitude de pratique

Deux sélections différentes de questions ont été utilisées pour les CG et les SMR.

Les pratiques des CG ont été évaluées à l'aide de questions axées sur l'information sur la PF fournie aux patientes.

Les SMR ont été interrogés sur leur gestion de la fertilité après un traitement conservateur (période de conception spontanée, traitement de la fertilité choisi, surveillance nécessaire, nombre de grossesses autorisées).

### Analyse statistique

L'analyse première était descriptive. Des fréquences et des proportions ont été données pour les caractéristiques démographiques et chaque élément du questionnaire. L'analyse statistique a été effectuée avec le logiciel R à l'aide des tests Chi<sup>2</sup>, Mann Whitney, Kruskal-Wallis et de la corrélation de Pearson si nécessaire. Une valeur de  $p < 0,05$  a été considérée significative.

Questionnaire pour les chirurgiens gynécologues :

## Société de Chirurgie Gynécologique et Pelvienne

### Enquête sur la connaissance du « traitement conservateur des hyperplasies atypiques et adénocarcinomes de l'endomètre »

1. Nom-Prénom (facultatif, ou initiales)

Sexe : M  F

2. Âge : .....ans

3. Secteur d'activité :

CHU

Hôpital Général

Clinique privée

CLCC

4. Dans quel département de France exercez-vous?      — —

5. Depuis combien de temps exercez-vous (depuis la fin de l'internat)?

- moins de 5 ans
- 5 à 10 ans
- plus de 10 ans

6. Avez-vous de(s) enfant(s) ?

- Oui
- Non

7. Combien de cas de cancer ou hyperplasie atypique de l'endomètre traitez-vous par an, vous-même :

- moins de 5 cas/an
- 5 à 20 cas/an
- plus de 20 cas/an

8. Combien de cas de cancer de l'endomètre traitez-vous par an, dans votre établissement:

- moins de 5 cas/an
- 5 à 20 cas/an
- plus de 20 cas/an

9. Avez-vous une « sous spécialité » en Gynécologie

- Non
- Oui, prise en charge des couples infertiles
- Oui, en Oncologie

- Oui, en Obstétrique

**10. Passez-vous systématiquement en réunion de concertation pluridisciplinaire les cas de patiente ayant un diagnostic d'hyperplasie atypique ou de cancer de l'endomètre, quelque soit l'âge de la patiente?**

- Oui
- Uniquement les cas de cancers de l'endomètre, pas les hyperplasies atypiques
- Non pas systématiquement

**11. Avez-vous déjà été confronté à un cas d'hyperplasie atypique ou adénocarcinome de l'endomètre chez une femme de moins de 45 ans?**

L'année dernière (en 2015)	Depuis toujours
<input type="radio"/> Non, jamais	<input type="radio"/> Non, jamais
<input type="radio"/> Oui, une seule fois	<input type="radio"/> Oui, une seule fois
<input type="radio"/> Oui, plusieurs fois ( $\leq 5$ fois)	<input type="radio"/> Oui, plusieurs fois ( $\leq 5$ fois)
<input type="radio"/> Oui, plusieurs fois ( $> 5$ fois)	<input type="radio"/> Oui, plusieurs fois ( $> 5$ fois)

**13. La prise en charge de ce(s) cas vous a semblé**

- Facile
- Difficile

**14. Avez-vous regretté l'absence de recommandations nationales sur le sujet ?**

- Oui
- Non

**15. Avez-vous connaissance du Registre National des patientes prises en charge de manière conservatrice pour une hyperplasie atypique ou un cancer de l'endomètre coordonné depuis l'hôpital Bichat (Paris) ?**

- Oui
- Non

**16. Avez-vous déjà demandé un avis d'expert à ce groupe de travail?**

- Oui
- Non

**17. En cas de réponse négative à la question précédente, pour quelle raison n'avez-vous pas demandé d'avis expert?**

- Aucun cas de cancer de l'endomètre ou hyperplasie atypique rencontré
- Je n'avais pas connaissance du Registre
- J'avais connaissance du Registre mais je ne savais pas à qui m'adresser
- Je n'ai pas perçu l'utilité ou le besoin de cet avis
- Cela est trop contraignant puisqu'il faut faire signer à la patiente un consentement et envisager une relecture des lames anatomopathologiques

**18. Quelle est votre connaissance des modalités suivantes du traitement conservateur des hyperplasies atypiques et adénocarcinomes de l'endomètre?**

	Pas du tout au courant	Au courant mais mal connu	Connu	Bien connu
Progestatif oral	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
DIU au Levonorgestrel	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Agoniste de la GnRH	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Résection hystéroscopique	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

**19. Comment jugez-vous les modalités suivantes du traitement conservateur des hyperplasies atypiques et adénocarcinomes de l'endomètre?**

	Pas du tout favorablement	Peu favorablement	Assez favorablement	Très favorablement
Progestatif oral	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
DIU au Levonorgestrel	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Agoniste de la GnRH	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Résection hystéroscopique	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

**20. Dans quelle mesure diriez-vous que les éléments suivants influencent votre décision d'aborder la préservation de la fertilité avec une patiente ?**

	Pas du tout	Un peu	Beaucoup
J'estime faibles les chances de grossesse	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Je suis perplexe quant aux chances de rémission avec le seul traitement médical	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Absence de centre de référence à proximité	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Cela me demande beaucoup de temps	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
J'ai une connaissance limitée des options possibles	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
J'estime le parcours de soin lourd et contraignant pour la patiente	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
D'autres collègues que moi abordent ce sujet avec les patientes	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
La patiente est trop malade pour envisager un traitement conservateur	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
N'a pas les moyens financiers	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

A une tumeur hormonosensible	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
A un cancer de mauvais pronostic	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Patiente célibataire	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Patiente homosexuelle	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
A déjà au moins un enfant	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

**21. A quel point êtes vous d'accord avec les propositions suivantes?**

	<b>Pas du tout d'accord</b>	<b>Pas d'accord</b>	<b>Ni d'accord ni pas d'accord</b>	<b>D'accord</b>	<b>Tout à fait d'accord</b>
La préservation de la fertilité est une priorité chez les femmes diagnostiquées avec un cancer de l'endomètre	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Traiter le cancer de l'endomètre est plus important que préserver la fertilité	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Les taux de succès en termes de fertilité sont trop faibles pour en faire une option viable	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Je suis à l'aise pour discuter avec mes patientes d'une préservation de la fertilité	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Je peux envisager de donner un traitement moins efficace pour tenter de préserver la fertilité d'une patiente	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

**22. Dans quelle mesure estimez-vous que les facteurs influencent l'attachement des patientes à leur fertilité ?**

	<b>Oui</b>	<b>Non</b>
<b>Niveau socio économique</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<b>Niveau d'étude atteint</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<b>Niveau culturel</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

**23. Selon vous quelles patientes se sentent plus concernées par la préservation de la fertilité ?**

- Les patientes ayant un niveau socio économique élevé
- Les patientes ayant un niveau socio économique faible

Absence d'impact du niveau socio économique

**24. Quelle limite d'âge supérieure estimez-vous pertinente pour les femmes candidates à un traitement conservateur pour hyperplasie atypique ou adénocarcinome de l'endomètre?**

- 38
- 40
- 42
- 45
- Aucune limite d'âge

**25. A quelle fréquence faites vous les actes suivants chez vos patientes en âge de procréer ?**

	Jamais	Rarement	Souvent	Toujours
Vous évaluez l'importance de la fertilité future aux yeux de la patiente	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Quand vous décidez du traitement d'une patiente, vous prenez en compte son désir de fertilité ultérieur	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Je discute de l'impact de la maladie et/ou du traitement sur la fertilité ultérieure	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Je fournis une information écrite à remettre aux patientes concernant la préservation de la fertilité pour hyperplasie atypique et adénocarcinome de l'endomètre	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Je consulte un spécialiste de la fertilité pour les questions relatives à la fertilité de mes patientes	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
J'adresse à un spécialiste de la fertilité les patientes qui ont des questions relatives à la préservation de la fertilité	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

**26. Consultation des recommandations concernant la préservation de la fertilité en cas d'hyperplasie atypique ou adénocarcinome de l'endomètre.**

Avez-vous déjà consulté les recommandations suivantes :

- Recommandations locales hospitalières
- Recommandations NICE Fertilité CG11 (2004)
- Recommandations de l'ESGO (Rodolakis et al. 2015)
- Autre : .....

## Questionnaire pour les médecins de la reproduction

### Enquête sur la connaissance du « traitement conservateur des hyperplasies atypiques et adénocarcinomes de l'endomètre »

1. **Nom-Prénom** (*facultatif, ou initiales*)

Sexe : M  F

Âge : .....ans

Avez-vous de(s) enfant(s) ? Oui  Non

2. **Secteur d'activité :**

CHU  Hôpital Général  Clinique privée  Autre, précisez : .....

3. **Dans quel département de France exercez-vous?** \_ \_

4. **Depuis combien de temps exercez-vous (depuis la fin de l'internat)?**

moins de 5 ans  5 à 10 ans  plus de 10 ans

5. **Exercez-vous dans un centre habilité à la préservation féminine en cas de cancer ?**

Oui  Non

6. **Y-a-t'il une activité de cancérologie gynécologique dans l'établissement dans lequel vous exercez ?**

Oui  Non

7. **Combien de cas de cancer de l'endomètre traitez-vous par an, dans votre établissement:**

moins de 5 cas/an  5 à 20 cas/an  plus de 20 cas/an  Ne sait pas

8. **Avez-vous une « sur- spécialité » en Gynécologie**

Non  Oui, en Médecine de la Reproduction  Oui, en Oncologie  Oui, en Obstétrique

9. **Avez-vous déjà fait le diagnostic d'hyperplasie atypique ou adénocarcinome de l'endomètre chez une femme de moins de 45 ans au cours d'un bilan d'infertilité?**

L'année dernière (en 2016)	Depuis toujours
<input type="radio"/> Non, jamais	<input type="radio"/> Non, jamais
<input type="radio"/> Oui, une seule fois	<input type="radio"/> Oui, une seule fois
<input type="radio"/> Oui, plusieurs fois ( $\leq 5$ fois)	<input type="radio"/> Oui, plusieurs fois ( $\leq 5$ fois)
<input type="radio"/> Oui, plusieurs fois ( $> 5$ fois)	<input type="radio"/> Oui, plusieurs fois ( $> 5$ fois)

10.

