



Réponse en FIV des patientes présentant des endométrioses traitées par énergie plasma

Isabelle Motte

► To cite this version:

Isabelle Motte. Réponse en FIV des patientes présentant des endométrioses traitées par énergie plasma. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01223822

HAL Id: dumas-01223822

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01223822>

Submitted on 3 Nov 2015

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.

ANNEE 2015

N°

THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

MOTTE Isabelle

Née le 14 Juin 1988 à Mont Saint Aignan

Présentée et soutenue publiquement le 28 Septembre 2015

**Réponse en FIV des patientes présentant des endométrïomes
traités par énergie plasma.**

Président de Jury: Monsieur le Professeur Loïc MARPEAU

Directeur de Thèse: Monsieur le Professeur Horace ROMAN

Membres du Jury : Madame le Professeur Nathalie RIVES

Madame le Docteur Brigitte CLAVIER

Madame le Docteur Marie GUILLEMAIN

ANNEE UNIVERSITAIRE 2014 - 2015
U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESSEURS : **Professeur Michel GUERBET**
Professeur Benoit VEBER
Professeur Pascal JOLY
Professeur Stéphane MARRET

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Bruno BACHY (<i>surnombre</i>)	HCN	Chirurgie pédiatrique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Jacques BENICHO	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Jean-Paul BESSOU	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise BEURET-BLANQUART (<i>surnombre</i>)	HCN	Commission E.P.P. D.P.C. Pôle Qualité
Mr Guy BONMARCHAND (<i>surnombre</i>)	HCN	Réanimation médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mr Jean-François CAILLARD (<i>surnombre</i>)	HCN	Médecine et santé au travail
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale

Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Pierre CZERNICHOW	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI communication	HCN	Informatique médicale et techniques de
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mme Danièle DEHESDIN (<i>surnombre</i>)	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Frédéric DI FIORE	CB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
Mr Philippe DUCROTTE	HCN	Hépto-gastro-entérologie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC traumatologique	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel GODIN (<i>surnombre</i>)	HB	Néphrologie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Philippe GRISE (<i>surnombre</i>)	HCN	Urologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
Mr Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato - Vénérologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Xavier LE LOET	HCN	Rhumatologie
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile

Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
Mr Eric LEREBOURS	HCN	Nutrition
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépto-gastro-entérologie
Mr Bruno MIHOUT (<i>surnombre</i>)	HCN	Neurologie
Mr Jean-François MUIR	HB	Pneumologie
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophtalmologie
Mr Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie - Vénéréologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Jean-Marc PERON (<i>surnombre</i>)	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Bernard PROUST	HCN	Médecine légale
Mr François PROUST	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Horace ROMAN	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépto-gastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale

Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Christian THUILLEZ	HB	Pharmacologie
Mr Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre VANNIER	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
Mr Jacques WEBER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Jeremy BELLIEN	HCN	Pharmacologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Physiologie
Mme Sophie CLAEYSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Stéphanie DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas MOUREZ	HCN	Bactériologie
Mr Jean-François MENARD	HCN	Biophysique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire

Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo Faciale

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Dominique LANIEZ	UFR	Anglais
Mr Thierry WABLE	UFR	Communication

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
Mr Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Isabelle LEROUX - NICOLLET	Physiologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique BOUCHER	Pharmacologie
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mr Jean CHASTANG	Biomathématiques
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB de la santé	Législation pharmaceutique et économie
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie

Mr Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla GHARBI	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie - Immunologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mr Jean-François HOUIVET	Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mr Jérémie MARTINET	Immunologie
----------------------------	-------------

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mr Romy RAZAKANDRAINIBE	Parasitologie
Mr François HALLOUARD	Galénique

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Roland CAPRON	Biophysique
Mr Jean CHASTANG	Mathématiques
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacodynamie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR

Mr Jean-Loup **HERMIL**

UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

Mr Emmanuel **LEFEBVRE**

UFR Médecine Générale

Mr Alain **MERCIER**

UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH**

UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

Mr Pascal **BOULET**

UFR Médecine générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD**

UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN**

UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX**

UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Serguei FETISSOV (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med) (Unité Inserm 905)	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med) (UMR 1079)	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Carine CLEREN (phar)	Neurosciences (Néovasc)
Mme Pascaline GAILDRAT (phar) 1079)	Génétique moléculaire humaine (UMR
Mr Nicolas GUEROUT (phar)	Neurophysiologie
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle TOURNIER (phar)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

SJ – Saint Julien Rouen

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Loïc Marpeau : Vous me faites l'honneur de présider ce jury et de juger mon travail. Merci de m'avoir accueillie dans votre service dès mon 1^{er} semestre et pour votre soutien pendant mon internat.

A Madame Le Professeur Nathalie Rives : Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Je vous remercie pour votre implication dans la publication de celui-ci, pour votre rigueur et votre gentillesse. J'ai beaucoup appris dans votre service.

A Monsieur le Professeur Horace Roman : Vous m'avez fait l'honneur et le plaisir d'accepter de diriger mes 2 travaux de fin d'études. Merci pour cette précision dans le travail et votre gentillesse.

A Madame le Docteur Brigitte Clavier : Tu me fais le plaisir et l'honneur de juger ce travail. Merci pour ces 2 semestres passés en AMP, et pour la transmission du savoir. Je suis très heureuse de pouvoir prolonger cet apprentissage et ces bons moments pendant 2 ans.

A Madame le Docteur Marie Guillemain : Tu me fais le plaisir et l'honneur de juger ce travail. Je te remercie pour ce semestre enrichissant à Evreux, ton humeur joyeuse, ta pédagogie en échographie mais aussi pour les gardes endiablées du lundi...

A l'équipe de gynécologie du CHU de Rouen : Aux Pr VERSPYCK, Dr DIGUET, Dr ODEN, Dr GROMEZ, ainsi que les équipes infirmières et aides soignantes. Une pensée particulière à Aurélie (pour tous ces bons moments passés aux urgences), et Sévérine. Et merci aux secrétaires : Marine, Maylis et toutes les autres.

A l'équipe d'AMP du CHU : Aux Dr CHANAVAZ, Dr MOKDAD, Dr DELAUNAY, Dr LETAILLEUR et Dr LEFEBURE. Merci Cécile pour tes riches connaissances que tu partage si bien, merci Maria pour ta gentillesse et ton soutien. A vous les sages femmes (Sylvie, Claire, Christine et Amandine), un grand merci pour votre patience avec nous.

A l'équipe de gynécologie obstétrique d'EVREUX : Aux Dr MACHEVIN, Dr LAROSE, Dr ALLOUCHE, Dr JOUTEL, Dr ALMA et Dr TRABLEISH. Merci pour ces 2

semestres enrichissants. Vous m'avez appris l'obstétrique et ses joies. Une pensée particulière pour le Dr THIRON avec qui j'ai particulièrement apprécié travailler et discuter. Beaucoup de tendresse pour l'équipe de sages femmes et infirmières que je garde dans mon cœur : Tiphaine, Aurélie, Lucy, Emily, Isabelle, Annick et toutes les autres.

Au service d'endocrinologie du CHU de Rouen : A Mr le Professeur LEFEBVRE, je vous remercie pour votre rôle de coordinateur de DES et pour ce passage dans votre service qui a été très formateur. Aux médecins du service. Enfin surtout une grosse pensée pour mes cointernes : Etienne, Stéphanie, les 2 Carolines, Justine, Henry et Pascaline (la rive gauche t'attend toujours).

Au centre Henri Becquerel : Merci à toutes les équipes infirmières pour leur accueil, leur gentillesse et leur compétence. Une pensée pour mes cointernes Simon, Emilie.

Au service de pédiatrie du CHU de Rouen : Au Pr MARGUET, Pr GERARDIN, Dr CASTANET, Dr GAYET et Dr FERAY. Merci pour ce semestre dans votre service et cet apprentissage des particularités de l'enfant et de l'adolescent. Je suis heureuse de pouvoir poursuivre et de développer cette activité de consultation dans votre service.

Au service de Laboratoire de Biologie de la Reproduction : Merci à vous tous pour ce semestre. France, Fanny et Clémence je vous remercie pour votre gentillesse. Un remerciement particulier à Fanny pour toute son aide statistique et pour avoir recueilli certaines angoisses. Une pensée pour toute l'équipe du laboratoire : Elodie, Lydie, Sophie, Julie et Romain, merci pour votre accueil et ces bons moments. Et enfin une spéciale dédicace à mon partenaire de relance : Benoit.

Merci à tous mes cointernes :

- Les gynécologues obstétricaux qui m'ont accueillie les bras ouverts : Marine, Eulalie, Julien, Mahamadou, Cécile, Victoria, Noémie.... Une pensée spéciale à Clotilde pour son esprit, Salma pour ces 3 mois : j'ai apprécié nos échanges en PMA, de même pour Mathilde et ses doutes.
- Les gynécologues médicaux pour ces heures de cours partagées ensemble et pour défendre notre belle spécialité : Céline, Pauline et Mélina. Un remerciement particulier à Victoria Maget qui m'a aidée à choisir cette voie. Et merci aussi aux amiennoises : Pauline, Charlotte et Anaïs.

- Les médecins généralistes : Romuald, Nicolas, Emilie, Emelyne, Daniel et tous les autres. Un grand merci à Matthias pour son soutien dans les moments difficiles et pour son humour.

Merci à tous mes amis :

- Audrey, Salwa, Estelle, Basma, Camélia : vous êtes là depuis le premier jour d'internat et une amitié forte s'est créée dans les bons comme les moments les plus difficiles. Merci Audrey pour ton soutien, ta gentillesse et pour répondre à toutes mes angoisses, merci Salwa pour ta philosophie et ta clairvoyance sur beaucoup de sujets, merci Estelle pour ces 2 premiers semestres, ton soutien et ton amitié sans faille, merci Camélia pour ton amitié et tout ce sport, et merci Basma pour être une personne si attachante, tu vas énormément nous manquer.
- Tiphaine et Aurélie, mes 2 sages femmes préférées, merci pour être de si belles personnes.
- Stéphanie et Kreo, vous êtes là depuis toujours et je vous en remercie. Votre amitié m'est très chère même si le temps nous manque parfois. Vous avez toujours cru en moi et cela m'a portée. Une pensée particulière pour ma petite filleule Charlotte, que je n'ai pas encore assez vue.
- Enfin, un énorme remerciement à Nancy Mendy, mon amie depuis maintenant 9 ans. Tu fais partie de ma famille de cœur, nous avons tout vécu et traversé ensemble. Je te remercie pour ta bonne humeur, ton esprit, ton humour, ta fidélité, pour avoir reçu mes blagues, mes peurs et mes angoisses. Ces années de médecine n'auraient jamais été les mêmes sans toi. J'espère pouvoir continuer à être ton amie pour de longues années.

Merci à ma famille :

A ma mère et ma sœur pour leur soutien et leur grande tolérance de mes humeurs. A mes oncles et tantes pour leur amour et les vacances Cévenoles. A mes cousins et cousines préférés. Et à ma petite cousine Clémence, qui a déjà un pied dans la gynécologie. Enfin à mon père, qui aurait été si fier. Merci pour tout ce que tu m'as appris et pour ton amour.

RESUME

Objectif

Evaluer la réponse en Assistance Médicale à la Procréation (AMP) des patientes présentant des endométrioses traitées par énergie plasma.

Matériel et Méthode

Etude monocentrique cas témoins effectuée au centre hospitalier universitaire (CHU) de Rouen entre juillet 2009 et décembre 2014, incluant des patientes prises en charge en FIV/ICSI traitées pour endométrioses par énergie plasma dans le groupe cas, et des patientes appariées sur l'âge, l'hormone antimüllérienne (AMH) et la technique d'AMP utilisée. Les critères de jugements étaient la réponse en fécondation in vitro (FIV) ainsi que les taux de grossesse et l'issue des ces dernières.

Résultats

Trente-sept patientes ont été incluses dans le groupe cas et 74 dans le groupe témoin. Les 2 groupes étaient comparables. Les patientes endométriosiques présentaient des antécédents de kystectomie droite (24.3%) et gauche (21.6%). Trente (81.1%) patientes étaient nullipares. L'échelle visuelle analogique (EVA) moyenne était de 7.75 ± 1.65 , avec des questionnaires KESS (Knowles Eccersley Scott Symptom) à 10.87 ± 7.41 et GIQLI (Gastrointestinal Quality of Life Index) à 95.13 ± 20.19 . La durée moyenne de l'intervention était de 144 ± 92 minutes, avec un score AFS (American Fertility Society) à 73 ± 41 . Trente (81.1%) endométrioses ont pu être vaporisées à droite ainsi que 30 (81.1%) à gauche. Au niveau digestif, 19 (51.4%) patientes ont bénéficié d'un geste digestif.

On retrouvait une différence significative pour le nombre d'ovocytes recueillis (7.22 ± 4.26 dans le groupe cas versus 9.12 ± 5.49 dans le groupe témoin, $p = 0.03$). Les données concernant le type de protocole, la durée de la stimulation, la quantité de FSH (Hormone folliculo-stimulante), le nombre de follicules, le taux de fécondation et le taux de transfert étaient toutes non significatives. Toutes les données concernant les taux d'implantation, de grossesse et d'accouchement étaient significatives. Le taux cumulé d'accouchement était de 46.5% pour le groupe cas versus 26.3% pour le groupe témoin, $p=0.021$.

Conclusion

La prise en charge en AMP des patientes présentant des endométrioses traitées par énergie plasma semble donner des résultats supérieurs à ceux des patientes ne présentant aucun antécédent d'endométriose. Cette étude ouvre une piste de réflexion concernant la prise en charge chirurgicale des patientes atteintes d'endométriose sévère avant désir de grossesse et permet de proposer une alternative à la kystectomie.

Mots Clés : endométrioses, fécondation in vitro, énergie plasma

SOMMAIRE

RESUME.....	16
SOMMAIRE	17
TABLE DES FIGURES.....	19
TABLE DES TABLEAUX.....	20
LISTE DES ABREVIATIONS.....	21
PREMIERE PARTIE	23
A. INTRODUCTION	23
B. GENERALITES SUR L'ENDOMETRIOSE.....	23
I. <i>Les chiffres de l'endométriose</i>	<i>23</i>
1. Incidence de l'endométriose dans le monde	23
2. Facteurs de risques de l'endométriose	24
II. <i>Mécanismes de l'endométriose</i>	<i>24</i>
1. Théorie de Sampson	24
2. Théories cellulaires	25
3. Théorie de la métaplasie.....	25
4. Théorie de la métastase lymphatique	26
5. Immunologie	26
6. Génétique	26
III. <i>Histologie.....</i>	<i>26</i>
IV. <i>Physiopathologie</i>	<i>27</i>
1. Adhésion des cellules endométriales.....	27
2. Prolifération.....	28
3. Angiogenèse	28
4. Lymphangiogenèse.....	28
5. Fibrose.....	29
V. <i>Macroscopie.....</i>	<i>29</i>
VI. <i>Classification de l'endometriose</i>	<i>31</i>
VII. <i>Les localisations de l'endométriose.....</i>	<i>32</i>
1. Localisations intra-péritonéales.....	32
2. Notion de flux péritonéaux.....	32
3. Les localisations extra-abdominales.....	34
C. ALTERATION DE LA FERTILITE CHEZ LES PATIENTES	
ENDOMETRIOSIQUES.....	35
I. <i>Mécanismes physiopathologiques.....</i>	<i>35</i>

1. Atteinte tubaire.....	35
2. Atteinte ovarienne	35
3. Atteinte utérine.....	36
II. Conséquences psycho/troubles sexuels.....	36
III. Atteinte post chirurgicale.....	36
IV. Recommandation de suivi	37
D. LES TRAITEMENTS DE L'ENDOMETRIOSE	37
I. Méthode médicamenteuse	37
1. Le traitement hormonal	38
a) La pilule estroprogestative.....	38
c) Les agonistes de la GnRH	38
d) Inhibiteur de l'aromatase	39
e) Anti progestérone	39
f) Antagoniste GnRH	40
g) Modulateurs sélectifs des récepteurs à la progestérone (SPRMs).....	40
h) Modulateurs sélectifs des récepteurs aux estrogènes (SERMs)	40
2. Les traitements non hormonaux	40
a) Anti inflammatoire non stéroïdien et antalgiques.....	40
b) Antiangiogénique	41
c) Nouvelles pistes.....	41
II. Les techniques chirurgicales	41
1. Physiopathologie de la formation d'un endométriome	41
2. La kystectomie	42
3. Ablation ou vaporisation au CO2.....	42
4. Ponction et drainage	43
III. Energie plasma	43
1. Mécanisme d'action	43
2. Les effets histologiques.....	45
E. L'ASSISTANCE MEDICALE A LA PROCREATION	46
I. Historique	46
II. Les inséminations intra-utérines.....	47
III. La fécondation in vitro.....	47
IV. Les pistes d'amélioration.....	48
F. OBJECTIF DE L'ETUDE	48
MATERIEL ET METHODE	50
A. POPULATION	50
I. Critères d'inclusion :	50
II. Critères d'exclusion :	51
B. ENERGIE PLASMA	51
C. FECONDATION IN VITRO	51
D. RECUEIL DE DONNEES	53

E. EVALUATION DE LA REPONSE EN FIV	56
F. ANALYSE STATISTIQUE	57
RESULTATS	58
A. RESULTATS CAS TEMOINS	58
I. Données générales	58
II. Caractéristiques générales des 2 groupes	59
III. Réponse en FIV	61
IV. Résultats en termes de grossesse	63
B. RESULTATS DANS LE GROUPE ENDOMETRIOSE TRAITEE PAR ENERGIE PLASMA	64
I. Caractéristiques de l'endométriose	64
II. Données intra-opératoires	66
III. Réponse en FIV (critères prédictifs de grossesse)	69
IV. Suivi à 1 an.	70
C. PATIENTES AVEC REFUS DE PRISE EN CHARGE EN FIV	71
DISCUSSION	74
CONCLUSION	81
ANNEXES	82
BIBLIOGRAPHIE	87

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Histologie de l'endométriome avec le tissu endométrial en vert, la coque fibreuse (sans plan de clivage) en noir et le tissu sain sous-jacent (follicules *)	27
Figure 2 : Images coelioscopiques des lésions d'endométriose d'âges différents.....	30
Figure 3 : Score AFS-r	31
Figure 4 : Flux intra péritonéaux et zones de stagnations dans la cavité péritonéale postérieure (d'après Bricou <i>et al.</i>).....	34
Figure 5 : Action de l'aromatase	39
Figure 6 : Théorie de Hughesdon de formation des endométriomes.....	41
Figure 7 : Les 4 états de la matière	43

Figure 8 : Image coelioscopique de vaporisation d'un endométriome à l'énergie plasma ..	44
Figure 9 : Différents mécanismes d'action de l'énergie plasma	45
Figure 10 : Organigramme de prise en charge en FIV pour le groupe cas.....	59
Figure 11 : Indications de FIV du groupe témoin	60
Figure 12 : Indication des chirurgies précédentes	65
Figure 13 : Symptômes associés aux dysménorrhées.....	66
Figure 14 : Lésions associées	67
Figure 15 : Geste sur le tube digestif.....	68
Figure 16 : Evolution dysménorrhées à 1 an	70

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Caractéristiques de la population.....	61
Tableau 2 : Réponse en FIV	62
Tableau 3 : Résultats en termes de grossesse	63
Tableau 4 : Critères prédictifs de succès en fonction de la grossesse	69
Tableau 5 : Critères prédictifs pris en charge versus pas de prise en charge	72
Tableau 6 : Caractéristiques générales de la population.....	82
Tableau 7 : Symptômes liés à l'endométriose.....	83
Tableau 8 : Données intra-opératoires.....	85
Tableau 9 : Comparaison FIV/ICSI dans le groupe témoin	86

LISTE DES ABREVIATIONS

AFS : American Fertility Society

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien

AMH : Hormone Anti Mullérienne

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AMP : Assistance médicale à la Procréation

BMI : Body Mass Index (Indice de masse corporelle)

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CFA : Compte des follicules antraux

COC : Contraception estroprogestative combinée

COX : Cyclo-oxygénase

CCTIRS : Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche

DIE : Deep infiltrating endometriosis

DIU : Dispositif Intra Utérin

EVA : Echelle Visuelle Analogique

FIV : Fécondation In Vitro

FSH : Hormone folliculo-stimulante

GIQLI : Gastrointestinal Quality of Life Index

GnRH : Gonadotropin Releasing Hormon

hCG : Human Chorionic gonadotropin

ICSI : Intra Cytoplasmic Sperm Injection

IL : Interleukine

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

KESS : Knowles Eccersley Scott Symptom

LH : Hormone Lutéinisante

MMP : Métalloprotéase matricelle

SERMs : Modulateurs Sélectifs des récepteurs à l'Estrogène

SPRMs : Modulateurs Sélectifs des récepteurs à la Progestérone

UI : Unité Internationale

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

PREMIERE PARTIE

A. INTRODUCTION

L'endométriose est une pathologie gynécologique connue depuis 1980 mais dont les mécanismes restent toujours difficiles à appréhender.

Les différentes localisations rendent complexes l'étude des mécanismes physiopathologiques qui paraissent multiples. Les difficultés de conception sont liées d'une part à la maladie elle-même, mais aussi aux différents traitements. Tout cela rend difficile le suivi et le traitement de ces patientes. En effet, il n'existe actuellement pas de consensus concernant la prise en charge des femmes présentant des endométriomes associés à un désir de grossesse.

De nouvelles techniques chirurgicales se sont développées (énergie plasma, alcoolisation...) et il nous a semblé intéressant de faire le point sur nos connaissances actuelles avant d'étudier l'action et les conséquences de l'utilisation de l'énergie plasma sur les succès de grossesses en AMP.

B. GENERALITES SUR L'ENDOMETRIOSE

L'endométriose se définit par la présence de tissu et de glandes endométriales dans des localisations extra-utérines (1) dont la croissance est soumise aux variations estrogéniques.

I. Les chiffres de l'endométriose

1. Incidence de l'endométriose dans le monde

L'incidence de l'endométriose dans la population générale est difficile à apprécier de par ses difficultés diagnostiques. Celle-ci est estimée à 10% des femmes en âge de procréer (2) et jusqu'à 48% des femmes dans la population infertile (3). Dans une étude épidémiologique américaine (4), la prévalence de la maladie était de 4,1 % des patientes opérées pour ligature de trompes, 20 % des patientes ayant une coelioscopie pour infertilité, et 24 % des patientes explorées pour douleurs pelviennes. Ces chiffres concernent la

population caucasienne. La prévalence de la maladie serait plus faible dans la population afro-américaine (5), mais cela pourrait être dû à une difficulté d'accès aux soins (6). La fréquence des localisations ovariennes est estimée entre 31 et 44% sur l'ensemble des patientes (7).

Macer *et al.* en 2012, estiment que 30 à 50% des femmes atteintes d'endométriose présenteront des difficultés à concevoir (8).

2. Facteurs de risques de l'endométriose

Peu de facteurs de risque indépendants ont été mis en évidence dans l'endométriose. La plupart étant responsables d'une hyperestrogénie, à laquelle les lésions endométriosiques sont sensibles (9). Il s'agit de caractéristiques particulières du cycle menstruel (ménarche précoce, cycles courts, ménorragies et hyperménorrhée) et de la nulliparité. Le rôle du tabac, qui réduit la production d'estradiol par les ovaires, reste débattu. Un indice de masse corporel faible semble un facteur de risque (10). L'histoire familiale d'endométriose chez les apparentées du 1er degré est considérée également comme facteur de risque (11) et l'utilisation de contraception estroprogestative semblerait être un facteur protecteur (9).

II. Mécanismes de l'endométriose

L'endométriose est une pathologie connue depuis maintenant plus d'un siècle, cependant la physiopathologie demeure toujours mystérieuse. Elle fut décrite pour la première fois par Rokitansky en 1860, mais doit sa définition histologique à Sampson en 1921.

Plusieurs théories s'affrontent, mais en pratique elles semblent s'intriquer (12).

1. Théorie de Sampson

La théorie de Sampson repose sur le reflux rétrograde du flux menstruel via les trompes de Fallope : la présence de cellules endométriales associées à l'augmentation de facteur de croissance et aux cytokines pro-inflammatoires (13) permettrait la greffe de ces cellules dans la cavité péritonéale. Des modèles animaux ont permis de confirmer qu'en forçant le reflux menstruel, une endométriose peut apparaître (14). Cependant, le reflux

ménstruel existe chez 90% (13) des femmes or seules 10% des femmes présentent une endométriose et la présence de forme extra-abdominales tendent à prouver l'existence d'autres facteurs. Il existe probablement des mécanismes de nettoyage de la cavité péritonéale défailants ou dépassés chez les femmes atteintes d'endométriose (15)

2. Théories cellulaires

Nous retrouvons de même 2 théories cellulaires avec la possibilité d'activation de cellules à type de résidus Müllériens (embryonnaires) décrit par Batt et Smith en 1985 (9), au moment de la puberté via les sécrétions hormonales sexuelles ou l'hypothèse d'une métaplasie cellulaire. Ces cellules seront dispersés secondairement par le système lymphatique (16).

3. Théorie de la métaplasie

Développée par Ivanov puis Meyer en 1898, la théorie de la métaplasie suggère que l'endométriose provient d'un processus métaplasique : transformation d'un tissu différencié en un autre tissu différencié mais de localisation anormale. Ainsi, le revêtement épithélial de la cavité coelomique (cavité péritonéale) posséderait un potentiel de transformation en tissu endométrial sous l'influence de stimuli pouvant être infectieux, hormonaux ou autres (reflux ménstruel). L'embryologie nous apprend que le péritoine pelvien, l'épithélium germinal ovarien et les canaux mullériens dérivent tous les trois de l'épithélium de la paroi du coelome embryonnaire. Cette théorie pourrait expliquer les rares cas d'endométriose survenant chez des hommes, chez des filles prépubères, chez des femmes en aménorrhée primaire, ou les localisations peu habituelles comme par exemple la cavité pleurale. Généralement, l'endométriose chez l'homme est considérée par les partisans de cette théorie comme un argument très fort. Toutefois, ces hommes atteints sont toujours sous traitement estrogénique et la possibilité d'une stimulation hormonale des restes mullériens ne peut être exclue. De plus, même si l'endométriose pleurale peut avoir pour origine la métaplasie du mésothélium pleural, elle peut également provenir du passage transdiaphragmatique de fragments d'endomètre. Enfin, si la métaplasie coelomique est similaire aux autres types de métaplasie, alors elle devrait voir sa fréquence augmenter avec l'âge, ce qui n'est pas le cas (15).

4. Théorie de la métastase lymphatique

Enfin, la théorie de la métastase lymphatique et vasculaire permettrait d'expliquer des localisations très à distance du pelvis comme celles neurologiques. Cette théorie a été évoquée dès 1920 par Halban et Sampson : elle repose sur les mécanismes de dissémination qui ont déjà pu être décrites pour les pathologies cancéreuses.

5. Immunologie

De nombreux mécanismes immunologiques semblent intriqués et l'atteinte de ceux-ci entraînent une diminution de la clairance et de la destruction des cellules ectopiques de l'abdomen. Il est retrouvé la présence de macrophages en nombre important dans le liquide péritonéal : le macrophage déficient induit la production de facteur de croissance et de cytokines pro-inflammatoires permettant la survie de la cellule endométriosique. De même, il existe un défaut de production des cytokines via les lymphocytes T qui crée un environnement favorable dans le liquide péritonéal. La prolifération des cellules endométriales est donc permise par un trouble de la balance inflammatoire (17).

6. Génétique

De multiples gènes ont pu être identifiés et des études ont démontré le caractère héréditaire dans certaines familles ainsi qu'un risque majoré chez les jumeaux homozygotes, de développer une endométriose si un des jumeaux est atteint (18). De même, les découvertes sur les caractères épigénétiques ont permis d'identifier de nouvelles pistes (19).

Enfin, de nombreuses travaux ont étudié les facteurs de risques de développement de l'endométriose et ont permis de mettre en évidence l'importance des facteurs environnementaux. Avec notamment un facteur protecteur pour la consommation de fruits et légumes, et des facteurs de risques pour des BMI faibles et l'absence d'enfants (20).

III. Histologie

Le diagnostic de certitude repose sur l'histologie du tissu endométrial retrouvé en position ectopique, comportant une composante glandulaire et du stroma. Il existe des suffusions hémorragiques dans le chorion cytogène et dans la lumière glandulaire, ainsi

qu'une réaction inflammatoire (présence de macrophage). Ces différents phénomènes aboutissent à la constitution de fibrose réactionnelle périlésionnaire.