10. **La prise en charge de ce(s) cas vous a semblé**

Facile  Difficile  NA

**11. Avez-vous regretté l'absence de recommandations nationales sur le sujet ?**

Oui  Non

**12. Avez-vous connaissance du Registre National des patientes prises en charge de manière conservatrice pour une hyperplasie atypique ou un cancer de l'endomètre coordonné depuis l'hôpital Bichat (APHP- Paris) ?**

Oui  Non

**13. Avez-vous déjà demandé un avis d'expert à ce groupe de travail?**

Oui  Non

**14. Si non, pour quelle(s) raison(s) n'avez-vous pas demandé d'avis expert?**

- Aucun cas de cancer de l'endomètre ou hyperplasie atypique rencontré
- Je n'avais pas connaissance du Registre
- J'avais connaissance du Registre mais je ne savais pas à qui m'adresser
- Je n'ai pas perçu l'utilité ou le besoin de cet avis
- Cela est trop contraignant puisqu'il faut faire signer à la patiente un consentement et envisager une relecture des lames anatomopathologiques

**15. Quelle est votre connaissance des modalités suivantes du traitement conservateur des hyperplasies atypiques et adénocarcinomes de l'endomètre de grade 1?**

	Pas du tout au courant	Au courant mais mal connu	Connu	Bien connu
Progestatif oral	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
DIU au Levonorgestrel	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Agoniste de la GnRH	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Résection hystéroscopique	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

**16. Comment jugez-vous les modalités suivantes du traitement conservateur des hyperplasies atypiques et adénocarcinomes de l'endomètre de grade 1?**



	<b>Pas du tout favorablement</b>	<b>Peu favorablement</b>	<b>Assez favorablement</b>	<b>Très favorablement</b>
Progestatif oral	0	0	0	0
DIU au Levonorgestrel	0	0	0	0
Agoniste de la GnRH	0	0	0	0
Résection hystéroscopique	0	0	0	0

**17. Estimez-vous que le traitement conservateur soit plus légitime en cas :**

D'hyperplasie atypique  D'adénocarcinome de l'endomètre de grade 1  Aucune différence

**18. Dans quelle mesure diriez-vous que les éléments suivants influencent votre décision d'aborder ou non la préservation de la fertilité utérine (= traitement conservateur) avec une patiente ?**

	<b>Pas du tout</b>	<b>Un peu</b>	<b>Beaucoup</b>
J'estime faibles les chances de grossesse	0	0	0
L'âge de la patiente	0	0	0
Je suis perplexe quant aux chances de rémission avec le seul traitement médical	0	0	0
Absence de centre de référence à proximité	0	0	0
Cela me demande beaucoup de temps	0	0	0
J'ai une connaissance limitée des options possibles	0	0	0
J'estime le parcours de soin lourd et contraignant pour la patiente	0	0	0
D'autres collègues que moi abordent ce sujet avec les patientes	0	0	0
La patiente est trop malade pour envisager un traitement conservateur	0	0	0
N'a pas les moyens financiers	0	0	0
A une tumeur hormonosensible	0	0	0
A un cancer de mauvais pronostic	0	0	0
Patiente célibataire	0	0	0
Patiente homosexuelle	0	0	0
A déjà au moins un enfant	0	0	0

**19. A quel point êtes-vous d'accord avec les propositions suivantes?**

	Pas du tout d'accord	Pas d'accord	Ni d'accord ni pas d'accord	D'accord	Tout à fait d'accord
La préservation de la fertilité (= traitement conservateur) est une priorité chez les femmes diagnostiquées avec un cancer de l'endomètre	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Traiter le cancer de l'endomètre est plus important que préserver la fertilité utérine	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Les taux de succès en termes de fertilité sont trop faibles pour faire du traitement conservateur une option viable	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Je suis à l'aise pour discuter avec mes patientes d'une préservation de la fertilité utérine	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Je peux envisager de donner un traitement moins efficace pour tenter de préserver la fertilité d'une patiente	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

**20. Dans quelle mesure estimez-vous que ces facteurs influencent l'attachement des patientes à leur fertilité ?**

	Oui	Non
Niveau socio économique	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Niveau d'étude atteint	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Niveau culturel	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

**21. Selon vous, quelles patientes se sentent plus concernées par la préservation de la fertilité ?**

- Les patientes ayant un niveau socio économique élevé
- Les patientes ayant un niveau socio économique faible

Absence d'impact du niveau socio économique

**22. Quelle limite d'âge supérieure (en années) estimez-vous pertinente pour les femmes candidates à un traitement conservateur pour hyperplasie atypique ou adénocarcinome de l'endomètre de grade 1?**

38  40  42  45  Aucune limite d'âge  Autre, précisez : .....

**23. Avez-vous personnellement pris en charge en AMP des patientes ayant bénéficié d'un traitement conservateur pour préservation de la fertilité en cas d'hyperplasie atypique ou adénocarcinome de l'endomètre de grade 1 ?**

Oui  Non  Si Oui : moins de 5 cas  de 5 à 20 cas  plus de 20 cas

**24. Chez ces patientes ayant bénéficié d'un traitement conservateur, pensez-vous qu'il est souhaitable de laisser un délai pour essai de grossesse spontanée avant AMP (si trompes perméables et spermogramme normal) ? Pourquoi ?**

Oui, 1mois  Oui, 3 mois  Oui, 6 mois  Oui, 1 an  Non  Pourquoi ? : .....

**25. Si vous envisagez une AMP (avec trompes perméables et spermogramme normal), vers laquelle vous orientez-vous après traitement conservateur pour lésion endométriale? Pourquoi ?**

Stimulation simple de l'ovulation  Insémination intra-utérine  Fécondation in vitro

Pourquoi ? : .....

**26. Pour la FIV, quel protocole aura votre préférence après un traitement conservateur pour lésion endométriale? Pourquoi ?**

Protocole Agoniste  Protocole Antagoniste  Mild Stimulation  Cycle semi-naturel

Autre  lequel : ..... Pourquoi ? .....

**27. Quelle surveillance vous semble-t-elle nécessaire en cours de prise en charge en AMP après un traitement conservateur pour lésion endométriale ?**

Hystérocopie + biopsie d'endomètre tous les mois

Hystérocopie + biopsie d'endomètre tous les 3 mois

Hystérocopie + biopsie d'endomètre si hypertrophie endométriale à l'échographie

Ne sait pas

**28. A votre avis, plusieurs grossesses sont-elles envisageables après un traitement conservateur pour lésion endométriale?**

Oui, dans tous les cas  Oui, si pas de récurrence ou de réévolution

Non, il faut systématiquement réaliser l'hystérectomie après l'accouchement

Ne sait pas

**29. Consultation des recommandations concernant la préservation de la fertilité en cas d'hyperplasie atypique ou adénocarcinome de l'endomètre de grade 1.**

Avez-vous déjà consulté les recommandations suivantes :

Recommandations locales hospitalières

Recommandations NICE Fertilité CG11 (2004)

Recommandations de l'ESGO (Rodolakis et al. 2015)

Référentiel APHP sur la préservation de la fertilité (APHP 2016)

Autre : .....

**MERCI DE VOTRE PARTICIPATION**

Questionnaire à retourner :

Par mail : [87](tel:0140257600) OU [martin.koskas@aphp.fr](mailto:martin.koskas@aphp.fr)

Par courrier au Docteur Maëlliss Peigné ou au Docteur Martin Koskas, Hôpital Bichat, Service de Gynécologie Obstétrique , 46 rue Henri Huchard, 75018 Paris

Par Fax : 01 40 25 76 00

# RESULTATS

## Participants et taux de participation

D'avril 2017 à avril 2018, 140 médecins ont participé au sondage soit un taux de participation de 14 %. Les caractéristiques de la population sont détaillées dans le tableau 1.

Tableau 1 : Caractéristiques de la population

	<b>Population totale N= 140</b>
<b>Âge (Années)</b>	
<40	43 (31 %)
41-60	68 (49 %)
>60	27 (20 %)
<b>Femme/Homme/ Non connu</b>	55 (29 %) / 82 (59 %) / 3 (2 %)
<b>Ont des enfants</b>	123 (88 %)
<b>Spécialité</b>	
<i>Chirurgiens gynécologues</i>	87 (62 %)
<i>Spécialiste en médecine de la reproduction</i>	53 (38 %)
<b>Activité publique</b>	97 (69 %)
<b>Activité privée</b>	38 (28 %)
<b>Les deux</b>	5 (3 %)
<b>Région d'activité</b>	
<i>Centre (Ile de France, Centre Val de Loire)</i>	48 (34,3 %)
<i>Sud-Ouest (Nouvelle Aquitaine, Occitanie)</i>	25 (17,9 %)
<i>Nord (Hauts de France)</i>	16 (11,4 %)
<i>Sud-Est (Auvergne RA, PACA)</i>	22 (15,6 %)
<i>Nord-Ouest (Pays de la Loire, Normandie, Bretagne)</i>	13 (9,2 %)
<i>Nord-Est (Grand Est, Bourgogne-Franche-Comté)</i>	9 (6,4 %)

<i>La Réunion</i>	3 (2,1 %)
<i>Étranger (Maroc, Suisse)</i>	2 (1,4 %)
<i>Non connu</i>	2 (1,4 %)
<b>Temps écoulé depuis l'obtention du diplôme</b>	
<i>&lt;5 ans</i>	27 (19 %)
<i>5-10 ans</i>	16 (12 %)
<i>&gt;10 ans</i>	97 (69 %)

## Connaissance des options de traitement conservateur pour la PF dans les HA/CE

Parmi les participants, 39,3 % avaient un score intermédiaire (entre 4 et 7/12) et 20 % avaient un score faible (tableau 2).

Tableau 2 : Score de connaissances : Les participants ont indiqué leur connaissance des 4 différents traitements conservateurs des HA/CE (progestatifs oraux, DIU au Lévonorgestrel, agonistes de la GnRH, résection endométriale hystéroscopique). Une échelle de Likert à quatre points allant de « inconnu » à « bien connu » a été utilisée et un « score de connaissances » a été généré de 0 pour « inconnu » à 3 pour « bien connu ». Le score total des connaissances (sur 12) a été obtenu en additionnant chaque score de connaissances des quatre différents traitements conservateurs. Un score total de connaissances de 0 à 3 était considéré comme faible, 4 à 7 comme intermédiaire et 8 à 12 comme élevé.

	Population totale N=140	Chirurgiens Gynécologues (CG) N=87	Spécialistes en médecine de la reproduction (SMR) N= 53	P (CG vs SMR)
SCORE (/12) Moyenne (Min-Max)	6,2 (0-12)	6,7 (0-12)	5,5 (0-11)	<b>0,049</b>
Bas (0-3/12)	29 (20,7 %)	16 (18,4 %)	13 (24,5 %)	
Intermédiaire (4- 7/12)	55 (39,3 %)	34 (39,1 %)	21 (39,6 %)	
Haut (8-12/12)	52 (37,1 %)	37 (42,5 %)	15 (28,3 %)	
Pas de réponse	4 (2,9 %)	0	4 (7,6 %)	

Le score de connaissance était significativement plus élevé pour les CG que pour les SMR ( $p=0,049$  ; tableau 2). Il était également plus élevé pour les médecins travaillant dans un centre qui pratique la PF (6,9 vs 4,8/12 ;  $p=0,04$ ), dans un centre avec un plus grand nombre de cas de HA/CE pris en charge (plus de 20 patientes par an vs moins de 20 patientes ; 7,0 vs 5,3/12 ;  $p=0,001$ ) ou dans un hôpital universitaire comparativement à la pratique en centre privé, en hôpital général ou autre (7,2 vs 5,2, 5,4 et 6,6/12 respectivement ;  $p=0,008$ ). De même, les médecins qui traitaient personnellement plus de cinq patientes atteintes de

HA/CE par an avaient un meilleur score de connaissance que ceux qui traitaient moins de cinq patientes par an (6,9 vs 5,4/12 ; p=0,03). Aucune différence n'a été constatée dans le score des connaissances selon le sexe, les années d'expérience ou la parentalité.

Les deux traitements les mieux connus étaient le progestatif oral et la résection hystéroscopique (59,3 % et 66,4 % des médecins, respectivement, répondant « connu ou bien connu » ; Figure 2).