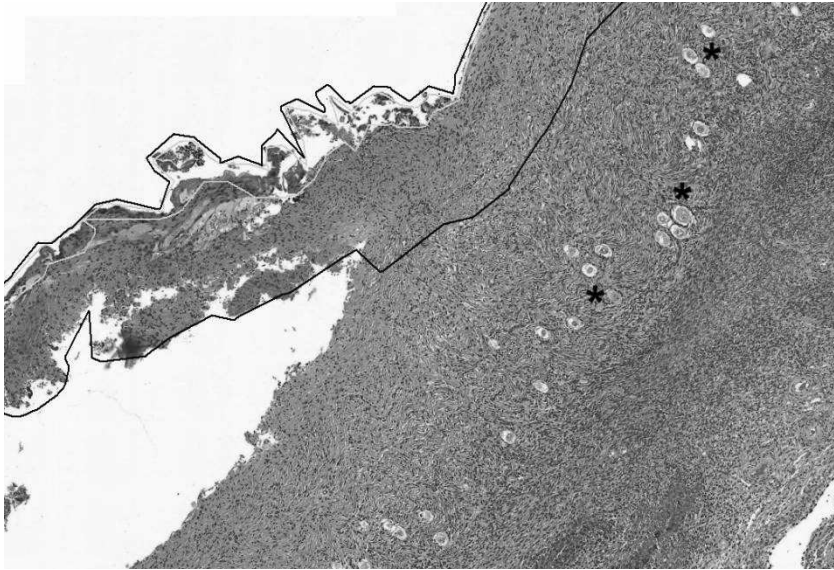


Figure 1 : Histologie de l'endométriome avec le tissu endométrial en vert, la coque fibreuse (sans plan de clivage) en noir et le tissu sain sous-jacent (follicules *)

Les mécanismes de néoangiogenèse et de lymphangiogenèse sont identiques à ceux rencontrés dans le phénomène de processus tumoraux (21). En effet, cette implantation nécessite des interactions complexes entre le tissu hôte et les cellules endométriales. L'adhésion des cellules s'effectuerait grâce aux cellules stromales et la croissance des lésions serait majoritairement à rapporter aux cellules glandulaires, présentant une activité proliférative intense (22). Il existerait donc un dialogue entre ces 2 types cellulaires via des facteurs de croissance, cytokines, chimiokines (Interleukine 1 IL-1, Interleukine 6 IL-6, TNF- α , TGF- β (23). La persistance des lésions d'endométriose pourrait être liée à la présence de récepteurs à la fibronectine (protéine d'adhésion) sur les cellules endométriosiques alors qu'ils ne sont pas exprimés sur les tissus sains (24).

IV. Physiopathologie

1. Adhésion des cellules endométriales

Ces cellules endométriales présentes dans la cavité péritonéale se libèrent des cellules voisines. En effet, ces premières expriment peu la protéine cadhérine-E (protéine de liaison intercellulaire) (25).

2. Prolifération

Elle est en partie liée à l'action des estrogènes. Les cellules endométriosiques expriment un récepteur aux estrogènes de type α (ce qui explique la cyclicité de la symptomatologie de l'endométriose) (26). De plus, il existe une production intrinsèque d'estradiol par les cellules endométriosiques (conversion périphérique des androgènes en estrogènes par une aromatasé synthétisée par la cellule endométriosique) (27). Il existe aussi une augmentation locale de la concentration en estrogènes liée à une résistance à la progestérone : la progestérone agit par l'intermédiaire de son récepteur nucléaire qui possède deux isoformes PR-A et PR-B, fonctionnellement différents. PR-B semble être un activateur des gènes cibles de la progestérone alors que PR-A agirait comme un inhibiteur de PR-B. PR-A diminuerait également l'action d'autres hormones comme les androgènes et les estrogènes. Le ratio en PR-A sur PR-B diffère suivant les types cellulaires, leur conférant une sensibilité variable aux hormones progestérone et estrogène. Certaines études suggèrent une résistance des cellules endométriosiques à la progestérone. Ainsi, il a été observé la présence de PR-A mais l'absence de PR-B dans les implants endométriosiques, alors que les deux récepteurs sont présents dans l'endomètre eutopique.

3. Angiogenèse

Cette étape est indispensable à la survie des implants endométriosiques. Il existe une organisation de bourgeons vasculaires via la dégradation dans la matrice extra cellulaire des cellules endothéliales. Elle est sous la dépendance de l'action du VEGF (26) et notamment du VEGF α (produit en fonction du développement de l'endométriose) et du probable rôle paracrine des cellules endothéliales. Celles-ci agissent via la sécrétion de métallo protéases matricielles (MMP-2 et MMP-9), produites par les cellules endométriosiques. Elles protéolysent la membrane basale sous-endothéliale et permettent une migration des cellules à travers la matrice extra cellulaire. Ces néo vaisseaux semblent immatures et fragiles car ils sont dépourvus de péricytes (21).

4. Lymphangiogenèse

En association à l'angiogenèse se déroule un mécanisme de lymphangiogenèse (ce qui pourrait expliquer le processus de dissémination à distance). Des ganglions lymphatiques peuvent ainsi être retrouvés en per-opératoire, infiltrés par l'endométriose (28).

5. Fibrose

La dernière étape du processus de l'endométriose est la constitution d'une fibrose secondaire à des processus inflammatoires. Elle correspond au mécanisme d'installation de l'endométriose profonde. Des leucocytes présents dans la cavité péritonéale sécrètent des cytokines qui activent la formation de myofibroblastes et amplifient alors la réaction inflammatoire ainsi que l'action des macrophages.

Les 3 étapes de la fibrose sont la production de la matrice (augmentation des MMP), un remodelage et une contraction des tissus.

V. Macroscopie

L'endométriose se présente sous la forme de lésions péritonéales typiques rouges, marrons, bleues foncés ou noirâtres, de kystes ovariens contenant un liquide couleur chocolat ou d'adhérences denses avec rétraction des organes impliqués (10). L'étape ultime est la constitution d'une fibrose ayant un aspect de cicatrice étoilée.

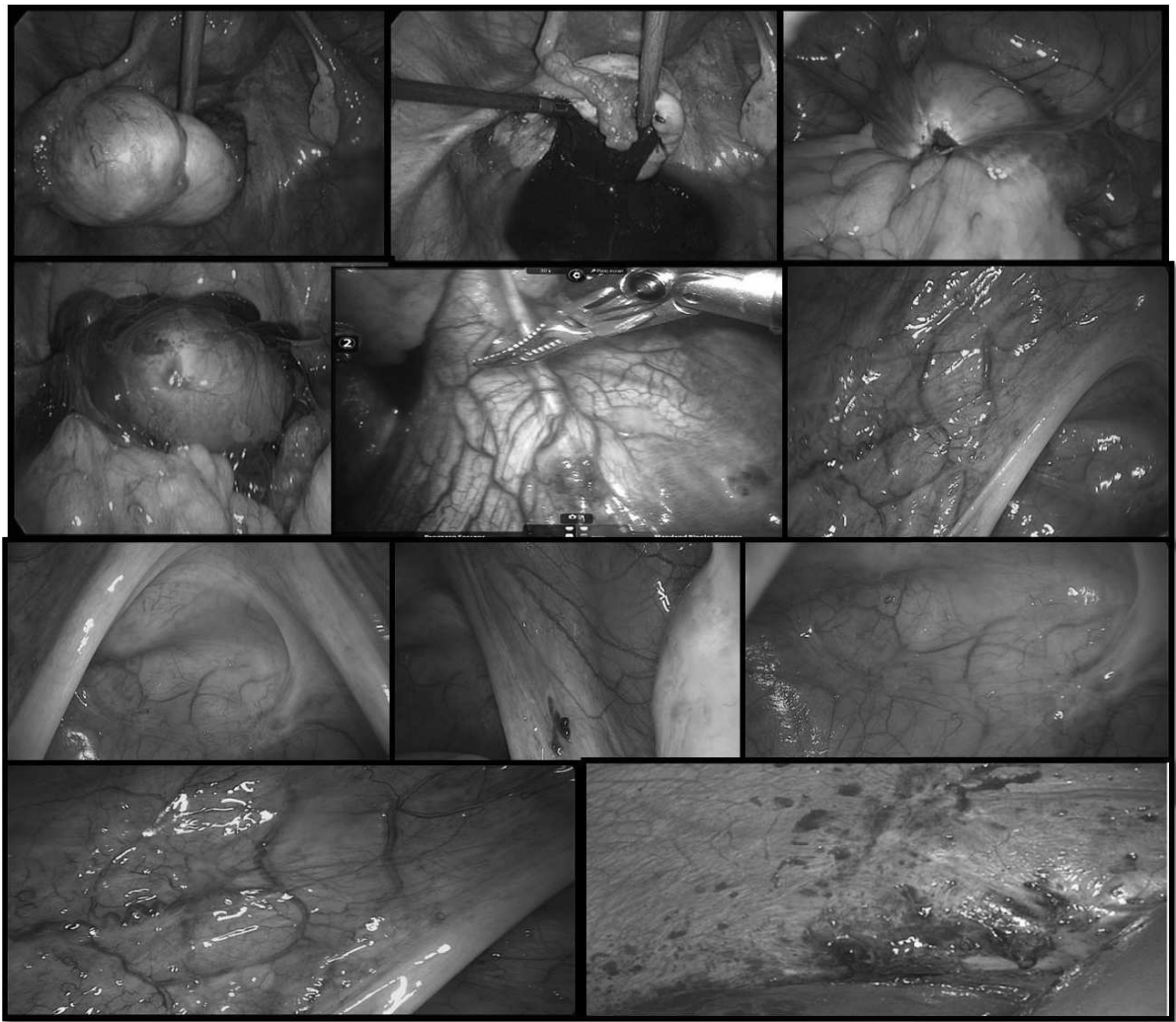


Figure 2 : Images coelioscopiques des lésions d'endométriose d'âges différents

Il est actuellement admis que les lésions rouges représentent le premier stade de l'endométriose péritonéale. Une fois implantées, elles vont progressivement infiltrer le péritoine et devenir noirâtres. Elles prennent ensuite l'aspect de lésion blanchâtre cicatricielle à type de fibrose de l'endométriose. Cette hypothèse d'évolutivité a été confirmée en comparant des marqueurs du cycle cellulaire et la vascularisation des différentes lésions (29).

VI. Classification de l'endométriose

On distingue trois entités dans l'endométriose : l'endométriose péritonéale, l'endométriose ovarienne (endométriome) et l'endométriose profonde (DIE : atteinte supérieure à 5 mm en profondeur) (30). Son diagnostic formel est histologique.

La sévérité de l'atteinte de l'endométriose est liée à ses territoires d'extension. L'American Fertility Society a proposé une classification reposant sur les résultats de la chirurgie : la r-AFS score (31). Celle-ci permet de corréler les lésions avec le pronostic de l'infertilité.

REVISED AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE CLASSIFICATION OF ENDOMETRIOSIS 1985

Patient's Name _____ Date: _____

Stage I (Minimal) 1-5 Laparoscopy _____ Laparotomy _____ Photography _____
 Stage II (Mild) 6-15 Recommended Treatment _____
 Stage III (Moderate) 16-40 _____
 Stage IV (Severe) >40 _____
 Total _____ Prognosis _____

Peritoneum	ENDOMETRIOSIS	< 1 cm	1 – 3 cm	> 3 cm
	Superficial	1	2	4
Ovary	Deep	2	4	6
	R Superficial	1	2	4
	Deep	4	16	20
	L Superficial	1	2	4
Tube	Deep	4	16	20
	POSTERIOR CULDESAC OBLITERATION	Partial 4		Complete 40
	ADHESIONS	< 1/3 Enclosure	1/3-2/3 Enclosure	> 2/3 Enclosure
	R Filmy	1	2	4
Ovary	Dense	4	8	16
	L Filmy	1	2	4
	Dense	4	8	16
	R Filmy	1	2	4
Tube	Dense	4	8	16
	L Filmy	1	2	4
	Dense	4*	8*	16

*If the fimbriated end of the fallopian tube is completely enclosed, change the point assignment to 16.

Additional Endometriosis: _____

Associated Pathology: _____

To Be Used with Normal
Tubes and Ovaries

L

R



To Be Used with Abnormal
Tubes and/or Ovaries

L

R



Figure 3 : Score AFS-r

Koninckx *et al.* (32) ont proposé une classification plus chirurgicale basée sur la profondeur de pénétration sous le péritoine et distinguent ainsi l'endométriose superficielle (infiltrant moins de 5 mm d'épaisseur sous le péritoine), l'endométriose profonde et l'endométriose ovarienne (ou endométriome).

VII. Les localisations de l'endométriose

1. Localisations intra-péritonéales

Les localisations préférentielles de l'endométriose sont pelviennes en accord avec la théorie du reflux tubaire et une descente des cellules endométriales de manière déclive via la gravité (33). Il existe de même une localisation préférentielle pour la partie postérieure de la cavité abdominale : 94.4% des patientes étudiées dans la série de cas de Chapron *et al.* présentaient une atteinte postérieure avec notamment des lésions du cul de sac de Douglas (partie la plus déclive) (33). Ces atteintes prédominent sur le rectum et la jonction recto sigmoïdienne au niveau digestif : elles s'expliqueraient par le lien de continuité entre ces 2 éléments et le cul de sac de Douglas où s'accumule le reflux menstruel (34). Les ligaments utéro sacrés étant au contact des pavillons tubaires, leurs atteintes ainsi que celles du torus s'expliquent aussi par cette théorie.

Une étude menée par Ishimaru T *et al.* en 1991 (35) a permis d'étudier la direction du reflux tubaire via la réalisation d'une hystérosalpingographie en fonction de la localisation de l'utérus. Cette étude retrouve alors une localisation quasiment exclusivement postérieure pour les utérus retroversés, alors qu'en position antéversée la diffusion se fait dans les 2 compartiments. Ces constatations pourraient expliquer le polymorphisme des tableaux cliniques.

Une atteinte antérieure de la vessie est donc plus rarement retrouvée, possiblement liée au fait que le cul de sac antérieur se situe au-dessus du cul de sac postérieur.

2. Notion de flux péritonéaux.

Bricou *et al.* en 2009 (36) ont mené une étude concernant la distribution anatomique des lésions endométriosiques. Il est surprenant qu'en plus de cette localisation déclive des lésions d'endométriose, on retrouve plus préférentiellement une atteinte

gauche. En effet, l'hémi pelvis gauche présente plus d'atteintes endométriosiques que ce soit superficielles, profondes ou ovariennes (7,33). Ces différences pourraient être expliquées par la disposition anatomique des structures : la position du colon sigmoïde, accolé à l'annexe et fixé au pelvis par des adhérences, favoriserait la stagnation du reflux menstruel avec une facilitation de l'implantation de lésions endométriosiques de l'ovaire gauche (37), du ligament utéro sacré gauche (38), et de l'uretère gauche (39). Il permettrait en revanche une protection mécanique de certaines structures anatomiques d'aval tel que le nerf sciatique gauche qui semble moins touché que le droit (40).

La notion de flux péritonéaux a été étudiée initialement chez les patients présentant une carcinose péritonéale (41). Cette modélisation semble applicable à la notion d'endométriose car il existe une superposition des lésions (33) dans les 2 cas.

Ces flux visualisés par péritonéographie sont secondaires à des variations de pression hydrostatique dues aux mouvements intra péritonéaux (péristaltisme digestif, mouvements musculaires). Ces mêmes mouvements péristaltiques seraient aussi à l'origine de la préservation de l'atteinte de l'intestin grêle. Les localisations préférentielles de l'endométriose correspondent à des zones où le flux est le plus dense : cul de sac de Douglas, quadrant inférieur droit de la terminaison du mésentère de l'intestin grêle, partie supérieure du mésocolon sigmoïdien et la gouttière paracolique droite (33,41).