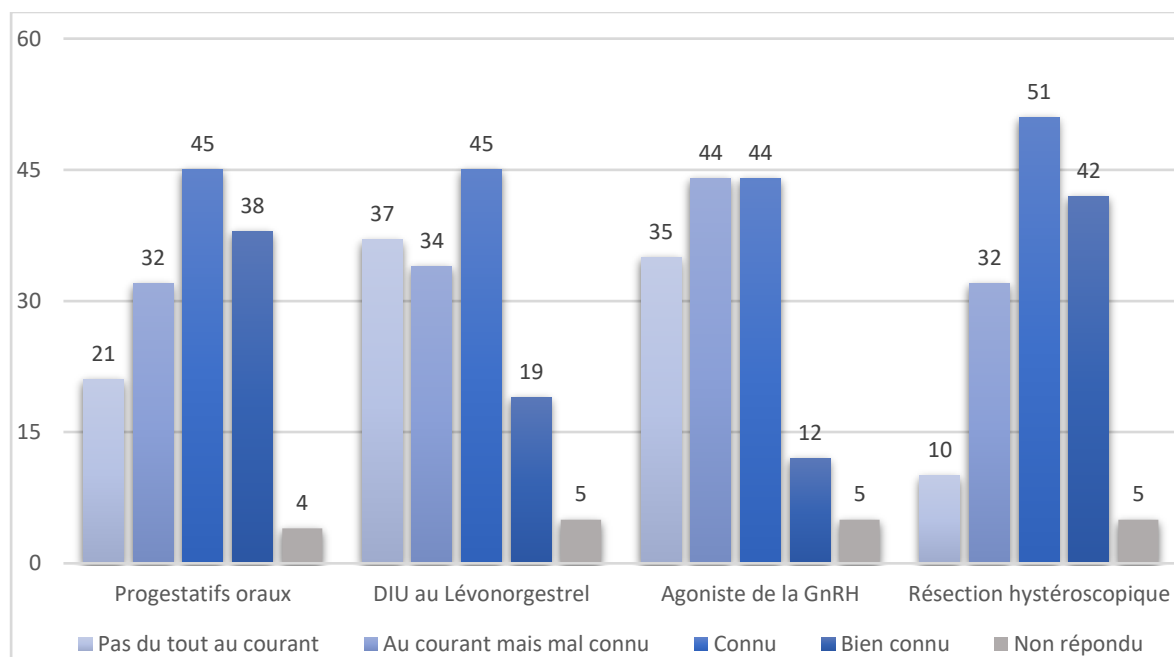


Figure 2 : Connaissance des différentes options de traitement conservateur. Les participants ont indiqué leurs connaissances des 4 traitements conservateurs des HA/CE pour préserver la fertilité (progestatifs oraux, DIU au lévonorgestrel, agonistes de la GnRH, résection endométriale hystéroscopique). Au total, 140 gynécologues français ont répondu. Les chiffres dans les colonnes correspondent au nombre de gynécologues qui ont répondu à chaque question.

### Besoin d'informations sur les options de PF dans HA/CE

Parmi les 140 participants, 97 avaient déjà traité des patientes de moins de 45 ans avec un diagnostic de HA/CE (69,3 %).



Parmi ces 97 médecins, 51 ont trouvé la prise en charge de ces patientes « difficile » (52,6 %), et 60 ont regretté l'absence de recommandation officielle (61,8 %). Aucune différence significative n'a été constatée entre les SMR et les CG. Seulement 32,9 % (46/97 participants) qui avaient pris en charge ces patientes connaissaient l'existence d'un registre national, et 16,4 % avaient déjà demandé l'avis de ce groupe d'experts (23/97).

Dans l'ensemble (N = 140), seulement 45,7 % connaissaient l'existence d'un registre national (64).

#### Obstacles à la PF dans les HA/CE

La plupart des médecins sont favorables aux quatre traitements conservateurs pour la PF dans les HA/CE (tableau 3). La résection hystéoscopique (72,8 %) et le progestatif oral (64,3 %) ont obtenu le meilleur pourcentage de jugements positifs. Le pourcentage était proportionnellement le même pour les SMR et les CG.

Tableau 3 : Opinions des médecins concernant les quatre traitements conservateurs pour les HA/CE

<b>N= 140</b>	<b>Pas du tout favorable</b>	<b>Assez favorable</b>	<b>Favorable</b>	<b>Très favorable</b>	<b>Pas répondu</b>
Progestatifs oraux	12 (8,6 %)	32 (22,9 %)	55 (39,3 %)	35 (25 %)	6 (4,3 %)
DIU au Lévonorgestrel	14 (10 %)	40 (28,6 %)	57 (40,7 %)	23 (16,4 %)	6 (4,3 %)
Agoniste de la GnRH	11 (7,9 %)	48 (34,3 %)	62 (44,3 %)	11 (7,9 %)	8 (5,7 %)
Résection hystéoscopique	10 (7,1 %)	22 (15,7 %)	58 (41,4 %)	44 (31,4 %)	6 (4,3 %)

Les obstacles les plus souvent perçus à la discussion sur la PF étaient le mauvais pronostic du cancer (70,7 % des participants ayant répondu « un peu » ou « beaucoup ») et les faibles

chances estimées de grossesse (75 %). Le fait qu'une patiente ait déjà eu un ou des enfants (64,3 %), et le fait de croire qu'à un taux faible de rémission dans le traitement conservateur des HA/CE (61,4 %,) étaient aussi perçus comme des obstacles. Le fait que la patiente n'ait pas les moyens de payer la PF ou que discuter de la PF puisse limiter le temps du médecin était rapporté comme des obstacles à la discussion des options de PF dans respectivement 7,8 % et 12,9 % des cas. De même, l'orientation sexuelle de la patiente, le célibat ou le manque de services de PF dans la région étaient un obstacle dans respectivement 26,4 %, 41,4 % et 15,7 % des cas (Figure 3). Pour 52,8 % des participants, le manque de connaissance était perçu comme un obstacle. Les obstacles étaient proportionnellement les mêmes pour les SMR et les CG.

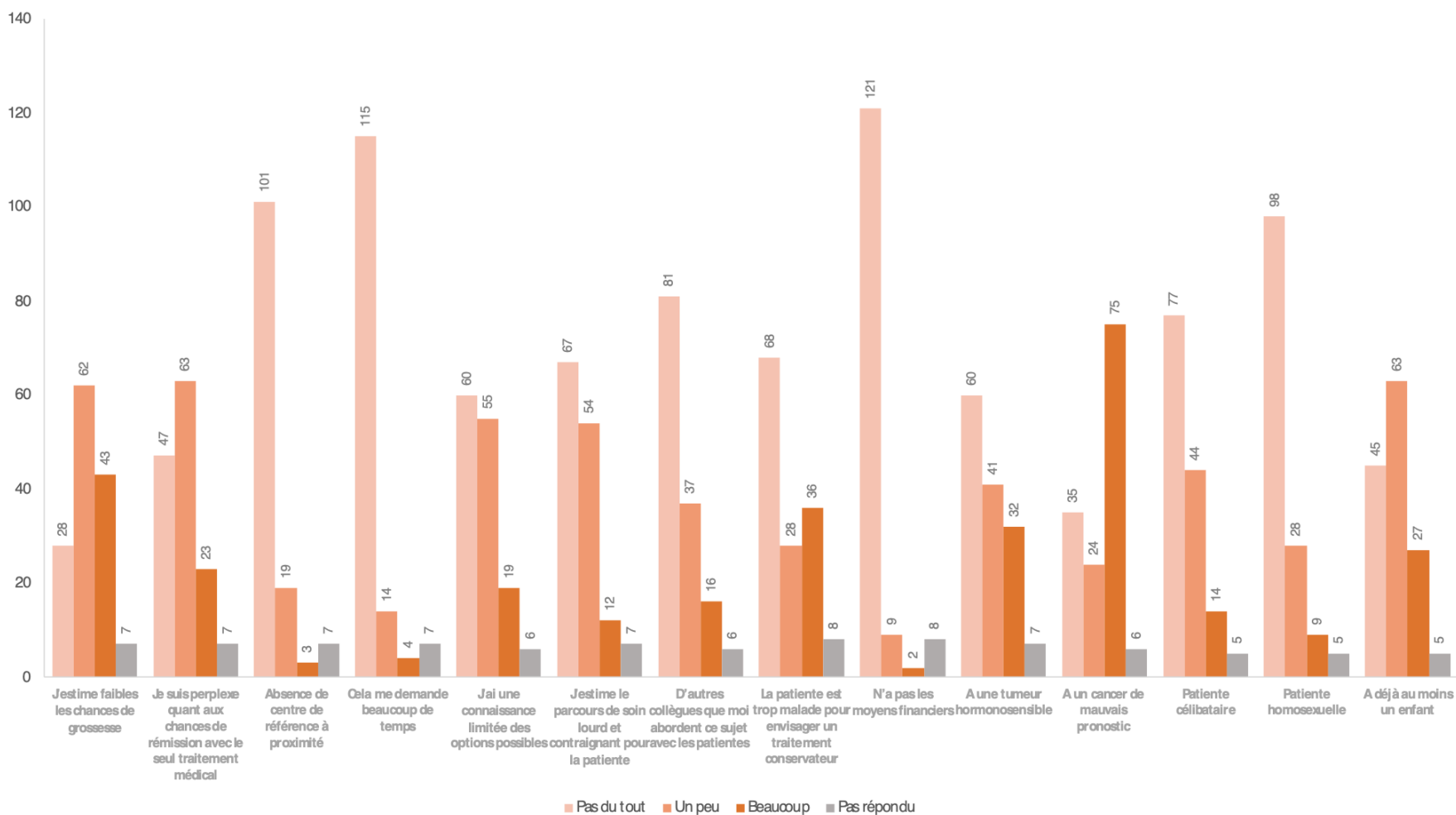


Figure 3 : Obstacles à la PF dans les HA/CE : Facteurs influençant le lancement d'une discussion sur la PF dans EC/AH. Il y avait 14 items portant sur les facteurs qui influencent l'initiation d'une discussion sur la PF, sur une échelle de Likert à trois points allant de « pas du tout » à « beaucoup ». Au total, 140 gynécologues français ont été interrogés, les chiffres dans les colonnes correspondent au nombre de gynécologues qui ont répondu à chaque point

### Attitude à l'égard de la PF dans les HA/CE

La plupart des médecins (87,1 %) étaient d'avis que la limite d'âge supérieure qu'ils envisageaient pour proposer un traitement conservateur se situait entre 38 et 42 ans (27,1 % ont dit « 42 », 41,4 % ont dit « 40 » et 18,6 % ont dit « 38 »). Parmi les SMR, 71,6 % ont répondu 38 ou 40 ans, contre 52,9 % pour les CG ( $p = 0,043$ ).

D'après le « score d'attitude pour la PF » (tableau 3), la plupart des médecins ne semblaient pas très favorables et/ou à l'aise avec un traitement conservateur dans le cadre des HA/CE, 57,2 % ayant un score inférieur à 11/20.

« La préservation de la fertilité (= traitement conservateur) est une priorité chez les femmes diagnostiquées avec un cancer de l'endomètre » a été choisi favorablement par 27,9 % des médecins ; « Le traitement du cancer est plus important que la PF » a été choisi favorablement par 72,9 % des médecins, et « Je suis prêt à fournir un traitement moins efficace pour essayer de préserver la fertilité d'une patiente » a été choisi favorablement par 30 % des médecins.

Il n'y avait pas de différence significative entre le score d'attitude des CG et des SMR. De même, aucune différence significative n'a été observée en fonction du sexe, de la parentalité, du nombre de HA/CE traités personnellement par an ou du nombre de cas pris en charge par le centre dans lequel travaillait le médecin (plus de 20 patientes par an vs moins de 20 patientes par an). Toutefois, les médecins diplômés plus récemment (moins de 10 ans vs plus de 10 ans ; 10,9 vs. 8,6/20 ;  $p=0,02$ ), travaillant dans un centre qui effectue la PF vs un centre qui n'en fait pas (6,9 vs 4,7/20 ;  $p=0,04$ ), ou travaillant dans un hôpital universitaire par rapport à un centre privé, un hôpital général ou autre (11,2 par rapport à

9,5, 8,8 ou 8,3/20, respectivement ; p= 0,04) étaient plus favorables au traitement conservateur.