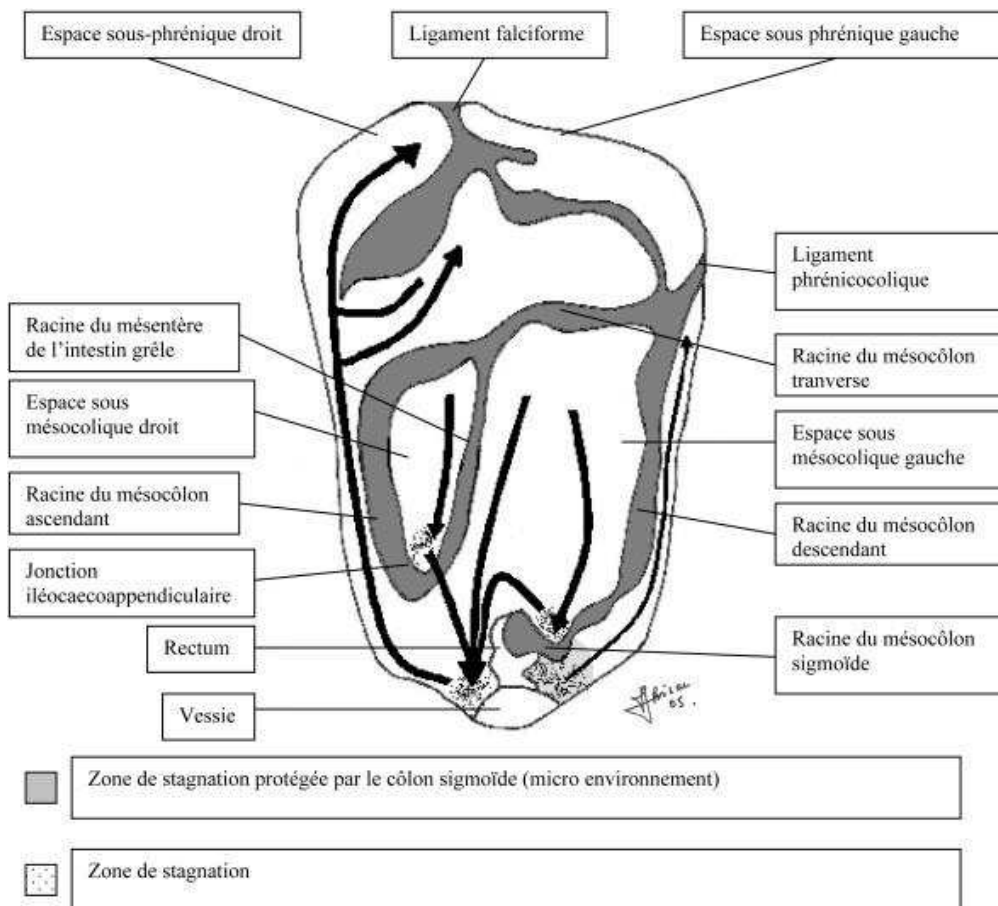


Figure 4 : Flux intra péritonéaux et zones de stagnations dans la cavité péritonéale postérieure (d'après Bricou *et al.*)

Deux autres asymétries pourraient influencer la répartition asymétrique des lésions endométriosiques. Premièrement, l'ovulation semble être un événement plus fréquent à droite qu'à gauche. Cette asymétrie d'ovulation pourrait être à l'origine d'une sécrétion et d'une concentration en progestérone plus importante dans l'hémipelvis droit. Cette concentration accrue de progestérone à droite limiterait l'implantation, la propagation et le développement des lésions endométriosiques de ce côté.

3. Les localisations extra-abdominales.

Les localisations extra-péritonéales sont aussi soumises à cette notion de flux. C'est pourquoi les localisations pleuro-diaphragmatiques se situent préférentiellement à droite : les lésions situées au niveau de l'interface pleuropéritonéale créent, en évoluant, un passage trans diaphragmatique (42).

C. ALTERATION DE LA FERTILITE CHEZ LES PATIENTES ENDOMETRIOSIQUES

L'endométriose s'intrique nécessairement avec la problématique de l'infertilité car elle touche des femmes jeunes en période d'activité sexuelle. Les risques d'infertilité seraient multipliés par 20 en cas d'endométriose (4 vs 21%) (43) et la fécondité mensuelle passerait de 15 à 20% dans la population générale à 2 à 10% pour les patientes atteintes (44).

I. Mécanismes physiopathologiques

1. Atteinte tubaire

Elle est liée à des modifications anatomiques secondaires aux remaniements inflammatoires, aux adhérences péritubaires et périovariennes créant une infertilité tubaire (surtout pour les stades III et IV AFS-r) (45). S'associe à ce mécanisme une atteinte du liquide péritonéal situé au niveau de l'extrémité distale des trompes (lieu de rencontre ovocyte-spermatozoïdes). Une augmentation de la concentration de cytokines proinflammatoires (IL-1, IL-6, IL-12, TNF et IL), des macrophages et des prostaglandines est observée. Ces différentes molécules induisent une augmentation du stress oxydatif qui pourrait induire des anomalies de l'interaction spermatozoïdes-zone pellucide via l'action de TNF et IL-1 (46). Elles pourraient aussi avoir une action sur la mobilité des spermatozoïdes (47) et des difficultés à la capacitation (48).

Une partie de l'atteinte tubaire est donc liée à une altération mécanique de son fonctionnement. La fibrose induite dans l'endométriose est, en effet, à l'origine de multiples adhérences pouvant conduire à un pelvis gelé (adhérences multiples modifiant l'anatomie du pelvis) (45).

2. Atteinte ovarienne

Certaines études tendent à montrer des difficultés de fonctionnements ovariens avec notamment un déclin des chances de conception spontanée plus précoce chez les femmes porteuses d'endométriomes que dans la population générale (49). En effet, il semblerait que le cortex ovarien entourant l'endométriome soit moins bien vascularisé et présenterait une architecture anormale comparé aux autres tumeurs bénignes (50). Il existerait également une atteinte du fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire ovarien via

des défauts de régulation, avec pour conséquence des taux de progestérone plus faibles en phase lutéale (altération du corps jaune) (51). Des notions d'altérations de qualité ovocytaire et embryonnaire semblent donc exister dans le cadre de l'endométriose. Cependant, ces mêmes études retrouvent des taux de grossesses similaires chez les patientes endométriosiques versus non atteintes (52).

3. Atteinte utérine

La réponse immunitaire induite par l'inflammation de l'endométriose aurait une action sur la réceptivité endométriale (45). Les lymphocytes et anticorps produits diminueraient l'implantation via la baisse des intégrines α et β (53). De plus, les prostaglandines sécrétées en réaction à la présence de cellules ectopiques permettent l'activation de COX2. Cette dernière conduit à l'expression de CYP15A1 qui code pour une aromatase et induit la production d'estrogènes. S'en suit une action négative sur le péristaltisme du myomètre et une résistance à la progestérone (54).

Enfin, l'association fréquente des atteintes endométriosiques à l'adénomyose renforce les atteintes de la fertilité liée à la pathologie utérine. En effet, il s'agit d'une localisation ectopique de tissu endométrial dans le myomètre. La présence d'adénomyose favoriserait les difficultés d'implantation embryonnaire ainsi que la majoration du risque de fausse couche (55).

II. Conséquences psycho/troubles sexuels

Un des mécanismes à ne pas méconnaître dans le suivi de l'infertilité chez les patientes endométriosiques est la répercussion sexologique de l'endométriose. En effet, ces patientes présentent des dyspareunies profondes pouvant altérer la qualité de vie et ayant un retentissement sur la fréquence des rapports sexuels (56,57).

III. Atteinte post chirurgicale

De nombreuses études ont étudié le retentissement post chirurgical sur le fonctionnement ovarien. Matsuzaki *et al.* (58), ont mis en évidence une résection de tissu ovarien sain chez 71 patients (58.7%) dans leur population opérée pour endométriome

(58). La proportion de tissu ovarien réséqué semble corrélée à la taille du kyste (59). En post opératoire, le volume de l'ovaire opéré semble être diminué de moitié (60).

Concernant la fonction ovarienne, de nombreuses études décrivent une diminution du taux d'Hormone Anti Mulerienne (AMH) qui est le reflet du stock folliculaire, ce d'autant plus que la kystectomie s'avère bilatérale (61). Il existe aussi un retentissement probable sur la folliculogénèse, mis en évidence par une diminution du nombre d'ovocytes recueillis en FIV mais qui n'impacte pas les taux de grossesse : cette action serait donc plus quantitative que qualitative (62). Enfin, des études récentes précisent ces conséquences sur le fonctionnement ovarien, avec la constatation de défaut de recrutement folliculaire en FIV sur les ovaires ayant subi une kystectomie versus les ovaires controlatéraux (63).

IV. Recommandation de suivi

La prise en charge de ces patientes requière donc un suivi multidisciplinaire (64) avec une prise en compte de différents facteurs : la symptomatologie avec son retentissement sur la qualité de vie, la réponse aux traitements médicamenteux, le désir de grossesse et l'âge. Une évaluation de la réserve ovarienne avant chirurgie semble indispensable. Celle-ci permettra d'envisager vers quelle prise en charge se diriger et/ou de proposer une préservation de la fertilité (65).

D. LES TRAITEMENTS DE L'ENDOMETRIOSE

I. Méthode médicamenteuse

Le principe du traitement médicamenteux repose sur la levée du climat hormonal favorisant l'action du tissu endométrial ectopique. Il agit donc via la suppression du fonctionnement hypothalamo-hypophyso ovarien ou sur les récepteurs des stéroïdes des lésions endométriales. Le but n'est pas curatif mais suppressif de l'évolutivité de la maladie, voire une diminution de la taille des lésions.

L'ensemble de ces traitements semblent être équivalents sur leur efficacité en terme de récurrence (66).

1. Le traitement hormonal

a) La pilule estroprogestative

Il s'agit d'un traitement médical de l'endométriose prescrit en pratique courante mais ne bénéficiant pas d'une autorisation de mise sur le marché dans cette indication. L'association estro-progestative induit un rétrocontrôle hypothalamo-hypophysaire bloquant alors la sécrétion estrogénique par diminution des sécrétions FSH-LH, ayant pour conséquence une amélioration des douleurs (67). Ce traitement peut également être introduit en postopératoire avec un effet prophylactique sur la récurrence (68). Ces analyses des effets de la pilule estroprogestative ont été étudiées sur des prises en continu, c'est-à-dire avec une absence d'arrêt de la contraception pendant une semaine n'entraînant pas d'hémorragies de privation. Récemment, ont été développées des nouvelles contraceptions combinées à base de Dienogest® qui permettraient une meilleure action sur la symptomatologie endométriosique (douleurs, saignements) (69,70) et auraient ainsi moins d'effets secondaires grâce à l'absence d'action androgénique.

b) La contraception progestative

L'utilisation de macro progestatifs, permettant un rétrocontrôle puissant sur l'axe hypothalamo-hypophysaire, est également utilisée en pratique courante (71). Il s'agit de progestatifs de synthèse, tels l'acétate de Médroxyprogestérone (MPA), la chlormadinone, le noréthistérone.

L'utilisation de microprogestatifs est la seule possible dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché. En effet, sa prise peut s'effectuer en continu avec un blocage de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Les progestatifs peuvent aussi être utilisés par voie locale via un DIU au Levonorgestrel avec une libération en continu de 20µg/24h.

c) Les agonistes de la GnRH

Ces molécules agissent sur les récepteurs à la GnRH et provoquent la libération initiale des hormones FSH et LH, créant ainsi un effet « flare-up ». Les récepteurs saturés ne peuvent plus être stimulés par la suite et s'en suit un blocage profond de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Une hypoestrogénie profonde (état de ménopause artificielle) ainsi qu'une aménorrhée (72) apparaissent permettant une nette amélioration de la symptomatologie. Le traitement peut être prolongé jusqu'à 6 mois ($\pm$ 1an) avec

possibilité d'« add back therapy » (substitution hormonale) afin d'éviter les effets indésirables à type de perte de masse osseuse, gain de poids et syndrome climatérique.

d) Inhibiteur de l'aromatase

L'aromatase est l'enzyme qui permet la transformation d'androstenedione et de testostérone en estrogènes. Elle est exprimée dans les adipocytes, dans les cellules de la granulosa mais aussi dans les cellules endométriosiques (73). Les inhibiteurs de l'aromatase (Letrozole, Anastrozole..) sont historiquement utilisés dans le cadre du traitement contre le cancer du sein avec pour but une inhibition de la sécrétion oestrogénique. Une étude a testé l'effet des inhibiteurs de l'aromatase en association avec un agoniste de la GnRH (74) et a permis de démontrer un meilleur temps sans récurrence avec cette association comparé à l'antagoniste seul.

Actuellement, les inhibiteurs de l'aromatase ne disposent pas d'une autorisation de mise sur le marché dans le cadre du traitement de l'endométriose.

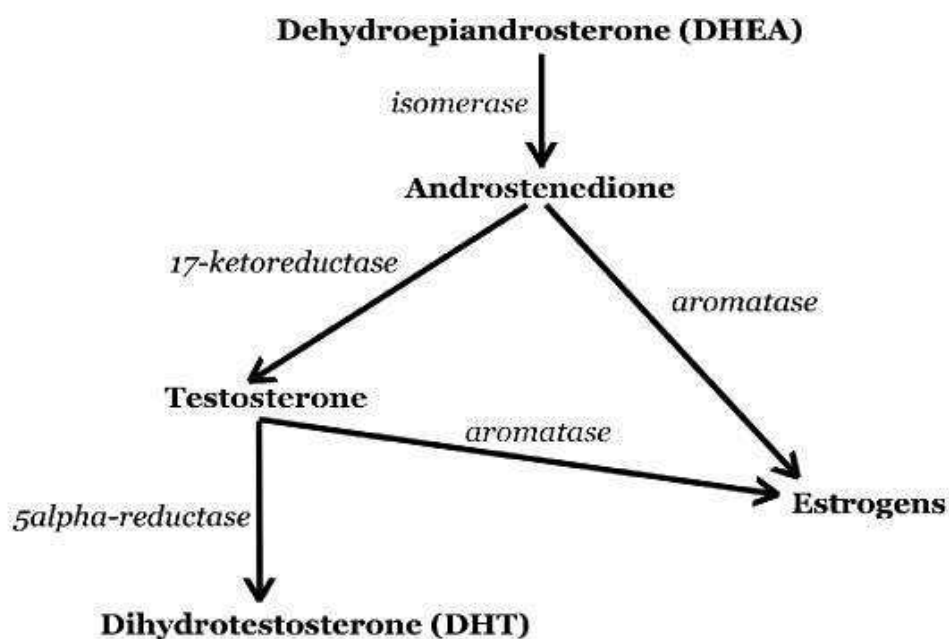


Figure 5 : Action de l'aromatase

e) Anti progestérone

Il s'agit de traitements type Danazol et Gestrinone, issus de dérivés de la testostérone. Ce sont des substances anti gonadotropes qui diminuent la production d'oestrogène et de progestérone. L'efficacité de ce type de traitement semble inférieure aux analogues de la GnRH (75) avec des effets secondaires à type de virilisation.

f) Antagoniste GnRH

Les antagonistes de la GnRH permettent une action plus rapide que les agonistes et l'absence d'effet « flare-up », créant ainsi une hypoestrogénie moins profonde pouvant permettre d'améliorer les effets sur la minéralisation osseuse comparé aux agonistes de la GnRH (76). Ces traitements ne sont pas utilisés en pratique courante.

g) Modulateurs sélectifs des récepteurs à la progestérone (SPRMs)

Ce sont des ligands de récepteurs à la progestérone avec un niveau élevé de réceptivité endométriale qui peuvent avoir un effet différent selon la localisation allant de l'agoniste à l'antagoniste. Ils ont été initialement utilisés dans le cadre des interruptions médicales de grossesse avec le RU 486 ainsi qu'en contraception d'urgence. Ils agissent via une inhibition de la prolifération endométriale avec un effet direct sur les vaisseaux sanguins et une suppression de la sécrétion de prostaglandine. Une étude réalisée en 1996 (77) montrait une réduction des douleurs et des lésions sous RU 486. Ces molécules ne sont pas utilisées en pratique courante actuellement.

h) Modulateurs sélectifs des récepteurs aux estrogènes (SERMs)

Ces modulateurs agissent sur les récepteurs aux estrogènes ER- α et ER- β avec le même principe que les SPRMS : il existe donc des actions pro-estrogénique et anti-estrogénique selon les tissus cibles. Certaines études animales laissent à penser à une action bénéfique de ces SERMS (78). Cependant il a été démontré que les patientes traitées par RALOXIFENE® présentaient plus de douleurs et bénéficiaient d'une 2^{ème} chirurgie plus précoce que celles traitées par placebo (79). Ces molécules ne possèdent pas l'AMM en France pour l'endométriose.

2. Les traitements non hormonaux

a) Anti inflammatoire non stéroïdien et antalgiques

Les douleurs étant en première ligne de la symptomatologie de l'endométriose, les traitements antalgiques sont largement utilisés. En 1^{ère} intention, les AINS comme le naproxène, l'ibuprofène, le kétoprofène.. agissent par inhibition de la synthèse de prostaglandine. De même, des antalgiques de pallier 1 à 3 peuvent être utilisés au quotidien.

b) Antiangiogénique

Des études sur modèle animal ont porté sur des molécules permettant la suppression de la néo vascularisation des implants endométriosiques. Elles montraient une réduction de la vascularisation des implants ainsi que leur taille (80,81). Il s'agit de traitement type Avastin® (bevacuzimab) actuellement utilisé dans le cadre de traitement contre le cancer.

c) Nouvelles pistes

Des études ont permis d'établir des pistes thérapeutiques notamment l'utilisation de statines qui pourraient jouer un rôle via une régulation du stress oxydatif et une action sur le VEGF(82). De même, des traitements bloquant le TNF- α sont en cours d'exploration.

II. Les techniques chirurgicales

1. Physiopathologie de la formation d'un endométriome

La prise en charge chirurgicale des endométriomes doit reposer sur la connaissance de la physiopathologie de la formation de ces derniers. En effet, ces particularités démontrent l'importance d'une voie d'accès extra-ovarienne. Deux théories expliquent la formation :

- Hughesdon et Brosens (83,84) ont proposé une théorie reposant sur les adhérences créées au niveau de la fossette ovarienne (implants superficiels du péritoine). Existe alors un espace fermé à l'intérieur duquel surviennent des hémorragies cycliques entraînant un refoulement du parenchyme ovarien avec une invagination d'un pseudo kyste tapissé par un revêtement fibreux recouvert d'un épithélium glandulaire.

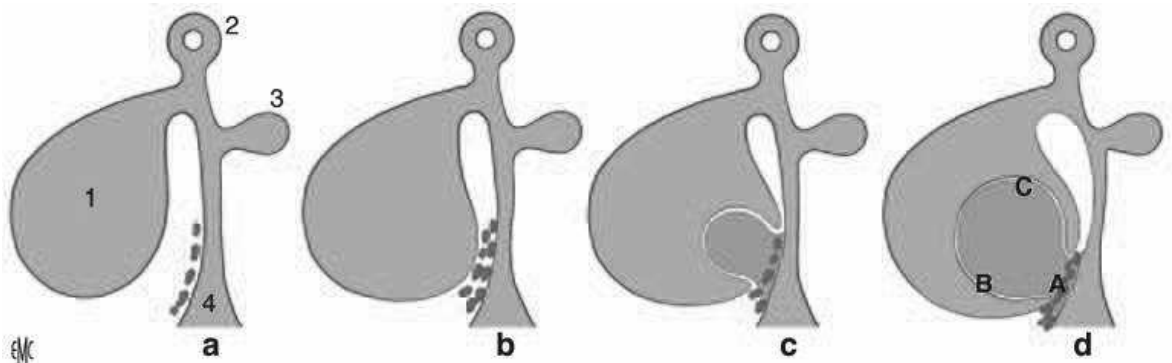


Figure 6 : Théorie de Hughesdon de formation des endométriomes

- Nisolle et Donnez (85,86), quant à eux, défendent la théorie de la métaplasie coelomique secondaire à des invaginations du mésothélium situé sur la surface des ovaires.

Dans ces 2 cadres, on retrouve toujours la présence d'une partie libre de l'endométriome non entouré du parenchyme ovarien sain. Dans l'abord d'un endométriome, l'incision de l'ovaire est donc inutile car il est possible de pénétrer dans le kyste par la zone d'origine de l'invagination (87).

2. La kystectomie

Elle s'effectue de manière préférentielle par voie coelioscopique (87). Une fois l'installation effectuée, l'intervention débute par une adhésiolyse. La mobilisation de l'ovaire entraîne le plus souvent une effraction du kyste laissant échapper le liquide chocolat caractéristique. La zone A (figure précédente) représente un manchon fibreux qui circonscrit l'orifice d'entrée dans l'endométriome entraînant des difficultés de séparation. Ce manchon doit donc être excisé. À partir du point de rupture, le plan de clivage est visible par la rétraction et la coloration différente des deux tissus : ovaire normal et endométriome. Il s'agit d'une zone où la kystectomie peut s'avérer délétère pour la réserve ovarienne, liée à la présence de follicules primaires et secondaires (88). La dissection du kyste est réalisée selon le principe des tractions divergentes, permettant de progresser dans le plan de clivage (zone B). La phase la plus complexe de la dissection intéresse la partie du kyste en rapport avec le hile ovarien (zone C), pouvant être très adhérente. La technique consiste à coaguler et sectionner les fibres vasculaires qui unissent le kyste à la région du hile.

Par ailleurs, une chirurgie ne sera complète qu'en cas de traitement des lésions associées des endométriomes.

3. Ablation ou vaporisation au CO2

Il s'agit d'une alternative à la kystectomie. Elle repose sur l'hypothèse que le développement et la récurrence des endométriomes est essentiellement due à l'épithélium endométrial et au stroma sous-jacent. Elle permettrait de préserver le parenchyme ovarien sain avec une faible diffusion de profondeur des lésions de nécrose induite. Une étude retrouve des taux de récurrence satisfaisant de 6% (85).

4. Ponction et drainage

Ils ne constituent pas une alternative à la chirurgie car ils entraînent des taux de récurrences importants de l'ordre de 80 à 100% et des risques infectieux majeurs (89).

III. Energie plasma

1. Mécanisme d'action

L'énergie plasma résulte d'un flux lent de gaz argon dissocié en ions et électrons, caractérisé par 3 types d'énergie : lumière, thermique et cinétique.

Cette énergie est présentée comme étant le 4^{ème} état de la matière.

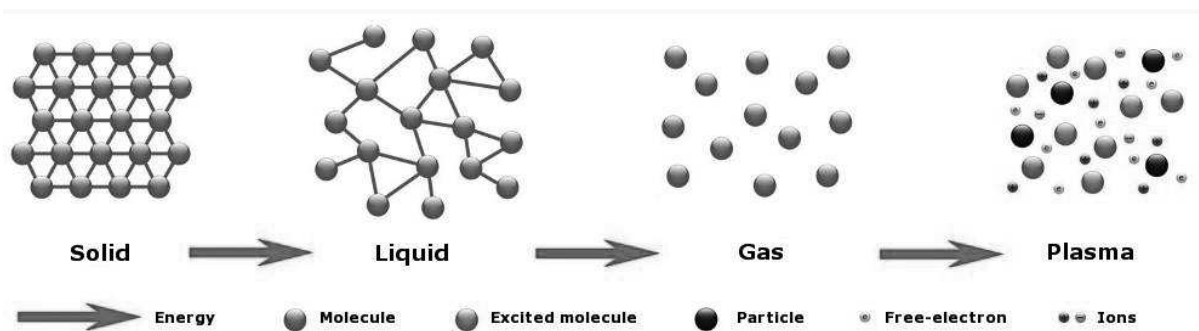


Figure 7 : Les 4 états de la matière

Un solide chauffé devient liquide puis gazeux. Enfin, lorsque suffisamment d'énergie est ajoutée à un gaz, celui-ci s'ionise et forme un plasma. Le plasma est un mélange instable et a tendance à aller vers la restitution de son énergie aux tissus environnants.

Dans le système PlasmaJet® (Plasma Surgical Limited, Abingdon, U.K.), un très faible débit de gaz argon (typiquement moins de 0.4 l/min) est concentré dans un petit espace à l'intérieur de la pièce à main isolée et excité par un faible courant électrique appliqué entre des électrodes bipolaires. Aucune électrode extérieure ou plaque retour n'est utilisée. Le plasma de gaz argon qui en résulte émerge de la pièce à main sous la forme d'un intense jet bleu pâle. Le plasma ainsi créé est électriquement neutre (le nombre d'ions positifs est égal au nombre d'électrons négatifs). Aucun courant électrique ne passe dans le

patient. Cette situation contraste avec l'électrochirurgie classique ou bistouri électrique monopolaire/bipolaire pour laquelle un courant de haute fréquence (jusqu'à 9000 Volts) est utilisé et traverse le patient, évitant ainsi certains accidents à savoir les brûlures thermiques et électriques.

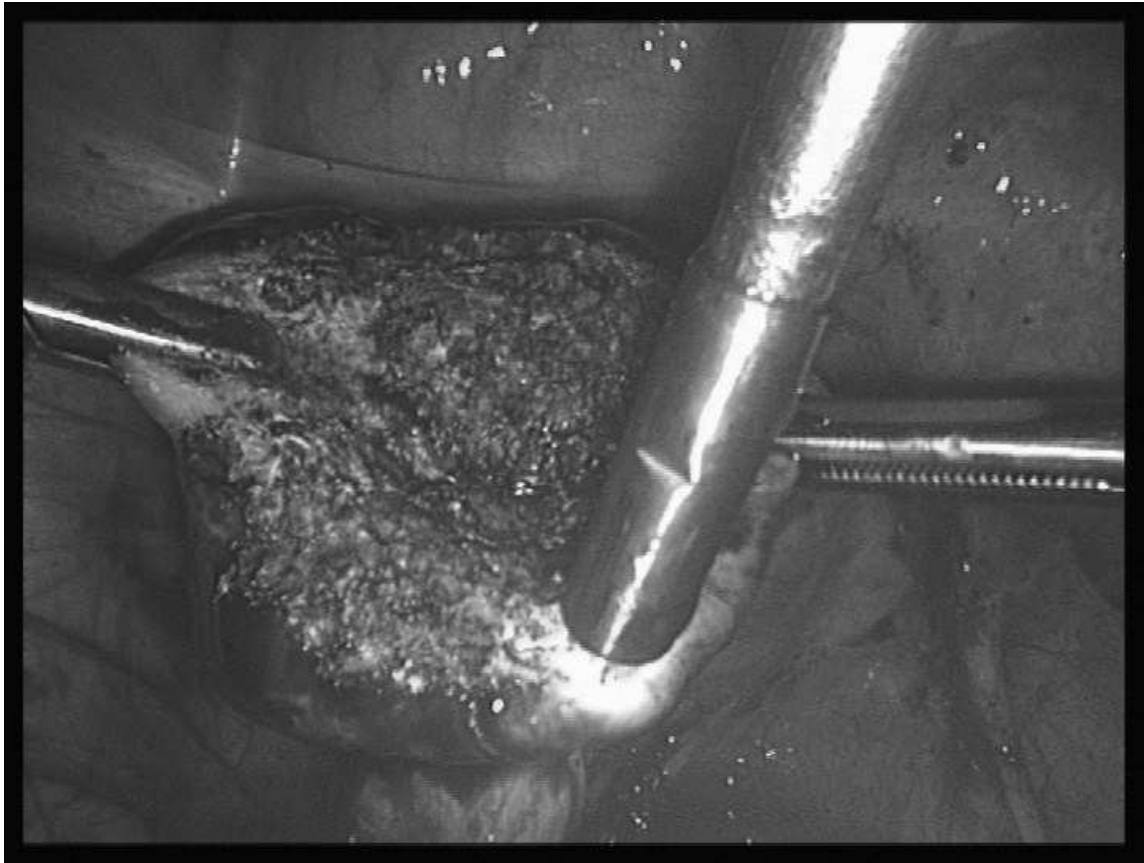


Figure 8 : Image coelioscopique de vaporisation d'un endométriole à l'énergie plasma

Le plasma de gaz argon émis par la pièce à main est éphémère. Au contact du tissu, il restitue immédiatement son énergie sous trois formes :

- lumière: par des ondes ultraviolettes du spectre lumineux qui illuminent utilement le champ chirurgical sans causer de brûlures
- énergie thermique: suffisamment intense pour chauffer le tissu et le coaguler à une profondeur très limitée, sans diffusion latérale
- énergie cinétique: elle est utilisée pour inciser les tissus. Les atomes de gaz peuvent être accélérés à une vitesse supersonique qui permet au plasma de couper tous les tissus même durs tels que l'os. Les effets de l'énergie plasma sur les tissus apparaissent à une distance d'environ 1 cm ou plus du tissu. Le système coupe le

tissu de manière très précise, comme le laser CO₂, mais sans risque de réfléchissement des faisceaux.