Tableau 3 : Score d'attitude pour les options de préservation de la fertilité (PF) dans le cancer de l'endomètre ou l'hyperplasie atypique.

Une échelle de Likert à cinq points allant de « pas du tout d'accord » à « tout à fait d'accord » a été utilisée et un « score d'attitudes envers la PF » a été obtenu, de 0 pour « pas du tout d'accord » à 4 pour « tout à fait d'accord ». Les questions posées étaient : « La préservation de la fertilité (= traitement conservateur) est une priorité chez les femmes diagnostiquées avec un cancer de l'endomètre » ; « Traiter le cancer de l'endomètre est plus important que préserver la fertilité utérine » ; « Les taux de succès en termes de fertilité sont trop faibles pour faire du traitement conservateur une option viable » ; « Je suis à l'aise pour discuter avec mes patientes d'une préservation de la fertilité utérine » et « Je peux envisager de donner un traitement moins efficace pour tenter de préserver la fertilité d'une patiente ». Le score total d'attitude pour la PF a été obtenu en additionnant chaque score des différentes réponses aux cinq questions. Un score total d'attitude de 0 à 5 a été considéré comme non favorable envers la PF, 6 à 10 comme pas à l'aise avec la PF, 11 à 15 comme à l'aise avec la PF et 16 à 20 comme entièrement d'accord et à l'aise avec les options de PF.

	<b>Population totale N=140</b>	<b>Chirurgiens gynécologues (CG) N=87</b>	<b>Spécialistes en médecine de la reproduction (SMR) N= 53</b>	<b>P (CG vs SMR)</b>
SCORE (/20) Moyenne (Min-Max)	10,0 (1-20)	10,1 (2-20)	9,9 (1-15)	0,81
0-5 (non favorable à la PF)	5 (3,6 %)	3 (3,5 %)	2 (3,8 %)	
6-10 (pas à l'aise avec la PF)	75 (53,6 %)	46 (52,9 %)	29 (54,7 %)	
11-15 (à l'aise avec la PF)	52 (37,1 %)	35 (40,1 %)	17 (32,1 %)	
15-20 (entièrement d'accord et à l'aise avec la PF)	3 (2,1 %)	3 (3,5 %)	0	
Pas répondu	5 (3,6 %)	0	5 (9,4 %)	

Une corrélation positive significative a été trouvée entre les scores de connaissance et d'attitude ( $r=0,37$  ;  $p<0,0001$ ).

Pour respectivement 42 %, 43 % et 48 % des médecins, le statut socioéconomique, le niveau d'instruction et le niveau culturel des patientes comptaient dans leur attachement à leur fertilité.

### Habitudes de pratique

Six questions ont été posées aux CG sur l'information fournie aux patientes au sujet de la PF dans le contexte d'HA/CE (Figure 4).

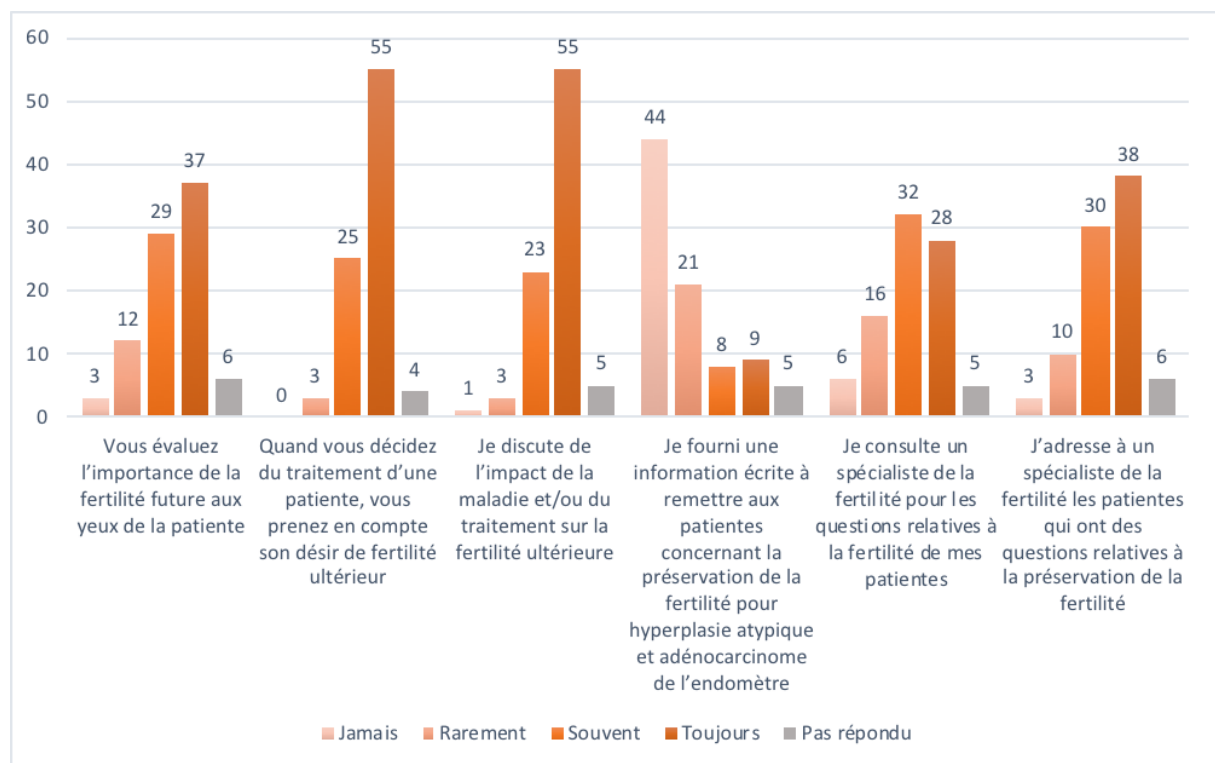


Figure 4 : Habitude de pratique des CG : Les déclarations portant sur les informations relatives à la préservation de la fertilité fournies aux patientes allaient de « Jamais » à « Toujours ». Quarante-sept CG ont été interrogés, les chiffres dans les colonnes correspondent au nombre de CG qui ont répondu à chaque point.

La grande majorité d'entre eux ont « souvent » ou « toujours » donné des conseils aux patientes sur la PF avant le traitement d'un HA/CE : « J'évalue l'importance de la fertilité future aux yeux de la patiente » a été indiquée par 75,9 % ; « Quand vous décidez du

traitement d'une patiente, vous prenez en compte son désir de fertilité ultérieur » a été indiqué par 91,9 % ; et « Je discute de l'impact de la maladie et/ou du traitement sur la fertilité ultérieure » a été indiqué par 89,6 %. Ils n'offrent pas souvent de l'information écrite (1,9 %), mais ils consultent un spécialiste en fertilité (68,9 %) ou réfèrent directement les patientes (78,2 %).

Les SMR ont été interrogées sur la gestion de la fertilité après un traitement conservateur des HA/CE, mais 23 à 30 % d'entre eux n'ont pas répondu aux questions (Tableau 4).

Dix-huit (34 %) d'entre eux avaient déjà pris en charge des patientes après un traitement conservateur pour HA/CE. Si les trompes étaient perméables et le spermogramme normal, 30 médecins (56,6 %) considéraient que la patiente pouvait attendre une grossesse spontanée après un traitement conservateur, mais maximum 3 mois pour 11 médecins (20,7 %), 6 mois pour 15 médecins (28,3 %) et un an pour 2 médecins (3,8 %). Si un traitement de fertilité devait être choisi (planifié directement ou après avoir attendu une grossesse spontanée), 11,3 % (six médecins) ont choisi l'insémination intra-utérine, 5,7 % (trois médecins) une stimulation simple de l'ovulation et 56,6 % (trente médecins) ont choisi la FIV. Pour la FIV, les principaux protocoles de stimulation choisis étaient un protocole antagoniste (28 %) ou un protocole agoniste (22 %) mais 15,1 % des SMR préféraient une stimulation légère ou un cycle naturel. Pour 54,7 % des SMR, plusieurs grossesses pouvaient être autorisées tant que la maladie ne récidivait pas, mais pour 18,9 % des SMR, une hystérectomie systématique doit être pratiquée après la première naissance. Pendant le traitement de fertilité, 22,6 % ont choisi une surveillance par hystéroscopie et biopsie de l'endomètre tous les 3 mois et 39,6 % une surveillance basée sur une évaluation échographique de l'endomètre.

Tableau 4 : Pratique des spécialistes en médecine de la reproduction

N= 53	N ( %)
<p><b>Avez-vous personnellement pris en charge en AMP des patientes ayant bénéficié d'un traitement conservateur pour préservation de la fertilité en cas d'hyperplasie atypique ou adénocarcinome de l'endomètre de grade 1 ?</b></p> <p><i>Oui, moins de 5 cas</i>  <i>Oui, plus de 5 cas</i>  <i>Non</i>  <i>Non répondu</i></p>	<p>18 (34,0 %)  0  23 (43,4 %)  12 (22,6 %)</p>
<p><b>Chez ces patientes ayant bénéficié d'un traitement conservateur, pensez-vous qu'il est souhaitable de laisser un délai pour essai de grossesse spontanée avant AMP (si trompes perméables et spermogramme normal) ?</b></p> <p><i>Non</i>  <i>Oui, 1mois</i>  <i>Oui, 3 mois</i>  <i>Oui, 6 mois</i>  <i>Oui, 1 an</i>  <i>Non répondu</i></p>	<p>9 (17,0 %)  2 (3,8 %)  11 (20,7 %)  15 (28,3 %)  2 (3,8 %)  14 (26,4 %)</p>
<p><b>Si vous envisagez une AMP (avec trompes perméables et spermogramme normal), vers laquelle vous orientez-vous après traitement conservateur pour lésion endométriale ?</b></p> <p><i>Stimulation simple de l'ovulation</i>  <i>Insémination intra-utérine</i>  <i>Fécondation in vitro</i>  <i>Non répondu</i></p>	<p>3 (5,7 %)  6 (11,3 %)  30 (56,6 %)  14 (26,4 %)</p>
<p><b>Pour la FIV, quel protocole aura votre préférence après un traitement conservateur pour lésion endométriale ?</b></p> <p><i>Cycle semi-naturel</i>  <i>Mild Stimulation</i>  <i>Protocole Agoniste</i>  <i>Protocole Antagoniste</i>  <i>Autre</i>  <i>Non répondu</i></p>	<p>1 (1,9 %)  7 (13,2 %)  12 (22,6 %)  15 (28,3 %)  2 (3,8 %)  16 (30,2 %)</p>
<p><b>Quelle surveillance vous semble nécessaire en cours de prise en charge en AMP après un traitement conservateur pour lésion endométriale ?</b></p> <p><i>Hystéroskopie + biopsie d'endomètre tous les mois</i>  <i>Hystéroskopie + biopsie d'endomètre tous les 3 mois</i>  <i>Hystéroskopie + biopsie d'endomètre si hypertrophie endométriale à l'échographie</i>  <i>Ne sait pas</i>  <i>Non répondu</i></p>	<p>12 (22,6 %)  1 (1,9 %)  21 (39,6 %)  7 (13,2 %)  12 (22,6 %)</p>
<p><b>A votre avis, plusieurs grossesses sont-elles envisageables après un traitement conservateur pour lésion endométriale ?</b></p> <p><i>Oui, si pas de récurrence ou de réévolution</i>  <i>Non, il faut systématiquement réaliser l'hystérectomie après l'accouchement</i>  <i>Ne sait pas</i>  <i>Non répondu</i></p>	<p>29 (54,7 %)  10 (18,9 %)  2 (3,8 %)  12 (22,6 %)</p>



# DISCUSSION

Cette étude rapporte les résultats d'une enquête menée auprès de gynécologues français à propos de leurs connaissances et attitudes concernant le traitement conservateur pour la prise en charge des HA/CE. Dans une première partie, nous discuterons des connaissances thérapeutiques de PF dans un contexte de HA/CE puis de l'attitude des médecins et de leurs habitudes de pratique concernant ce traitement. Dans une deuxième partie, nous aborderons l'accès à la PF dans un contexte de HA/CE et ses freins d'après notre enquête. Enfin nous discuterons des pratiques des SMR qui prennent en charge les patientes ayant bénéficié d'un traitement conservateur.

Le taux de participation était faible (14 %) mais comparable à celui d'enquêtes similaires : 9 % de participation pour une enquête nationale sur la PF parmi les oncologues français (12) et 18 % de participation pour une enquête auprès des jeunes gynécologues oncologues européens sur la PF dans le contexte de HA/CE (22).

Dans l'ensemble, l'enquête a décrit des résultats variables. Plus de la moitié des gynécologues interrogés avaient un score de connaissance faible ou intermédiaire des différentes options de traitement conservateur. Ceci malgré un biais de sélection de notre population issue de sociétés de chirurgie gynécologique pelvienne ou de médecine de la reproduction. Le score était meilleur pour les CG. Ceci peut s'expliquer par le fait que 91 % des CG avaient déjà pris en charge des patientes par traitement conservateur alors que seulement 34 % des SMR avaient déjà pris en charge des patientes après un traitement conservateur. De même, le score était plus élevé pour les médecins travaillant dans un centre qui pratique la PF, qui prenait en charge plus de 20 cas par an ou dans un hôpital universitaire, et les médecins qui traitaient personnellement plus de cinq patientes par an.

La résection hystéroscopique était la technique de traitement conservateur la plus connue pour 66,4 % des gynécologues interrogés et semblait être la meilleure option thérapeutique pour 72,8 % d'entre eux, devant les progestatifs oraux. Ce traitement est pourtant moins étudié et utilisé que les progestatifs oraux dans le cadre de la PF et peut exposer à des synéchies et des complications obstétricales (3,75). Il n'est pas considéré comme une option thérapeutique par les recommandations actuelles (6,53,54). Il y a donc une méconnaissance des recommandations récentes. Les gynécologues de l'ENYGO semblaient mieux informés puisque dans l'enquête, qui avait pour objectif d'étudier leur pratique en matière de gestion de la fertilité pour les CE(22), le traitement conservateur le plus couramment utilisé était les progestatifs oraux seuls (49,1 %), tandis que l'association de progestatifs oraux et d'un DIU au Lévonorgestrel venaient au deuxième rang des options privilégiées (36,2 %). La résection hystéroscopique avait été choisie par 25,8 % des participants. Cet écart dans les connaissances thérapeutiques s'explique probablement par les différences entre les populations étudiées : près de 65 % étaient des gynécologues oncologues (22).

D'après le « score d'attitude », plus de la moitié des médecins ne semblaient pas très favorables et/ou à l'aise avec un traitement conservateur dans le cadre des HA/CE. Plus des deux tiers privilégiaient le traitement du cancer. Dans notre enquête, le fait de travailler dans un centre qui pratiquait la PF et/ou dans un hôpital universitaire et également d'être récemment diplômé étaient associés à une attitude plus favorable envers la PF, probablement parce que le traitement conservateur est plus connu et utilisé dans ces centres.

Nous avons constaté une corrélation positive entre les scores de connaissances et d'attitudes, cependant la corrélation reste faible ( $r=0,37$  ;  $p<0,0001$ ).

Malgré un score relativement faible de connaissance et d'attitude dans l'enquête, la plupart des CG évaluaient dans leur habitude de pratique l'importance de la fertilité future aux yeux de la patiente (75,9 % des CG), son désir de grossesse ultérieure (91,9 % des CG). Étant donné que la majorité des répondants ont convenu que le traitement du cancer était plus important que la préservation de la fertilité, les praticiens n'empêchaient pas les patientes d'accéder à l'information dont elles pourraient avoir besoin pour faire leur propre choix éclairé.

Il n'est pas nécessaire d'avoir une connaissance approfondie de la PF dans les HA/CE pour aborder la discussion de l'impact du traitement sur la fertilité. Mais dans ce contexte, il est rassurant de constater que 68,9 % des CG demandaient l'avis d'un spécialiste de la fertilité et que 78,2 % orientaient directement les patientes vers un spécialiste de la fertilité. Ceci est positif si on compare ces résultats à l'enquête de Sallem et al publiée en 2018 (12). Seulement 46 % des oncologues français interrogés en 2012-2013 déclaraient avoir discuté des risques d'infertilité avec des patients en âge de procréer et seulement 22 % les avaient orientés vers un centre de fertilité avant de commencer les traitements. Cette différence peut s'expliquer par la différence dans les populations interrogées mais peut être aussi par une meilleure information, sensibilisation des praticiens à la préservation de la fertilité entre 2012 et 2017.

Il existe en France des informations complètes sur le traitement conservateur (par exemple auprès de centres telles que PREFERE depuis 2016, [www.hupnvs.aphp.fr/centre-prefere](http://www.hupnvs.aphp.fr/centre-prefere)) et des recommandations européennes (6) . Cependant 52,6 % des interrogés qui avaient déjà pris en charge des patientes par traitement conservateur ont trouvé la prise en charge de ces patientes « difficile » et 61,8 % ont regretté l'absence de recommandation officielle. Lors de notre enquête le registre PREFERE était à ses débuts et bien qu'il existe des

recommandations de l'ESGO, celles-ci ne sont pas exhaustives. Une meilleure communication des options de traitement conservateur et des recommandations devraient être envisagées. Seulement 45 % des participants connaissaient l'existence d'un registre national. Une meilleure information sur l'existence d'un réseau d'experts dans le traitement conservateur des HA/CE devrait être diffusée afin de faciliter la prise en charge de ces patientes. De plus, la plupart des CG français ne fournissaient pas d'informations écrites à leurs patientes. Par conséquent, nous croyons qu'il est important d'envisager une initiative visant à élaborer un site Web d'information, des fiches d'information à jour à l'intention des patientes atteintes de HA/CE qui sont candidates à un traitement conservateur et de leurs médecins.

Dans notre enquête, les obstacles majeurs à la discussion sur la PF concernaient le doute sur l'efficacité et l'innocuité du traitement conservateur : les faibles chances estimées de grossesse, les doutes quant aux chances d'obtenir une rémission avec un traitement conservateur et le mauvais pronostic des patientes atteintes de CE. Pour les deux premiers facteurs limitants (faibles chances de grossesse et obtention d'une rémission), des revues systématiques et méta-analyses ont rapporté des taux de grossesse variant de 15 à 40 % (5,59,84) et des taux de rémission variant de 71 % à 81 % (5,84) qui peuvent être considérés tous deux comme satisfaisants.

Concernant le pronostic des patientes atteintes de CE traitées par traitement conservateur, Koskas et al. puis Greenwald et al. n'ont trouvé aucune différence en termes de mortalité toutes causes confondues et de mortalité liée au cancer entre des patientes ayant été prises en charge par traitement conservateur hormonal initial pour un CE de grade 1 sans envahissement myométrial et des patientes ayant été traitées par chirurgie initialement, après un suivi de 15 ans (80,81). Cependant, il est vrai que les résultats sont différents pour

la sécurité du traitement conservateur chez des patientes atteintes de CE de grade 2 ou 3 (10,82) ou chez celles avec atteintes de myométrial (10,97), ce qui pourrait expliquer la réserve des gynécologues français. Dans l'enquête chez les jeunes gynécologues oncologues, plus de 90 % des répondants estimaient que la prise en charge de la fertilité pouvait être proposée qu'en cas de CE de grade 1 sans invasion myométriale, seulement une minorité d'entre eux la recommandait pour les tumeurs de grade 2 sans invasion myométriale ou pour celles de grade 1 avec invasion superficielle (22).

De plus, même en cas de CE de grade 1, le risque de récurrence avec traitement conservateur n'est pas négligeable et augmente avec le temps : de 30 à 50 % dans différentes études, revues et méta-analyses (5,10,84,98–100). Par ailleurs, une surveillance étroite et systématique de toutes les patientes prises en charge par traitement conservateur doit être effectuée pour permettre un diagnostic et une prise en charge précoce de ces récurrences. Dans l'enquête européenne menée auprès des jeunes gynécologues oncologues (22), le suivi des CE était essentiellement envisagé au moyen d'une biopsie de l'endomètre trois mois après le début du traitement et les récurrences ont été traitées principalement par hystérectomie. Dans notre enquête, pendant le traitement de fertilité, aucune surveillance consensuelle n'a émergé (hystéroscopie et biopsie de l'endomètre tous les 3 mois (22,6 %) ou basée sur une évaluation échographique de l'endomètre (39,6 %)). Cela vient confirmer la nécessité d'établir des directives claires sur la technique et sur la fréquence des surveillances. Ce risque élevé de récurrence et cette nécessité de surveillance étroite avec un risque de perdu de vue peuvent expliquer les réticences vis-à-vis du traitement conservateur : dans notre enquête, seuls 30 % des médecins étaient d'accord avec la phrase

: « Je suis prêt à fournir un traitement moins efficace contre le cancer pour tenter de préserver la fertilité d'une patiente ».

L'âge des patientes au moment de l'autorisation de la grossesse a été rapporté comme un des principaux facteurs pronostiques de naissance vivante après rémission (94). La majorité des gynécologues estimait que la limite supérieure pour proposer la PF en cas de HA/CE est 42 ans ou moins, voire même 38 ou 40 ans pour les SMR ; possiblement parce qu'ils sont plus conscients de l'impact majeur de l'âge sur le taux de naissance vivante spontanée ou par FIV (101,102).

En 2016, l'offre de soins concernant la PF était jugée satisfaisante dans 60 % des régions (96). Dans notre enquête, l'absence de centre de référence à proximité n'était pas du tout perçue comme un obstacle à l'accès à la PF pour 72 % des participants.

En ce qui concerne l'égalité d'accès à la PF, il convient également de noter que 20 % et 10 % des répondants ont déclaré que si une patiente était respectivement homosexuelle ou célibataire, cela pourrait « beaucoup » influencer l'initiation d'une discussion sur la PF. Ceci peut s'expliquer par le fait qu'une autre condition de prise en charge par traitement conservateur (en plus d'une HA ou d'un CE à bas risque et d'une compliance stricte) est le fait d'avoir un projet de grossesse. Aussi, l'homosexualité et le célibat d'une patiente peuvent être perçus comme des obstacles à la discussion sur une PF aux vues de la législation française. En effet, la PMA n'est pas encore autorisée pour les couples homosexuels ni pour les femmes célibataires. Quant à la possibilité d'une cryoconservation embryonnaire, la grossesse pour autrui n'est pas autorisée en France et la greffe d'utérus en est à ses prémises et ne sera peut-être jamais autorisée chez une patiente avec antécédent de cancer.

De même, le fait qu'une patiente ait déjà eu un ou des enfants était perçu comme un obstacle à la discussion sur la PF par 64,3 % des répondants. Pour la moitié des médecins interrogés, le statut socioéconomique, le niveau d'instruction et le niveau culturel des patientes comptaient dans leur attachement à leur fertilité.