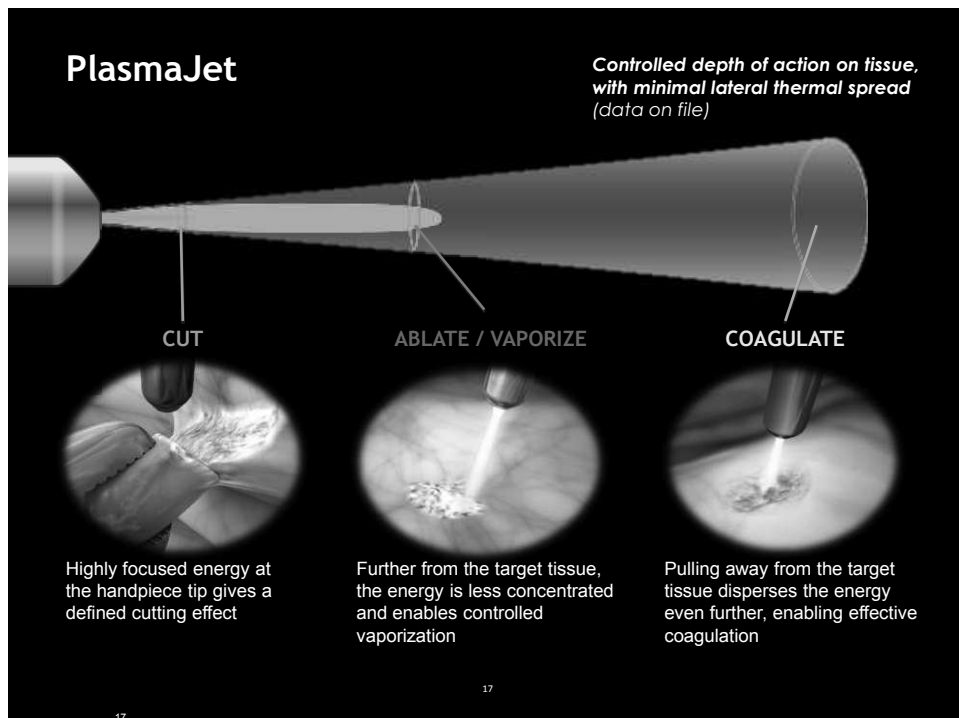


Figure 9 : Différents mécanismes d'action de l'énergie plasma

2. Les effets histologiques

Des études concernant l'effet histologique de l'énergie plasma ont été menées permettant de mettre en évidence une meilleure préservation du parenchyme ovarien que lors de kystectomie : 90% de parenchyme conservé comparé à la kystectomie (90). Une étude réalisée en 2010 au CHU de Rouen, retrouvait une diminution moyenne de 18%, 17% et 12% respectivement de CFA, de la surface et du volume de l'ovaire opéré par l'énergie plasma (90) ce qui montre le faible impact de cette technique.

E. L'ASSISTANCE MEDICALE A LA PROCREATION

L'assistance médicale à la procréation (AMP) consiste à manipuler deux gamètes (ovocyte et/ou spermatozoïde) afin d'effectuer une fécondation.

En 2010 en France, 1 naissance sur 40 était obtenue suite à une assistance médicale à la procréation soit 22401 enfants (91). Ce suivi représente en moyenne 10% des couples.

I. Historique

La première fécondation in vitro ayant abouti à une naissance vivante en France a eu lieu en 1982 (Amandine). Elle faisait suite à la première naissance mondiale obtenue en Grande Bretagne, dans le cadre d'une indication d'obstruction tubaire, en 1978 (Louise Brown). Depuis de nouvelles techniques sont apparues (1^{ère} ICSI en 1992 à Bruxelles) permettant d'augmenter les indications ainsi que les chances de grossesse en diminuant les risques liés aux grossesses multiples.

Par ailleurs, les inséminations intra utérines sont pratiquées en France depuis le XIX^{ème} siècle, alors que la première trace d'insémination retrouvée se situe en Ecosse à la fin du XVIII^{ème}.

Ces pratiques sont régies par les lois de Bioéthique depuis 1994 (révisée régulièrement) qui les encadrent. En 2004, l'Agence de la Biomédecine est créée permettant de rassembler les activités d'Assistance médicale à la procréation, de diagnostic anténatal et génétique.

Le recours à l'AMP semble progresser avec le recul de l'âge de la 1^{ère} grossesse pour les femmes et la baisse de la qualité des paramètres spermatiques de l'homme (92) dans la population générale.

L'assistance médicale à la procréation est actuellement remboursée à 100% pour les couples dans la limite de 6 inséminations et 4 FIV, avec un âge féminin limite de 43 ans.

II. Les inséminations intra-utérines

Il s'agit de la technique utilisée la plus simple et la moins coûteuse. Elle s'effectue via un recueil de sperme du conjoint pour l'injecter dans l'utérus de la femme, au moment précis de l'ovulation sous traitement hormonal.

La stimulation de l'ovulation consiste en des injections quotidiennes de gonadotrophines de synthèses ou urinaires, à des doses physiologiques permettant le recrutement d'1 ou 2 follicules de bonne taille (>15mm). Les doses de gonadotrophines sont choisies en fonction de l'âge, du BMI et du bilan de réserve ovarienne de la femme. Cette stimulation est monitorée par échographie et prises de sang régulières (dosages hormonaux) afin de s'assurer de la réponse ovarienne. Une fois la maturité obtenue, l'ovulation est déclenchée par hCG recombinante et le recueil de spermatozoïdes s'effectue 36 heures plus tard au laboratoire. Les spermatozoïdes sont alors préparés, activés et injectés dans l'utérus avec un cathéter après pose de spéculum. La fécondation est alors naturelle dans les trompes de la femme.

III. La fécondation in vitro

Elle consiste à induire la fécondation en dehors de la cavité utérine, en laboratoire, en provoquant la rencontre d'un ovocyte et d'un spermatozoïde.

La première étape consiste en la stimulation ovocytaire à base de gonadotrophines à doses supra physiologiques : ces dosages sont adaptés en fonction du BMI, de l'âge, et du bilan de réserve ovarienne de chaque patiente. Le développement folliculaire est surveillé par échographie et dosages hormonaux rapprochés. Lorsque les follicules sont matures (diamètre de 16 à 20mm), ils sont prélevés par ponction ovocytaire transvaginale échoguidée. Le liquide folliculaire recueilli est transmis au laboratoire. Les spermatozoïdes sont déposés au contact des ovocytes dans une boîte de culture placée à 37°C. 24h après, les ovocytes fécondés sont observés (présence de 2 pronucléi) puis le remplacement s'effectue soit à 48-72h soit à J5 au stade blastomère en fonction des pratiques. Les embryons surnuméraires peuvent alors être congelés en fonction de leur qualité.

L'ICSI, qui représente 63% des FIV, consiste à injecter directement un spermatozoïde dans l'ovocyte mature sous contrôle microscopique.

Actuellement les taux de grossesses varient de 13 à 30% (91). En France en 2011, 59018 inséminations intra utérines et 82259 fécondations in vitro ont été réalisées (93). Les résultats en termes de taux de grossesse en FIV étaient de 22.9% et de 24.4% en ICSI (en intra conjugal). Selon l'INSEE, 823394 enfants sont nés en France en 2011 soit 2.8% des enfants issus d'AMP.

IV. Les pistes d'amélioration

De nouvelles voies sont en cours d'exploration afin d'améliorer ces taux tout en diminuant les risques liés aux grossesses gémellaires :

- Sélection des gamètes à féconder : identification de marqueurs de qualité.
- Sélection des embryons à implanter : développement de système TimeLapse® permettant de ne pas déplacer les embryons pour l'observation et ainsi conserver les milieux de culture dans des conditions métrologiques stables ; identification de marqueurs de qualité notamment via les techniques de protéomique.
- Evaluation des cycles d'implantation via des travaux sur l'endomètre (récepteurs, facteurs génétiques et environnementaux).

F. OBJECTIF DE L'ETUDE

L'étude des conséquences de cette nouvelle pratique de l'énergie plasma est dans la continuation des différentes études que nous avons précédemment réalisées au CHU de Rouen. En effet, ces recherches ont débuté en 2009 avec l'évaluation des effets histologiques sur le tissu ovarien de l'ablation par énergie plasma d'endométriomes par opposition à la kystectomie classique. Celles-ci suggèrent que cette technique d'ablation permet une préservation du tissu ovarien (94).

Par la suite, l'évaluation des caractéristiques échographiques des ovaires traités par énergie plasma, mettait en évidence une meilleure préservation du volume ovarien et des follicules antraux par rapport à la kystectomie (90). La 3^{ème} étape de ces recherches s'est alors concentrée sur les paramètres biologiques lié à la chirurgie ovarienne et donc l'évaluation des variations de l'AMH en postopératoire (95). La 4^{ème} étape a permis d'évaluer les récurrences et les taux de grossesses après ablation d'endométriome. Ces

études ont révélées d'encourageants résultats en terme de grossesse spontanée (96,97). Ce travail constitue ainsi la suite logique de ces travaux.

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'effet de l'ablation d'endométriome par énergie plasma sur les résultats en Assistance Médicale à la Procréation, travail préliminaire avant une étude comparative des résultats après ablation par énergie plasma et kystectomie.

MATERIEL ET METHODE

Il s'agit d'une étude rétrospective menée au CHU de Rouen et à la Clinique du Cèdre à Bois Guillaume (Haute Normandie).

A. POPULATION

Les patientes ont été incluses de juillet 2009 (date de la première intervention par énergie plasma chez une patiente ayant bénéficié d'une FIV secondairement) au 31 décembre 2014.

Les patientes étaient orientées au CHU de Rouen dans le cadre de la prise en charge d'une endométriose connue ou consultaient spontanément dans le cadre de pathologies gynécologiques (dysménorrhées, infertilité, dyspareunie..). L'indication chirurgicale était posée par le chirurgien gynécologue responsable.

Deux cent soixante-douze patientes ont bénéficié d'un traitement d'endométriose ovarien par énergie plasma. Suite à cette chirurgie, 46 ont été dirigées vers le centre d'Assistance Médicale à la Procréation du CHU de Rouen (soit devant une réserve ovarienne diminuée, soit après 6 à 9 mois d'essai de conception spontanée) et 37 patientes ont pu être prises en charge en FIV.

I. Critères d'inclusion :

- Patiente présentant une endométriose avec atteinte ovarienne au minimum unilatérale
- Une seule intervention avec utilisation de l'énergie plasma sur 1 ou 2 ovaires avec ablation de kystes endométriosiques
- Désir de grossesse préexistant à la chirurgie ou évoquée dans le futur
- Age entre 18 et 43 ans (limite de prise en charge en fécondation in vitro)
- Inclusion de toutes les tentatives jusqu'à l'obtention d'une grossesse donnant lieu à l'accouchement d'un enfant vivant

II. Critères d'exclusion :

- Atteinte tubaire non liée à l'endométriose
- Refus de prise en charge en fécondation in vitro (insuffisance ovarienne)

La présence d'une récurrence pendant la fécondation in vitro et une atteinte multifocale ne faisaient pas partie des critères d'exclusion.

B. ENERGIE PLASMA

Le système PlasmaJet ® (Plasma Surgical Ltd, Abingdon, Oxfordshire, UK) est utilisé en chirurgie depuis 2004. Il fonctionne grâce à l'énergie thermique et cinétique élevé d'un jet de plasma Argon pour coaguler et couper des tissus en surface. L'énergie plasma induit la formation d'un système de coagulation des tissus à une profondeur maximum de 600µm.

La procédure chirurgicale suit la théorie physiopathologique de la formation des kystes d'endométriose ovariens. La localisation d'invagination du kyste est généralement révélée par la levée d'adhérence entre l'ovaire et le ligament adjacent, libérant un « liquide chocolat » caractéristique, évacué du kyste. Par la suite, le chirurgien everse le kyste afin d'effectuer la vaporisation de l'intérieur du kyste en mode coagulation à 40, à une distance de 5mm entre la paroi du kyste et le bord de l'appareil (temps d'exposition limité à 1 seconde sur chaque zone). Une attention particulière est portée à vaporiser l'ensemble des lésions autour du kyste, les implants péritonéaux, les nodules de la vessie, du rectum, du vagin et des ligaments adjacents. Lorsque l'éversion du kyste n'est pas possible, le chirurgien expose progressivement l'intérieur du kyste pour guider le faisceau du plasma à un angle perpendiculaire à la surface. Chaque procédure réalisée a été décrite dans le compte rendu opératoire.

C. FECONDATION IN VITRO

Les traitements de fécondation in vitro étaient standardisés selon les protocoles de service d'AMP du CHU de Rouen, mais laissés à la discrétion du gynécologue consulté, selon l'âge de la patiente, le compte des follicules antraux et le bilan hormonal :

- *Protocole Antagoniste PROVAMES® (estradiol) ou MINIDRIL® (lévonorgestrel 0,150 mg/éthinyloestradiol 0,030 mg)*: Début du traitement par PROVAMES® (Sanofi Aventis, France) 2mg (2 comprimés par jour) à J25 des règles précédant la stimulation ou MINIDRIL® (Pfizer Holding, France) 1 comprimé par jour, afin de freiner l'axe hypothalamo-hypophysaire. Réalisation d'une échographie afin de confirmer le début du traitement, puis une injection quotidienne de FSH recombinante ou urinaire (GONAL F®, Merck Serono, France ; PUREGON®, MSD, France ; MENOPUR®, Ferring, France ou FOSTIMON®, Genevrier, France) : posologies adaptées au bilan de chaque patiente selon l'âge, le BMI, le bilan hormonal à J3 et le compte des follicules antraux. Un monitoring par échographie endovaginale et prise de sang (pour dosage de l'estradiol sérique) est effectué régulièrement J6, J8 +/- J11, avec ajout de l'antagoniste (CETROTIDE®, *Céttorélix*, Merck Serono, France ou ORGALUTRAN®, *Ganirélix*, MSD, France) si $E2 > 400 \text{ pmol/l}$ ou augmentation du taux de LH et au moins 1 follicule supérieur à 14mm. Le déclenchement de l'ovulation se décide selon les paramètres de surveillance (au moins 3 follicules supérieurs à 16mm) grâce à une injection d'OVITRELLE® (*Choriogonadotropine alfa*, Merck Serono, France) 250 UI.

- *Protocole Agoniste Long* : Blocage de l'axe par SYNAREL® (*acétate de nafaréline*, Pfizer, France) ou DECAPEPTYL (*triptoréline embonate*, Ipsen Pharma, France) 0.1mg à partir de J20 du cycle précédent (en phase lutéale). Réalisation d'une échographie et prise de sang ($E2$) afin de confirmer le début du traitement, puis une injection quotidienne de FSH recombinante ou urinaire (GONAL F®, Merck Serono, France ; PUREGON®, MSD, France ; MENOPUR®, Ferring, France ou FOSTIMON®, Genevrier, France) : posologies adaptées au bilan de chaque patiente selon l'âge, le BMI, le bilan hormonal à J3 et le compte des follicules antraux. Un monitoring est effectué régulièrement J6, J8 +/- J11. Le déclenchement de l'ovulation se décide selon les paramètres de surveillance (au moins 3 follicules supérieurs à 16mm) grâce à une injection d'OVITRELLE® (*Choriogonadotropine alfa*, Merck Serono, France) 250UI.