Recevoir des informations/bénéficier d'une consultation sur la PF peut jouer un rôle déterminant dans l'amélioration de la capacité d'adaptation, réduire les regrets et l'insatisfaction à long terme concernant la fertilité, et a été associé à une amélioration de la qualité de vie physique et à des tendances vers une amélioration de la qualité de vie psychologique (103). Ainsi les critères personnels, non cliniques, ne devraient pas entraver la possibilité de discussion sur la PF.

Dans tous les cas, une hystérectomie secondaire doit être envisagée même sans récurrence une fois la grossesse terminée. Pour près de 20 % des SMR de notre étude, l'hystérectomie devait être pratiquée systématiquement après le premier accouchement. Parce qu'une deuxième rémission est possible par traitement conservateur (76,77), cette attitude pourrait être quelque peu excessive et l'information sur les options, les risques et le succès de la PF en cas de HA/CE doit être plus large, surtout pour les SMR.

Enfin, les gynécologues spécialistes en médecine de la reproduction ont été interrogés sur la gestion de la fertilité chez ces patientes. Il existe un biais dû au manque de réponse puisque 23 à 30 % d'entre eux n'ont pas répondu aux questions. Puisque la récurrence est le principal risque et dépend du temps, la plupart des SMR n'ont permis qu'une très courte période pour les tentatives de grossesse spontanée. La FIV était le premier choix si un traitement de la fertilité était choisi, pour réduire le temps jusqu'à l'obtention d'une grossesse. Dans l'enquête auprès des jeunes gynécologues oncologues, la plupart des cliniciens s'accordaient sur le fait que les patientes « devraient être orientées rapidement vers des techniques de

procréation médicalement assistée une fois la réponse complète obtenue (58,6 %) » (22). Ces attitudes sont en accord avec la littérature, mais aucun protocole clair de stimulation ovarienne optimale pour la FIV ou le nombre de tentatives n'est décrit (104). Dans la mesure où l'hyperœstrogénie constitue un facteur de risque de progression de la maladie, certains auteurs recommandent des protocoles de stimulation FIV avec le létrozole (comme dans les protocoles de PF pour le cancer du sein) pour réduire l'hyperœstrogénie (104,105). En France, le létrozole ne peut pas être utilisé dans les protocoles de stimulation ovarienne en raison de restrictions légales, et par conséquent, certains SMR français préfèrent les protocoles antagonistes de la GnRH ou « mild stimulation » ou cycles semi-naturels, même si ces derniers traitements (c'est-à-dire les « mild stimulation » ou cycles naturels) peuvent allonger le délai d'obtention d'une grossesse. D'autres ont choisi les protocoles de stimulation ovarienne agoniste de la GnRH parce que l'agoniste de la GnRH est un traitement antigonadotrope qui est une des options de traitement conservateur. Les réponses peu tranchées et le taux d'abstention soulignent une fois de plus la nécessité de directives claires pour faciliter la prise en charge des patientes.

Ainsi, malgré des résultats rassurants dans la littérature, les gynécologues français ne sont pas à l'aise avec le traitement conservateur dans un contexte d'HA/CE. Une des raisons possibles est un manque de connaissances sur le traitement conservateur mais aussi un manque de directives claires et de diffusion des recommandations et protocoles existants. En particulier, la prise en charge de la fertilité après traitement conservateur par les SMR dictée par le risque de récurrence (l'objectif est donc de réduire le temps jusqu'à la grossesse et d'éviter l'hyperœstradiolémie) n'est pas clairement définie et dépend surtout du médecin. Des directives spécifiques sont nécessaires pour aider les médecins (CG et SMR) à prendre en charge ces jeunes patientes atteintes d'HA/CE et leur fertilité.



# CONCLUSION

La connaissance approfondie des techniques de traitement conservateur dans un contexte de HA/CE est médiocre et les médecins interrogés n'étaient pas forcément favorable aux principes de ce traitement. Concernant la discussion sur la PF et l'orientation des patientes, notre enquête montre que la plupart des répondants discutent toujours ou habituellement de la PF, et un nombre légèrement plus faible font toujours appel à des spécialistes en fertilité. Il semble donc nécessaire de mieux informer les gynécologues sur les modalités de la PF dans un contexte de HA/CE et sur l'existence d'un centre expert afin de faciliter la prise en charge de ces patientes.

# BIBLIOGRAPHIE

1. Amant F, Mirza MR, Koskas M, Creutzberg CL. Cancer of the corpus uteri. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet.* oct 2018;143 Suppl 2:37-50.
2. Lee NK, Cheung MK, Shin JY, Husain A, Teng NN, Berek JS, et al. Prognostic factors for uterine cancer in reproductive-aged women. *Obstet Gynecol.* mars 2007;109(3):655-62.
3. Gonthier C, Trefoux-Bourdet A, Luton D, Koskas M. [Fertility-sparing management of endometrial cancer and atypical hyperplasia]. *Gynecol Obstet Fertil Senol.* févr 2017;45(2):112-8.
4. Gunderson CC, Fader AN, Carson KA, Bristow RE. Oncologic and reproductive outcomes with progestin therapy in women with endometrial hyperplasia and grade 1 adenocarcinoma: a systematic review. *Gynecol Oncol.* 2(477-82).
5. Koskas M, Uzan J, Luton D, Rouzier R, Daraï E. Prognostic factors of oncologic and reproductive outcomes in fertility-sparing management of endometrial atypical hyperplasia and adenocarcinoma: systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* mars 2014;101(3):785-94.
6. Rodolakis A, Biliatis I, Morice P, Reed N, Mangler M, Kesic V. European Society of Gynecological Oncology Task Force for Fertility Preservation: clinical recommendations for fertility-sparing management in young endometrial cancer patients. *Int J Gynecol Cancer.* 7(1258-65).
7. Koh W-J, Greer BE, Abu-Rustum NR, Apte SM, Campos SM, Chan J, et al. Uterine neoplasms, version 1.2014. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN.* févr 2014;12(2):248-80.
8. SGO Clinical Practice Endometrial Cancer Working Group, Burke WM, Orr J, Leitao M, Salom E, Gehrig P, et al. Endometrial cancer: a review and current management strategies: part II. *Gynecol Oncol.* août 2014;134(2):393-402.
9. dos S SI, PA W, VA M, D M, C O, V L. Ovulation-stimulation drugs and cancer risks: a long-term follow-up of a British cohort. *Br J Cancer.* 11(1824-31).
10. Park J-Y, Seong SJ, Kim T-J, Kim JW, Kim SM, Bae D-S. Pregnancy outcomes after fertility-sparing management in young women with early endometrial cancer. *Obstet Gynecol.* 1(136-42).
11. Jegaden M, Bouhnik A-D, Préau M, Bendiane M-K, Peretti-Watel P, Mancini J, et al. Fertility status perception, fertility preservation and desire to have children in cancer survivors: French VICAN survey. *Future Sci OA.* déc 2018;4(10):FSO343.
12. Sallem A, Shore J, Ray-Coquard I, Ferreux L, Bourdon M, Maignien C, et al. Fertility preservation in women with cancer: a national study about French oncologists awareness, experience, and feelings. *J Assist Reprod Genet.* oct 2018;35(10):1843-50.
13. Thewes B, Meiser B, Taylor A, Phillips KA, Pendlebury S, Capp A. Fertility- and menopause-related information needs of younger women with a diagnosis of early breast cancer. *J Clin Oncol J Am Soc Clin Oncol.* 22(5155-65).
14. Partridge AH, Gelber S, Peppercorn J, Sampson E, Knudsen K, Laufer M. Web-based survey of fertility issues in young women with breast cancer. *J Clin Oncol J Am Soc Clin Oncol.* 20(4174-83).
15. Quinn GP, Vadaparampil ST, Lee J-H, Jacobsen PB, Bepler G, Lancaster J, et al. Physician referral for fertility preservation in oncology patients: a national study of practice

- behaviors. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 déc 2009;27(35):5952-7.
16. Duffy CM, Allen SM, Clark MA. Discussions regarding reproductive health for young women with breast cancer undergoing chemotherapy. *J Clin Oncol J Am Soc Clin Oncol*. 4(766-73).
  17. Duffy C, Allen S. Medical and psychosocial aspects of fertility after cancer. *Cancer J Sudbury Mass*. 1(27-33).
  18. King L, Quinn GP, Vadaparampil ST, Gwede CK, Miree CA, Wilson C. Oncology nurses' perceptions of barriers to discussion of fertility preservation with patients with cancer. *Clin J Oncol Nurs*. 3(467-76).
  19. Vadaparampil S, Quinn G, King L, Wilson C, Nieder M. Barriers to fertility preservation among pediatric oncologists. *Patient Educ Couns*. 3(402-10).
  20. Forman EJ, Anders CK, Behera MA. A nationwide survey of oncologists regarding treatment-related infertility and fertility preservation in female cancer patients. *Fertil Steril*. oct 2010;94(5):1652-6.
  21. Goodwin T, Elizabeth Oosterhuis B, Kiernan M, Hudson MM, Dahl GV. Attitudes and practices of pediatric oncology providers regarding fertility issues. *Pediatr Blood Cancer*. 1(80-5).
  22. La Russa M, Zapardiel I, Halaska MJ, Zalewski K, Laky R, Dursun P, et al. Conservative management of endometrial cancer: a survey amongst European clinicians. *Arch Gynecol Obstet*. août 2018;298(2):373-80.
  23. Genestie C, Leary A, Devouassoux M, Auguste A. [Histological and molecular classification of endometrial carcinoma and therapeutical implications]. *Bull Cancer (Paris)*. déc 2017;104(12):1001-12.
  24. Lin KY. Ovarian involvement in endometrioid adenocarcinoma of uterus. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 18 sept 2019]. Disponible sur: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sirius.parisdescartes.fr/pubmed/?term=Lin+KY%2C+Miller+DS%2C+Bailey+AA%2C+Andrews+SJ%2C+Kehoe+SM%2C+Richardson+DL%2C+et+al.+Ovarian+involvement+in+endometrioid+adenocarcinoma+of+uterus.+Gynecol+Oncol+2015%3B138\(3\)%3A532%E2%80%93935](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sirius.parisdescartes.fr/pubmed/?term=Lin+KY%2C+Miller+DS%2C+Bailey+AA%2C+Andrews+SJ%2C+Kehoe+SM%2C+Richardson+DL%2C+et+al.+Ovarian+involvement+in+endometrioid+adenocarcinoma+of+uterus.+Gynecol+Oncol+2015%3B138(3)%3A532%E2%80%93935).
  25. Navarria I, Usel M, Rapiti E, Neyroud-Caspar I, Pelte M-F, Bouchardy C, et al. Young patients with endometrial cancer: how many could be eligible for fertility-sparing treatment? *Gynecol Oncol*. sept 2009;114(3):448-51.
  26. Fujiwara H, Ogawa S, Motoyama M, Takei Y, Machida S, Taneichi A. Frequency and characteristics of endometrial carcinoma and atypical hyperplasia detected on routine infertility investigations in young women: a report of six cases. *Hum Reprod*. 5(1045-50).
  27. Kamal A, Tempest N, Parkes C, Alnafakh R, Makrydima S, Adishesh M, et al. Hormones and endometrial carcinogenesis. *Horm Mol Biol Clin Investig*. févr 2016;25(2):129-48.
  28. Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients. *Cancer*. 2(403-12).
  29. Suh-Burgmann E, Hung Y-Y, Armstrong MA. Complex atypical endometrial hyperplasia: the risk of unrecognized adenocarcinoma and value of preoperative dilation and curettage. *Obstet Gynecol*. 3(523-9).
  30. Matsuo K R, Gualtieri MR M-F, Machida H MA. Prediction of concurrent endometrial carcinoma in women with endometrial hyperplasia. *Gynecol Oncol*. 2(261-7).
  31. Trimble CL, Kauderer J, Zaino R, Silverberg S, Lim PC, Burke JJ. Concurrent endometrial carcinoma in women with a biopsy diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer*. 4(812-9).

32. Antonsen SL, Ulrich L, Høgdall C. Patients with atypical hyperplasia of the endometrium should be treated in oncological centers. *Gynecol Oncol.* 1(124-8).
33. Emons G, Schröder B, Ortmann O, Westphalen S, Schulz KD, Schally AV. High affinity binding and direct antiproliferative effects of luteinizing hormone-releasing hormone analogs in human endometrial cancer cell lines. *J Clin Endocrinol Metab.* 6(1458-64).
34. Sénéchal C, Cottreau E, de Pauw A, Elan C, Dagousset I, Fourchette V, et al. [Environmental and genetic risk factors for endometrial carcinoma]. *Bull Cancer (Paris).* mars 2015;102(3):256-69.
35. Solomon CG. The epidemiology of polycystic ovary syndrome. Prevalence and associated disease risks. *Endocrinol Metab Clin North Am.* juin 1999;28(2):247-63.
36. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* janv 2004;81(1):19-25.
37. Wild S, Pierpoint T, Jacobs H, McKeigue P. Long-term consequences of polycystic ovary syndrome: results of a 31 year follow-up study. *Hum Fertil Camb Engl.* 2000;3(2):101-5.
38. Hardiman P, Pillay OC, Atiomo W. Polycystic ovary syndrome and endometrial carcinoma. *Lancet Lond Engl.* 24 mai 2003;361(9371):1810-2.
39. Haoula Z, Salman M, Atiomo W. Evaluating the association between endometrial cancer and polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Oxf Engl.* mai 2012;27(5):1327-31.
40. Barry JA, Azizia MM, Hardiman PJ. Risk of endometrial, ovarian and breast cancer in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* sept 2014;20(5):748.
41. Ballester M, Bendifallah S, Darai E. [European guidelines (ESMO-ESGO-ESTRO consensus conference) for the management of endometrial cancer]. *Bull Cancer (Paris).* déc 2017;104(12):1032-8.
42. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, González-Martín A, Ledermann J, et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: Diagnosis, Treatment and Follow-up. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* janv 2016;26(1):2-30.
43. Koskas M, Chabbert-Buffet N, Bendifallah S, Luton D, Clavel-Chapelon F, Rouzier R. Prognostic value of the 2009 FIGO staging for endometrial cancer: an illustration of the E3 N cohort. *Int J Gynecol Cancer.* 3(447-51).
44. Gitsch G, Hanzal E, Jensen D, Hacker NF. Endometrial cancer in premenopausal women 45 years and younger. *Obstet Gynecol.* 4(504-8).
45. AlHilli MM, Dowdy SC, Weaver AL, St Sauver JL, Keeney GL, Mariani A. Incidence and factors associated with synchronous ovarian and endometrial cancer: a population-based case-control study. *Gynecol Oncol.* 2012(125):109–13.
46. Creasman WT, Ali S, Mutch DG, Zaino RJ, Powell MA, Mannel RS, et al. Surgical-pathological findings in type 1 and 2 endometrial cancer: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study on GOG-210 protocol. *Gynecol Oncol.* 2017;145(3):519-25.
47. Walsh C, Holschneider C, Hoang Y, Tieu K, Karlan B, Cass I. Coexisting ovarian malignancy in young women with endometrial cancer. *Obstet Gynecol.* 4(693-9).
48. Soliman PT, Broaddus RR, Schmeler KM, Daniels MS, Gonzalez D, Slomovitz BM. Women with synchronous primary cancers of the endometrium and ovary: do they have Lynch syndrome? *J Clin Oncol.* 36(9344-50).
49. Morice P, Fourchette V, Sideris L, Gariel C, Duvillard P, Castaigne D. A need for laparoscopic evaluation of patients with endometrial carcinoma selected for conservative

treatment. *Gynecol Oncol.* 1(245-8).

50. Minig L, Franchi D, Boveri S, Casadio C, Bocciolone L, Sideri M. Progestin intrauterine device and GnRH analogue for uterus-sparing treatment of endometrial precancers and well-differentiated early endometrial carcinoma in young women. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* mars 2011;22(3):643-9.

51. Shamshirsaz AA, Withiam-Leitch M, Odunsi K, Baker T, Frederick PJ, Lele S. Young patients with endometrial carcinoma selected for conservative treatment: a need for vigilance for synchronous ovarian carcinomas, case report and literature review. *Gynecol Oncol.* mars 2007;104(3):757-60.

52. Plan cancer 2014-2019 : priorités et objectifs - Plan cancer [Internet]. [cité 18 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Plan-cancer/Plan-cancer-2014-2019-priorites-et-objectifs>

53. APHP. Référentiel Préservation de la fertilité féminine - APHP.

54. Centre PREFERE. Préservation de la fertilité et cancer de l'endomètre - Centre PREFERE [Internet]. [cité 18 sept 2019]. Disponible sur: <http://hupnvs.aphp.fr/centre-prefere/>

55. INCA 2010. Cancers gynécologiques - Recommandations et outils d'aide à la pratique [Internet]. [cité 18 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Recommandations-et-outils-d-aide-a-la-pratique/Cancers-gynecologiques>

56. Luo L, Luo B, Zheng Y, Zhang H, Li J, Sidell N. Oral and intrauterine progestogens for atypical endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 04 2018;12:CD009458.

57. Rodrigues M-AH, Gompel A. Progestatifs. *Wwwem-Premiumcomdatatraitessgy00-84922* [Internet]. 15 août 2018 [cité 12 juill 2019]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.sirius.parisdescartes.fr/article/1237664>

58. Chabbert-Buffet N, Amoura Z, Scarabin P-Y, Frances C, Lévy DP, Galicier L, et al. Pregnane progestin contraception in systemic lupus erythematosus: a longitudinal study of 187 patients. *Contraception.* 3(229-37).

59. Gallos ID, Yap J, Rajkhowa M, Luesley DM, Coomarasamy A, Gupta JK. Regression, relapse, and live birth rates with fertility-sparing therapy for endometrial cancer and atypical complex endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* oct 2012;207(4):266.e1-12.

60. Dhar KK, NeedhiRajan T, Koslowski M, Woolas RP. Is levonorgestrel intrauterine system effective for treatment of early endometrial cancer? Report of four cases and review of the literature. *Gynecol Oncol.* 3(924-7).

61. van der Meer ACL, Hanna LS. Development of endometrioid adenocarcinoma despite Levonorgestrel-releasing intrauterine system: a case report with discussion and review of the RCOG/BSGE Guideline on the Management of Endometrial Hyperplasia. *Clin Obstet Gynecol.* févr 2017;7(1):54-7.

62. Vandenput I, Van Eygen K, Moerman P, Vergote I, Amant F. Ineffective attempt to preserve fertility with a levonorgestrel-releasing intrauterine device in a young woman with endometrioid endometrial carcinoma: a case report and review of the literature. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2009;30(3):313-6.

63. Kresowik J, Ryan GL, Van Voorhis BJ. Progression of atypical endometrial hyperplasia to adenocarcinoma despite intrauterine progesterone treatment with the levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Obstet Gynecol.* févr 2008;111(2 Pt 2):547-9.

64. Hubbs JL, Saig RM, Abaid LN, Bae-Jump VL, Gehrig PA. Systemic and local hormone therapy for endometrial hyperplasia and early adenocarcinoma. *Obstet Gynecol.* juin

2013;121(6):1172-80.

65. Flemming R, Sathiyathan S, Jackson A. Endometrioid adenocarcinoma after insertion of a levonorgestrel-releasing intrauterine system. *J Minim Invasive Gynecol.* déc 2008;15(6):771-3.
66. Kim MK, Seong SJ, Song T, Kim M-L, Yoon BS, Jun HS, et al. Comparison of dilatation & curettage and endometrial aspiration biopsy accuracy in patients treated with high-dose oral progestin plus levonorgestrel intrauterine system for early-stage endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* sept 2013;130(3):470-3.
67. Cholakian D, Hacker K, Fader AN, Gehrig PA, Tanner EJ. Effect of oral versus intrauterine progestins on weight in women undergoing fertility preserving therapy for complex atypical hyperplasia or endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2(234-8).
68. Hawkes AL, Quinn M, Gebiski V, Armes J, Brennan D, Janda M. Improving treatment for obese women with early stage cancer of the uterus: rationale and design of the levonorgestrel intrauterine device. *Contemp Clin Trials.* 1(14-21).
69. Bettahar K, Pinton A. Agonistes de la « gonadotropin-releasing hormone » (GnRH). *Wwwem-Premiumcomdatatraitsgy00-84962* [Internet]. 18 sept 2018 [cité 18 sept 2019]; Disponible sur: <http://www.em.premium.com/article/1244227>
70. Jadoul P, Donnez J. Conservative treatment may be beneficial for young women with atypical endometrial hyperplasia or endometrial adenocarcinoma. *Fertil Steril.* déc 2003;80(6):1315-24.
71. Laurelli G, Di Vagno G, Scaffa C, Losito S, Del Giudice M, Greggi S. Conservative treatment of early endometrial cancer: preliminary results of a pilot study. *Gynecol Oncol.* 1(43-6).
72. Alonso S, Castellanos T, Lapuente F, Chiva L. Hysteroscopic surgery for conservative management in endometrial cancer: a review of the literature. *Ecancermedicalsecience.* 2015;9:505.
73. Cook S JR, E.I. Pregnancy following endometrial ablation: case history and literature review. *Obstet Gynecol Surv.* 8(551-6).
74. Koskas M, Azria E, Walker F, Luton D, Madelenat P, Yazbeck C. Progestin treatment of atypical hyperplasia and well-differentiated adenocarcinoma of the endometrium to preserve fertility. *Anticancer Res.* mars 2012;32(3):1037-43.
75. Gonthier C, Luton D, Koskas M. Risques des résections endométriales étendues dans le traitement conservateur des hyperplasies atypiques et cancers de l'endomètre. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* mars 2015;43(3):185-6.
76. Perri T, Korach J, Gotlieb WH, Beiner M, Meiorow D, Friedman E. Prolonged conservative treatment of endometrial cancer patients: more than 1 pregnancy can be achieved. *Int J Gynecol Cancer J Int Gynecol Cancer Soc.* 1(72-8).
77. Park J-Y, Lee S-H, Seong SJ, Kim D-Y, Kim T-J, Kim JW. Progestin re-treatment in patients with recurrent endometrial adenocarcinoma after successful fertility-sparing management using progestin. *Gynecol Oncol.* 1(7-11).
78. Guillon S, Popescu N, Phelippeau J, Koskas M. A systematic review and meta-analysis of prognostic factors for remission in fertility-sparing management of endometrial atypical hyperplasia and adenocarcinoma. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet.* 14 juin 2019;
79. Gonthier C, Walker F, Luton D, Yazbeck C, Madelenat P, Koskas M. Impact of obesity on the results of fertility-sparing management for atypical hyperplasia and grade 1 endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* avr 2014;133(1):33-7.