Par la suite, le recueil ovocytaire s'effectuait 36h plus tard, au bloc opératoire de gynécologie. Celle-ci était réalisée sous anesthésie générale par ponction transvaginale, sous contrôle échographique. Le liquide folliculaire était placé dans des seringues contenant de l'IVF medium® et transporté au laboratoire de biologie de la reproduction dans une valise thermostatée à 37°.

La phase lutéale était supplémentée par progestérone (PROGESTAN®, *Progestérone*, Besins International, 200mg) : 1 ovule matin et soir et estrogènes (PROVAMES®, *estradiol*, 2mg) : 1 cp matin et soir, jusqu'au test de grossesse.

Au laboratoire, dans le cadre de la fécondation in vitro : les ovocytes étaient mis en place dans des boîtes Nunc à l'étuve (37°). L'insémination des ovocytes était alors effectuée dans la matinée via 100 000 spermatozoïdes hyperactifs par ovocyte (4.16µl). Une décoronisation des ovocytes s'effectuait à J1 post ponction c'est-à-dire retrait de la corona radiata à l'aide de micropipette de dénudation et de Hyaluronidase® 80UI, permettant la mise en évidence des signes de fécondation (présence de 2 pro-nucléi). Dans le cadre de l'ICSI : la décoronisation d'effectuait dans l'heure suivant l'arrivée des ovocytes au laboratoire, permettant d'observer la qualité ovocytaire (normal, atrétique, pellucide cassé..) puis de réaliser la micro-injection d'un spermatozoïde mobile à morphologie satisfaisante par ovocyte. A J2, l'observation des embryons par le biologiste permettait le choix du ou des embryons à replacer selon une classification basée sur la taille des cellules, la symétrie, la fragmentation, la multinucléation et le nombre de blastomères. Le transfert embryonnaire avait donc lieu à J2 ou J3 de la ponction, après signature d'un consentement du couple. La patiente installée en position gynécologique, après avoir uriné, le transfert pouvait avoir lieu à l'aide d'un cathéter de Frydman (comportant un milieu IVF puis une bulle d'air puis un milieu ISM1 comprenant les embryons puis une bulle d'air).

La grossesse était diagnostiquée par β hCG plasmatique 14 jours après la ponction et confirmée par la présence d'un sac gestationnel à l'échographie dès 8 SA (implantation).

D. RECUEIL DE DONNEES

Les données concernant les antécédents, les symptômes, l'examen clinique et les imageries complémentaires, les procédures chirurgicales et les complications postopératoires ont été recueillies à partir de la base de données CIRENDO (NCT02294825). Il s'agit de la cohorte inter-régionale Nord-Ouest des femmes endométriosiques, prospective, financée par le groupe G4 (Universités de Rouen, Lille, Amiens and Caen) et coordonnée par le Pr ROMAN. Les informations ont été obtenues par auto-questionnaire, recueil chirurgical et histologique, puis les informations de suivi ont été collectées par un assistant de recherche clinique. La recherche prospective des données

a été approuvée par la CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés) et le CCTIRS (Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé).

Les données concernant les résultats de fécondation in vitro ont été extraites des bases de données du centre d'AMP via les logiciels Medifirst® et InfoFiv®. Les données manquantes ont pu être retrouvées via la consultation des dossiers médicaux des patientes.

Nous avons donc recueilli les données suivantes :

- Age de la patiente lors de la chirurgie
- BMI, tabagisme
- Parité
- Age des 1^{ères} règles et du 1^{er} rapport
- Antécédents familiaux d'endométriose
- Antécédents de chirurgie pelvienne, kystectomie, ovariectomie
- Suivi antérieur pour infertilité, désir de grossesse au moment de la chirurgie
- Retentissement psychologique

Symptômes préopératoires :

- Dysménorrhée (EVA + Biberoglou)
- Dyspareunie (EVA + Biberoglou)
- Signes associés : douleurs lors de la défécation, nausées, rectorragies, constipation, diarrhée, trouble de l'appétit, flatulence
- Questionnaire KESS, GIQLI
- Réalisation d'une IRM, d'une échographie endorectale, dosage du CA125 et existence d'un traitement pré-opératoire

Données intra-opératoires :

- Présence de kyste (taille et localisation)
- Temps opératoire
- Score AFS
- Présence d'adénomyose
- Gestes associés (digestif, urinaire, implants superficiels)

Suivi postopératoire :

- Traitement postopératoire
- Dysménorrhée et évolution (EVA et Biberoglou)
- Signes associés : douleurs lors de la défécation, nausées, rectorragies, constipation, diarrhée, trouble de l'appétit, flatulence
- Dyspareunie et évolution (EVA et Biberoglou)

Bilan hormonal pré et post FIV :

- FSH, LH, E2, CFA et AMH

Concernant la fécondation in vitro :

- Rang de la tentative
- Protocole de traitement
- E2 maximum
- Quantité de FSH administré
- Taille de l'endomètre
- Durée de la stimulation
- Nombre de follicules supérieurs à 15mm
- Nombre d'ovocytes recueillis/gardés/fécondés
- Qualité spermatique (numération, mobilité a+b)
- Embryons transférés avec la qualité embryonnaire.

La qualité embryonnaire a été évaluée selon la classification morphologique suivante :

*Embryon 1 : Blastomères de taille égale et aucun débris.

*Embryon 2 : Blastomères de taille égale et $\leq 20\%$ de débris

*Embryon 3 : Blastomères de taille inégale et/ou 21 à 50 % de débris

*Embryon 4 : Blastomères de taille inégale et/ou $> 51\%$ de débris

- Embryons congelés
- Grossesse biochimique
- Fausse couche spontanée
- Grossesse extra-utérine
- Accouchement (nombre d'enfants)

E. EVALUATION DE LA REPONSE EN FIV

L'objectif de cette étude est d'évaluer la réponse ovarienne en FIV des patientes traitées par énergie plasma. Cette réponse a été évaluée en utilisant plusieurs paramètres : le nombre de tentatives, le taux d'estradiol au déclenchement, la quantité de FSH reçue, le nombre de follicules supérieurs à 15mm, la durée de la stimulation, l'épaisseur de l'endomètre, le nombre d'ovocytes recueillis, les paramètres spermatiques, la qualité embryonnaire, le taux de fécondation, le taux de grossesse, le taux d'implantation, le taux de naissance vivante en FIV par tentative, transfert et embryon.

Nous avons étudié les caractéristiques de la population étudiée : âge, BMI, parité, tabagisme, dysménorrhée, signes associés, dyspareunie, gestes chirurgicaux associés. Nous avons recherché des critères de succès de la réponse satisfaisante en FIV : l'âge de la patiente, le BMI, l'atteinte uni ou bilatérale, le tabagisme, la présence d'une adénomyose associée.

Afin d'analyser ces résultats en terme de réponse en FIV et de grossesse, nous avons décidé d'effectuer une étude comparative cas-témoin. Pour cela, nous avons comparé chaque cas respectant les critères d'inclusions à 2 témoins appariés sur l'âge (± 1 an au moment de la première prise en charge en FIV), le taux d'AMH (valeur exprimée en ng/ml le plus proche du taux observé chez le cas, soit moins de 1ng/ml de différence entre les 2 groupes) et la technique utilisée.

Les critères d'inclusions dans la population témoin (sans endométriose) sont :

- Age entre 18 et 43 ans (limite de prise en charge en fécondation in vitro)
- Avoir été pris en charge au minimum une fois pour FIV dans le centre d'AMP du CHU de ROUEN entre 2008 et 2014 (date choisie afin d'harmoniser les différents protocoles de traitement)
- Absence d'endométriose pelvienne cliniquement et lors des examens d'imagerie (échographie systématique et IRM en cas de signes d'appels).

Nous avons comparé la réponse ovarienne en FIV, les taux de fécondation, de transfert, d'échec de traitement, la qualité embryonnaire, les taux de grossesses, d'implantation, d'accouchement par embryon et par transfert. Afin de mettre en évidence des critères prédictifs de succès, nous avons également effectué une étude sur les

caractéristiques des patientes, en sous-groupe, comparant les succès en terme de grossesse ainsi que les patientes ayant été récusées de prise en charge.

F. ANALYSE STATISTIQUE

Les données ont été saisies dans une base de données Excel. Les variables qualitatives sont décrites par le nombre et/ou les pourcentages. Les variables quantitatives sont décrites par les moyennes et les écart-types. L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel Stata 9.0 software (Stat Corporation, Lakeway drive, TX, USA). Les cas et les témoins ont été comparés en utilisant le test de Kruskal Wallis (pour les variables continues) ou le test exact de Fisher (pour les variables qualitatives). La régression logistique a été utilisée pour estimer la probabilité de grossesse selon des facteurs indépendants.

Une valeur de p strictement inférieure à 0.05 a été retenue comme significative.

RESULTATS

A. RESULTATS CAS TEMOINS

I. Données générales

Entre juillet 2009 et décembre 2014, 272 patientes ont bénéficié d'un traitement par énergie plasma pour ablation d'endométriose. En postopératoire, et selon les recommandations du chirurgien, les patientes sans désir de grossesse ont reçu un traitement par pilule en continu. Certaines patientes ont tenté de concevoir spontanément, alors que les autres étaient orientées directement en assistance médicale à la procréation.

Quarante-six patientes ont été référées au centre d'assistance médicale à la procréation du CHU de Rouen, soit en postopératoire immédiat, soit après une tentative de conception spontanée de l'ordre de 6 à 9 mois. Parmi elles, 9 ont été récusées (âge féminin supérieur à 43 ans, insuffisance ovarienne prématurée), permettant l'inclusion de 37 patientes « cas ».

Cent onze patientes ont donc pu être incluses dans notre étude : 37 dans le groupe cas (patientes traitées par énergie plasma pour endométrioses) et 74 dans le groupe témoin soit 2 témoins pour 1 cas, ce qui correspond à 63 tentatives versus 177 tentatives. Les 2 groupes étaient appariés sur l'âge, l'AMH et la technique utilisée. Ces patientes avaient toutes bénéficié d'au moins un traitement par fécondation in vitro entre 2008 et 2014.

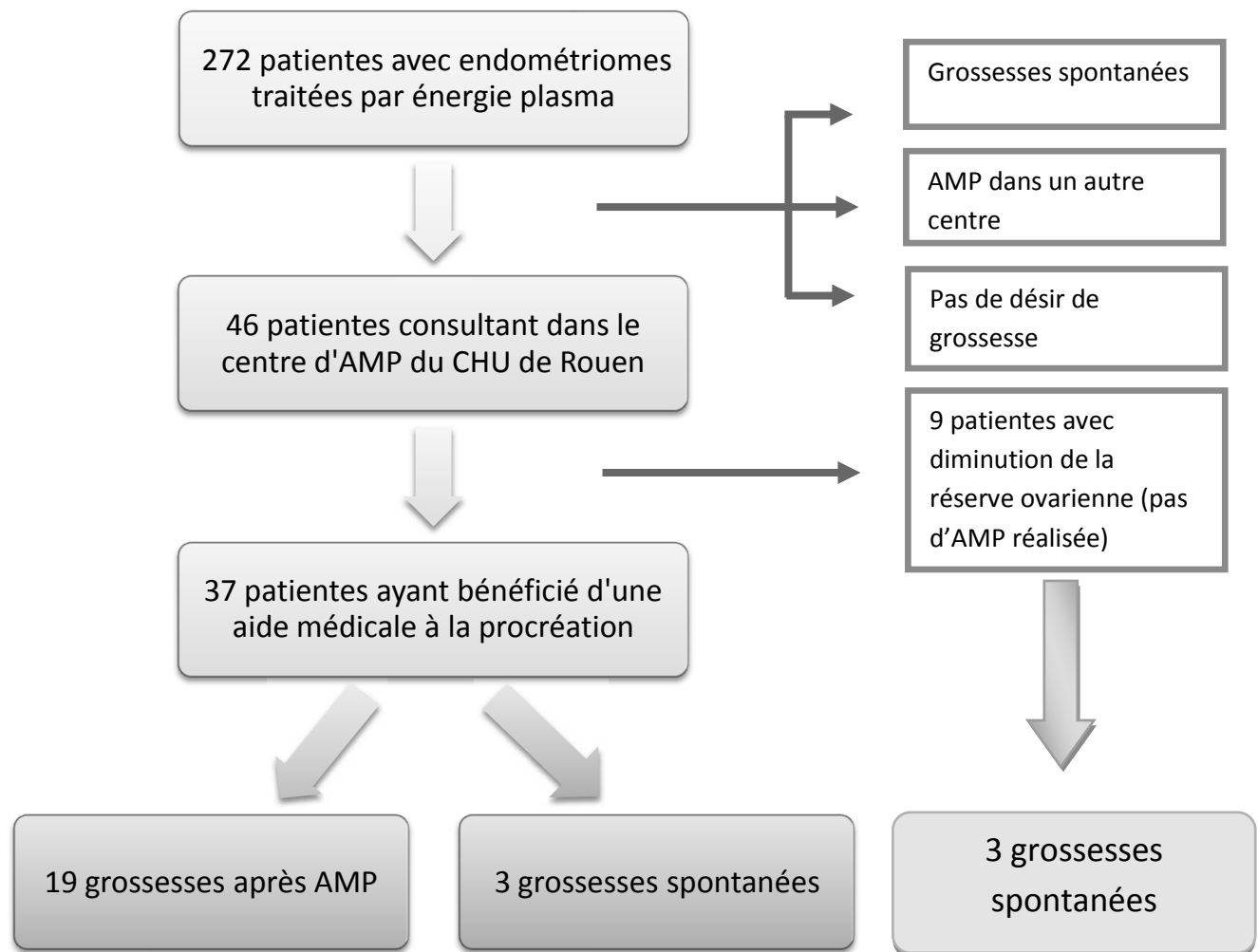


Figure 10 : Organigramme de prise en charge en FIV pour le groupe cas.

II. Caractéristiques générales des 2 groupes

Les caractéristiques cliniques des 2 groupes sont présentées dans le tableau 1 : les 2 groupes sont donc parfaitement comparables. Les données concernant les caractéristiques de l'endométriose sont détaillées dans le cadre de l'étude en sous-groupe.

Dans le groupe témoin, 45 patientes (60.8%) n'avaient aucun antécédent chirurgical, 14 (18.9%) avaient eu une chirurgie tubaire, 6 (8.1%) avaient eu une cœlioscopie pour adhésiolyse (post appendicectomie), 4 (5.4%) avaient eu un geste endo-utérin, 3 (4.1%) avaient bénéficié d'une chirurgie de l'ovaire et 2 (2.7%) avaient subi une myomectomie.