80. Koskas M, Bendifallah S, Luton D, Daraï E, Rouzier R. Safety of uterine and/or ovarian preservation in young women with grade 1 intramucous endometrial adenocarcinoma: a comparison of survival according to the extent of surgery. *Fertil Steril*. 5(1229-35).
81. Greenwald ZR, Huang LN, Wissing MD, Franco EL, Gotlieb WH. Does hormonal therapy for fertility preservation affect the survival of young women with early-stage endometrial cancer? *Cancer*. 01 2017;123(9):1545-54.
82. Gonthier C, Trefoux-Bourdet A, Koskas M. Impact of Conservative Managements in Young Women With Grade 2 or 3 Endometrial Adenocarcinoma Confined to the Endometrium. *Int J Gynecol Cancer J Int Gynecol Cancer Soc*. 3(493-9).
83. Ichinose M, Fujimoto A, Osuga Y, Minaguchi T, Kawana K, Yano T, et al. The influence of infertility treatment on the prognosis of endometrial cancer and atypical complex endometrial hyperplasia. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc*. févr 2013;23(2):288-93.
84. Wei J, Zhang W, Feng L, Gao W. Comparison of fertility-sparing treatments in patients with early endometrial cancer and atypical complex hyperplasia: A meta-analysis and systematic review. *Medicine (Baltimore)*. sept 2017;96(37):e8034.
85. Gurgan T, Bozdag G, Demiroglu A, Ayhan A. Preserving fertility before assisted reproduction in women with endometrial carcinoma: case report and literature review. *Reprod Biomed Online*. nov 2007;15(5):561-5.
86. Balen AH, Morley LC, Misso M, Franks S, Legro RS, Wijeyaratne CN, et al. The management of anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance. *Hum Reprod Update*. 2016;22(6):687-708.
87. Shoham Z, Homburg R, Jacobs HS. Induction of ovulation with pulsatile GnRH. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol*. sept 1990;4(3):589-608.
88. Farhi J, Orvieto R, Gavish O, Homburg R. The association between follicular size on human chorionic gonadotropin day and pregnancy rate in clomiphene citrate treated polycystic ovary syndrome patients. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol*. juill 2010;26(7):546-8.
89. Garcia-Velasco JA, Domingo J, Cobo A, Martínez M, Carmona L, Pellicer A. Five years' experience using oocyte vitrification to preserve fertility for medical and nonmedical indications. *Fertil Steril*. juin 2013;99(7):1994-9.
90. M. Comtet. Préservation de la fertilité féminine - EM Premium [Internet]. [cité 18 sept 2019]. Disponible sur: <https://www-em-premium-com.sirius.parisdescartes.fr/article/1079001>
91. M. Bonneau. Fécondation in vitro et injection intracytoplasmique d'un spermatozoïde - EM Premium [Internet]. [cité 18 sept 2019]. Disponible sur: <https://www-em-premium-com.sirius.parisdescartes.fr/article/1167516>
92. C. Miserez Zaugg. Résultats de la fécondation in vitro en cycle naturel ou avec une stimulation hormonale minimale. *Rev Med Suisse* 2014; 10: 1969-76.
93. Fujimoto A, Ichinose M, Harada M, Hirata T, Osuga Y, Fujii T. The outcome of infertility treatment in patients undergoing assisted reproductive technology after conservative therapy for endometrial cancer. *J Assist Reprod Genet*. 9(1189-94).
94. Inoue O, Hamatani T, Susumu N, Yamagami W, Ogawa S, Takemoto T. Factors affecting pregnancy outcomes in young women treated with fertility-preserving therapy for well-differentiated endometrial cancer or atypical endometrial hyperplasia. *Reprod Biol Endocrinol RBE*. 2016(14).

95. Christine Le Bihan-Benjamin. InCa 2017-11\_preservation\_fertilite\_cancer\_fiche\_analyse\_inca.pdf.
96. Agence de la biomédecine. rapport enquete ars et preservation fertilite cancer mars 2016.
97. Casadio P, Guasina F, Paradisi R, Leggieri C, Caprara G, Seracchioli R. Fertility-Sparing Treatment of Endometrial Cancer with Initial Infiltration of Myometrium by Resectoscopic Surgery: A Pilot Study. *The Oncologist*. 4(478-80).
98. Yahata T, Fujita K, Aoki Y, Tanaka K. Long-term conservative therapy for endometrial adenocarcinoma in young women. *Hum Reprod Oxf Engl*. 4(1070-5).
99. Gotlieb WH, Beiner ME, Shalmon B, Korach Y, Segal Y, Zmira N. Outcome of fertility-sparing treatment with progestins in young patients with endometrial cancer. *Obstet Gynecol*. 4(718-25).
100. Niwa K, Tagami K, Lian Z, Onogi K, Mori H, Tamaya T. Outcome of fertility-preserving treatment in young women with endometrial carcinomas. *BJOG*. 3(317-20).
101. Johnson J-A, Tough S, COMMITTEE SOGCGENETICS. Delayed child-bearing. *J Obstet Gynaecol Can JOGC J Obstet Gynecol Can JOGC*. 1(80-93).
102. Steiner AZ, Pritchard D, Stanczyk FZ, Kesner JS, Meadows JW, Herring AH. Association Between Biomarkers of Ovarian Reserve and Infertility Among Older Women of Reproductive Age. *JAMA*. 14(1367-76).
103. Deshpande NA, Braun IM, Meyer FL. Impact of fertility preservation counseling and treatment on psychological outcomes among women with cancer: A systematic review. *Cancer*. 15 nov 2015;121(22):3938-47.
104. Zapardiel I, Cruz M, Diestro MD, Requena A, Garcia-Velasco JA. Assisted reproductive techniques after fertility-sparing treatments in gynaecological cancers. *Hum Reprod Update*. 2016(22).
105. Azim A, Oktay K. Letrozole for ovulation induction and fertility preservation by embryo cryopreservation in young women with endometrial carcinoma. *Fertil Steril*. 3(657-64).



## CONNAISSANCES ET ATTITUDES DES GYNÉCOLOGUES FRANÇAIS ENVERS LE TRAITEMENT CONSERVATEUR DES HYPERPLASIES ATYPIQUES ET ADÉNOCARCINOMES DE L'ENDOMÈTRE

**Introduction :** Le traitement standard des hyperplasies atypiques et cancers de l'endomètre de stade précoce (HA/CE) est l'hystérectomie, ce qui paraît peu acceptable chez des patientes ayant un désir d'enfant. Une prise en charge conservatrice, préservant la fertilité (PF) est possible mais des recommandations claires manquent. L'objectif de ce travail est d'évaluer la connaissance et l'attitude vis-à-vis de la PF des HA/CE de gynécologues français : chirurgiens gynécologues (CG) et spécialistes en médecine de la reproduction (SMR).

**Méthodes :** A partir de deux questionnaires validés, un questionnaire a été développé avec une partie commune et deux parties spécifiques (pour CG ou SMR). Il a été envoyé en 2017 et 2018. Les CG étaient membres de la Société Française de Chirurgie Gynécologique et Pelvienne (N=434) et les SMR de la Société de Médecine de la Reproduction ou du Groupement d'étude Français sur la fertilité (N=563). La connaissance et l'attitude vis-à-vis de la PF ont été évaluées à l'aide de scores obtenus grâce à des échelles de Likert. Les CG ont été spécifiquement interrogés sur l'information fournie concernant la PF, les SMR sur la prise en charge de la fertilité après traitement conservateur.

**Résultats :** Cent quarante médecins ont répondu à l'enquête (87 CG et 53 SMR). Le score de connaissance du traitement de PF en cas de HA/CE était intermédiaire ou faible pour 59 % des participants. Il était significativement plus élevé chez les CG que chez les SMR ainsi que chez les gynécologues travaillant dans un centre pratiquant la PF, avec une activité conséquente d'HA/CE ou dans des centres hospitalo-universitaires (CHU). Les deux modalités de traitement conservateur les mieux connus étaient les progestatifs par voie orale et la résection hystéroscopique. Parmi les 97 participants ayant été confrontés à des HA/CE dans un contexte de PF, 53 % ont déclaré « difficile » la prise en charge et 62 % regrettaient l'absence de recommandations officielles. La plupart des médecins étaient d'avis que la limite d'âge supérieure pour proposer un traitement conservateur se situait entre 38 et 42 ans. Les SMR étaient plus restrictifs (72 % ont répondu 38 ou 40 ans, contre 53 % pour les CG ( $p = 0,04$ )). La majorité des gynécologues n'étaient pas très à l'aise ou très favorables à la PF en cas d'HA/CE, 57 % ayant un score d'attitude inférieur à 11/20. Les gynécologues avec moins de dix ans de pratique, travaillant dans un centre pratiquant la PF ou dans un CHU y étaient plus favorables. Une corrélation positive significative a été observée entre les scores de connaissance et d'attitudes. Les CG donnaient « toujours/habituellement » des conseils sur la PF avant traitement des HA/CE. Parmi les SMR, 57 % attendaient maximum 3-6 mois pour une éventuelle grossesse spontanée. Si une prise en charge en assistance médicale à la procréation (AMP) était planifiée, 57 % choisissaient la FIV ; 15 % choisissaient une mild stimulation et 28 % un protocole antagoniste.

**Conclusion :** Malgré les résultats rassurants de la littérature, les gynécologues français ne semblent pas très à l'aise avec le traitement conservateur des HA/CE, probablement en raison d'un manque de connaissance sur le sujet. Des recommandations spécifiques sont nécessaires pour aider les CG et SMR à prendre en charge spécifiquement ces patientes et leur fertilité.

Mots clés

Cancer de l'endomètre; hyperplasie atypique de l'endomètre; préservation de la fertilité; attitude; connaissances

## A SURVEY OF FRENCH GYNECOLOGISTS' KNOWLEDGE AND ATTITUDES TOWARD CONSERVATIVE TREATMENT FOR FERTILITY PRESERVATION IN YOUNG PATIENTS WITH ENDOMETRIAL CANCER

**Introduction:** The standard treatment for AH/EC is hysterectomy, which seems unacceptable in patients who still have a desire for a child. Conservative treatments for fertility preservation (FP) have been successfully developed but clear recommendations for care are still lacking. The purpose of this work is to evaluate the knowledge and attitudes of French gynaecologists regarding FP of AH/CE: gynaecological surgeons (GS) and reproductive medicine specialists (SRM).

**Methods:** A national survey among French gynaecologists: one questionnaire with one common part and two specific parts for gynecological surgeon (GS) or for specialists in reproductive medicine (SRM) was sent from April 2017 to April 2018. Knowledge and attitudes toward FP in EC/AH were evaluated with a "knowledge score" and an "attitudes score" using a four- or five-point Likert scale.

**Results:** One hundred forty physicians completed the survey (87 GS, 53 SRM). The knowledge score was low (59.3 % medium/low), but it was significantly higher for GS compared to SRM. The better-known treatments were oral progestins and hysteroscopic resection. Among the participants treating EC/AH, 52.6 % found it "difficult" to manage patients and 61.8 % regretted the lack of official recommendations. Most physicians seemed to be uncomfortable/unsupportive with FP in EC/AH (57.2 % "attitude score" below 11/20). There was a positive correlation between knowledge and attitude scores.

GS "usually/always" give advice to patients about FP before EC/AH treatment. After maximum 3-6 months, 56.6 % of SRM chose IVF to reduce time-to-pregnancy, with GnRH antagonist protocols (28 %) or mild-stimulation (15.1 %) to avoid hyperoestrogenism.

**Conclusion:**

Despite reassuring results in the literature, French gynecologists are uncomfortable with FP using EC/AH conservative management, which may be because of a lack of confidence in their knowledge. Specific guidelines are needed to help physicians manage these young patients and their fertility.

Keywords

Endometrial cancer; Endometrial atypical hyperplasia; Fertility preservation; Fertility sparing; Attitude; Knowledge

Université Paris Descartes  
Faculté de Médecine Paris Descartes  
15, rue de l'Ecole de Médecine  
75270 Paris cedex 06