Les indications de prise en charge en FIV dans le groupe témoin sont détaillées dans la figure 10.

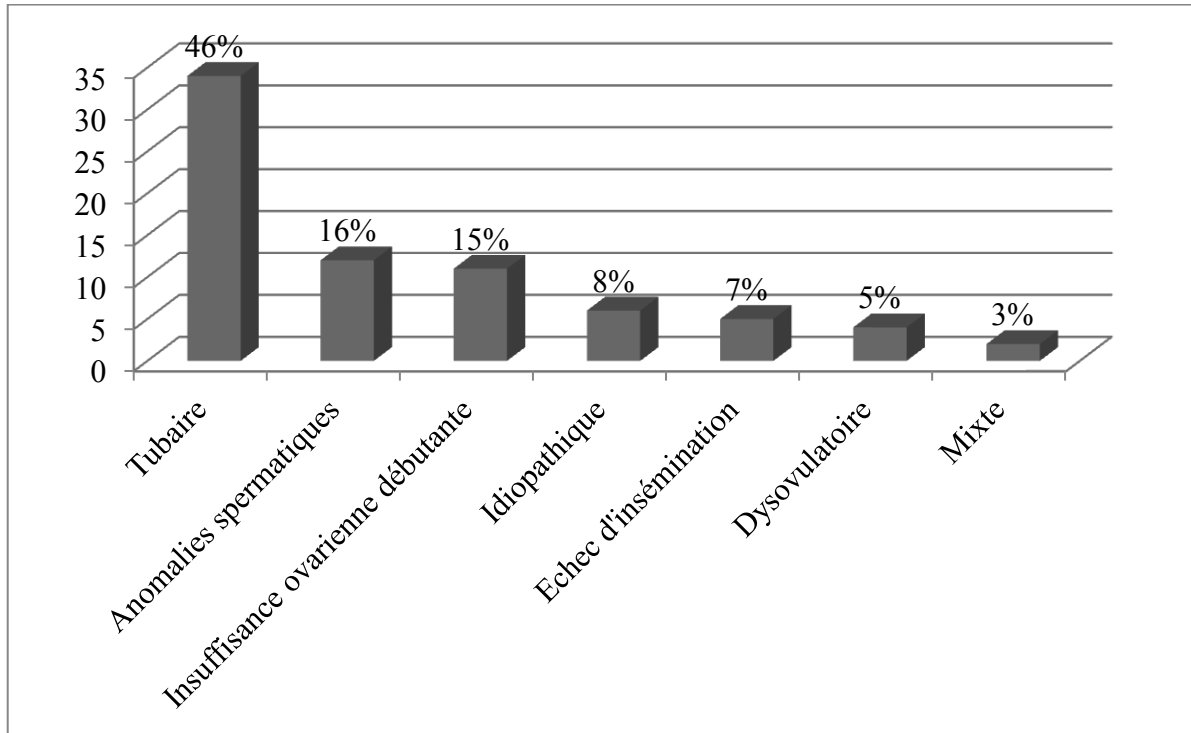


Figure 11 : Indications de FIV du groupe témoin

Concernant le nombre moyen de tentatives de FIV par couple, nous constatons 1.70 tentatives (± 0.91) dans le groupe cas (endométriose) contre 2.38 tentatives (± 1.29) dans le groupe témoin (sans endométriose) avec une différence significative ($p=0.005$).

	Groupe cas N=37	Groupe témoin N = 74	P
	Moyenne $\pm$ écart type	Moyenne $\pm$ écart type	
	ou N (%)	ou N(%)	
Age (années)	30.86 $\pm$ 4.35	31.74 $\pm$ 4.23	0.31
BMI (kg/m ²)	23.33 $\pm$ 4.43	23.27 $\pm$ 4.4	0.95
Parité	0.22 $\pm$ 0.48	0.27 $\pm$ 0.5	0.63
1 enfant	6 (16.2)	16 (21.6)	0.62
2 enfants	1 (2.7)	2 (2.7)	1
Tabagisme	7 (18.9)	23 (31.1)	0.26
AMH (ng/ml)	2.82 $\pm$ 2.03	2.79 $\pm$ 1.7	0.93
FSH J3 (UI/l)	7.7 $\pm$ 2.2	7.3 $\pm$ 2.2	0.45
Paramètres spermatiques : spz progressifs (million/ml)	1.64 $\pm$ 1.44	1.82 $\pm$ 2.0	0.50

Tableau 1 : Caractéristiques de la population

III. Réponse en FIV

Nous avons analysé :

- 63 cycles de FIV pour le groupe cas
- 177 cycles pour le groupe témoin.

Les résultats des différents éléments étudiés sont regroupés dans le tableau 2.

	Groupe cas N=37	Groupe témoin N = 74	P
	Moyenne ± écart type	Moyenne ± écart type	
	ou N (%)	ou N(%)	
Technique utilisée	63	177	0.02*
ICSI	13 (20.6)	66 (37.3)	
FIV	50 (79.4)	111 (62.7)	
Protocole de traitement	177	63	0.47
Antagoniste	34 (19.2)	15 (23.8)	
Protocole Long	143 (80.8)	48 (76.2)	
Durée stimulation	11.5 ± 2.7	11.4 ± 1.3	0.82
Taux d'E2	1916 ± 952	1838 ± 897	0.57
Epaisseur endomètre (mm)	11.5 ± 2.7	11.5 ± 2.9	0.98
Quantité FSH utilisée	2375 ± 870	2300 ± 912	0.58
Nombre de follicules > 15mm	5.93 ± 3.44	6.42 ± 3.68	0.38
Nombre d'ovocytes recueillis	7.22 ± 4.26	9.12 ± 5.49	0.03*
Nombre d'ovocytes matures	6.94 ± 4.17	8.03 ± 5.15	0.13
Taux d'abandon	18 (28.6)	52 (29.4)	1
Taux de fécondation	117/226 (52)	560/1188 (45)	0.17
Taux de clivage	112/117 (96)	523/560 (93)	0.17
Taux de transfert	43/45 (95.6)	114 /125 (91.2)	0.51
Qualité embryonnaire	68	199	0.21
Type 1	9 (33.8)	33 (16.6)	
Type 2	36 (52.9)	81 (40.7)	
Type 3	23 (13.2)	85 (42.7)	
Type 4	0	0	
Nombre d'embryons transférés	1.51 ± 0.62	1.62 ± 0.75	0.40

Tableau 2 : Réponse en FIV

Il existe donc une différence significative pour la technique utilisée (nombre de tentative en FIV ou ICSI) : FIV 50 (79.4%) vs 111 (62.7%) $p=0.02$. Devant cette nouvelle donnée, nous avons étudié en sous-groupe la population témoin pour connaître si le choix de technique modifiait nos résultats (tableau 9 en Annexe). Nous retrouvons une différence significative en faveur de la technique ICSI.

Le groupe cas (endométriose) a recueilli moins d'ovocytes en moyenne : 7.22 ± 4.26 versus 9.12 ± 5.49 , $p=0.03$.

A noter qu'il n'existe pas de différence significative sur la qualité embryonnaire ou sur le nombre d'embryons transférés. Toutes les autres données sont non significatives.

IV. Résultats en termes de grossesse

	Groupe cas N=37 N (%)	Groupe Témoin N = 74 N(%)	P
Taux d'implantation	26 (38.2)	37 (18.6)	0.002*
Taux de grossesse par transfert	22 (51.2)	35 (30.7)	0.025*
Taux de grossesse par embryon	22 (32.4)	35 (17.6)	0.016*
Taux de grossesse par tentative	22 (34.9)	35 (19.8)	0.02*
Taux de grossesse par ponction	22 (43.1)	35 (23.3)	0.011*
Taux d'accouchement par transfert	19 (44.2)	27 (23.7)	0.018*
Taux d'accouchement par embryon	19 (27.9)	27 (13.6)	0.009*
Taux d'accouchement par tentative	19 (30.2)	27 (15.3)	0.015*
Taux d'accouchement par ponction	19 (37.3)	27 (18)	0.007*
Taux d'enfant par couple	18 (48.6)	28 (37.8)	0.311
Taux cumulé d'accouchement	20 (46.5)	30 (26.3)	0.021*
Taux de grossesse gémellaire	5 (26.3)	4 (14.8)	0.456
Taux de fausse couche	2 (9.1)	4 (11.4)	1
Taux de grossesse extra-utérine	0 (0)	2 (5.7)	0.52
Taux de grossesse biochimique	1 (4.5)	2 (5.7)	1

Tableau 3 : Résultats en termes de grossesse

Nous constatons donc de manière significative, que ce soit par ponction, transfert ou par embryon, un taux de grossesse et d'accouchement plus important dans le groupe endométriose.

Lorsqu'on s'intéresse plus particulièrement aux 1^{ères} tentatives, les mêmes résultats apparaissent.

De plus, lorsque les grossesses spontanées et celles obtenues par AMP sont calculées ensemble, le taux global de grossesse est de 56.8% dans le groupe cas (N=37) et 52.2% dans l'ensemble de la population orientée en AMP (N=46).

B. RESULTATS DANS LE GROUPE ENDOMETRIOSE TRAITEE PAR ENERGIE PLASMA

I. Caractéristiques de l'endométriose

Les caractéristiques des patientes traitées par énergie plasma sont détaillées dans le tableau 4 (annexe). Il s'agissait de femmes jeunes ($30.9 \text{ ans} \pm 4.4$), avec un BMI normal (23.3 ± 4.4) et un âge d'entrée dans la vie sexuelle commune à la population générale ($17.9 \text{ ans} \pm 2.51$), tout comme l'âge pubertaire ($12.53 \text{ ans} \pm 1.38$).

Dix-sept patientes (45.9%) présentaient un antécédent de chirurgie gynécologique avec 3 (8.1%) d'entre elles ayant bénéficié de 3 ou plus coéloscopies, 6 (16.2%) 2 coéloscopies et 8 (21.6%) une coéloscopie. La figure 3 représente les indications pour ces chirurgies précédentes.

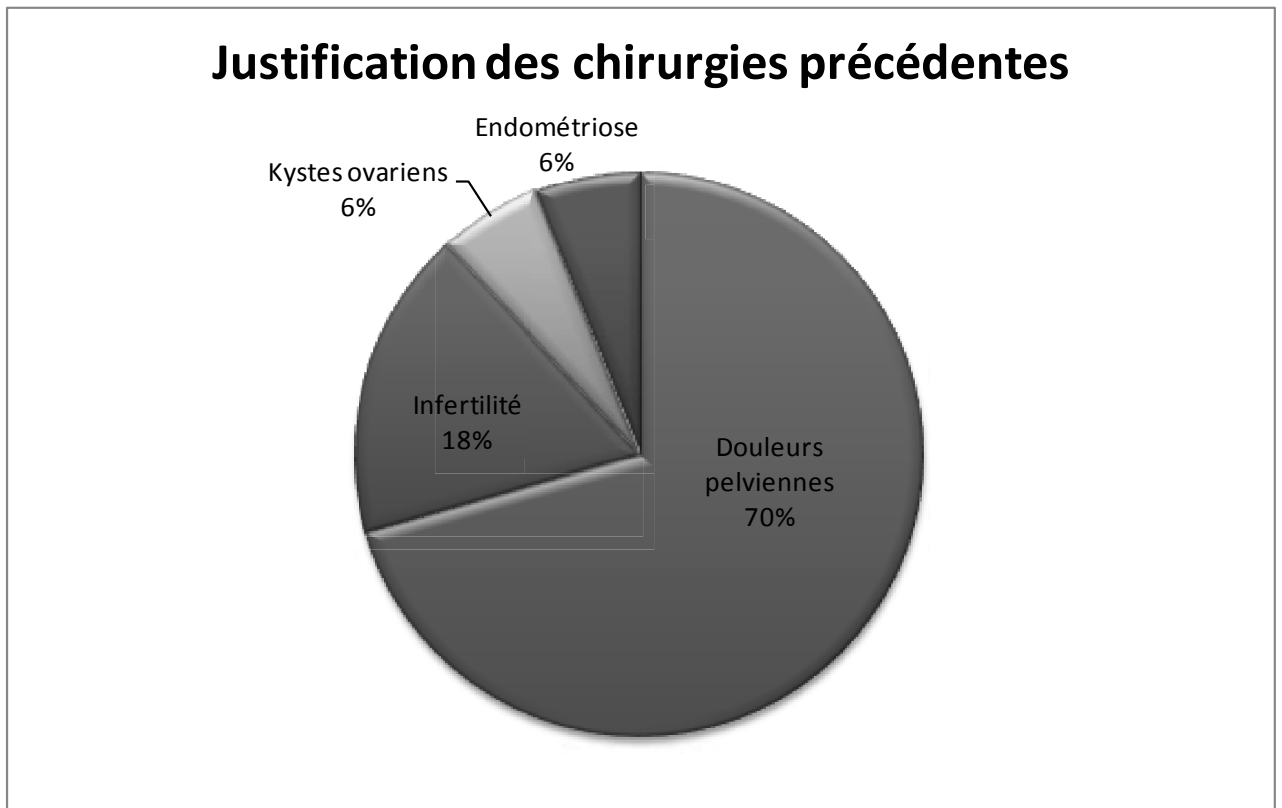


Figure 12 : Indication des chirurgies précédentes

Concernant les kystectomies, 9 (24.3%) concernaient l’ovaire droit et 8 (21.6%) l’ovaire gauche.

Ces patientes présentaient à 32.4 % un passé de douleur pelvienne chronique justifiant des interventions répétées. Très peu de cas d’endométriose familiale étaient retrouvés (16.2%).

Concernant les antécédents obstétricaux : 21 patientes (56.8%) étaient nulligestes, 30 nullipares (81.1%) et 4 (10.8%) fausses couches étaient survenues, ainsi que 7 (18.9%) grossesses extra-utérines. De plus chez ces patientes en âge de procréer : 31 (83.8%) présentaient un désir de grossesse préexistant à la chirurgie et 23 (62.2%) avaient été diagnostiquées comme « infertiles ».

A propos de la symptomatologie liée à l’endométriose, 100% des patientes présentent des dysménorrhées (EVA moyen à 7.75 ± 1.65) et 86.5% des dyspareunies (résultats détaillés dans le tableau 5). Au niveau digestif, les principaux symptômes mis en

évidence sont les douleurs défécatoires (59.5%) et les ballonnements (51.4%) avec un retentissement sur la qualité de vie évoquée via les questionnaires GIQLI (95.13 ± 20.19) pour une qualité de vie maximale à 144 et KESS (10.87 ± 7.42) pour un score de constipation maximum à 45.

Les symptômes associés aux dysménorrhées sont détaillés dans la figure 4.

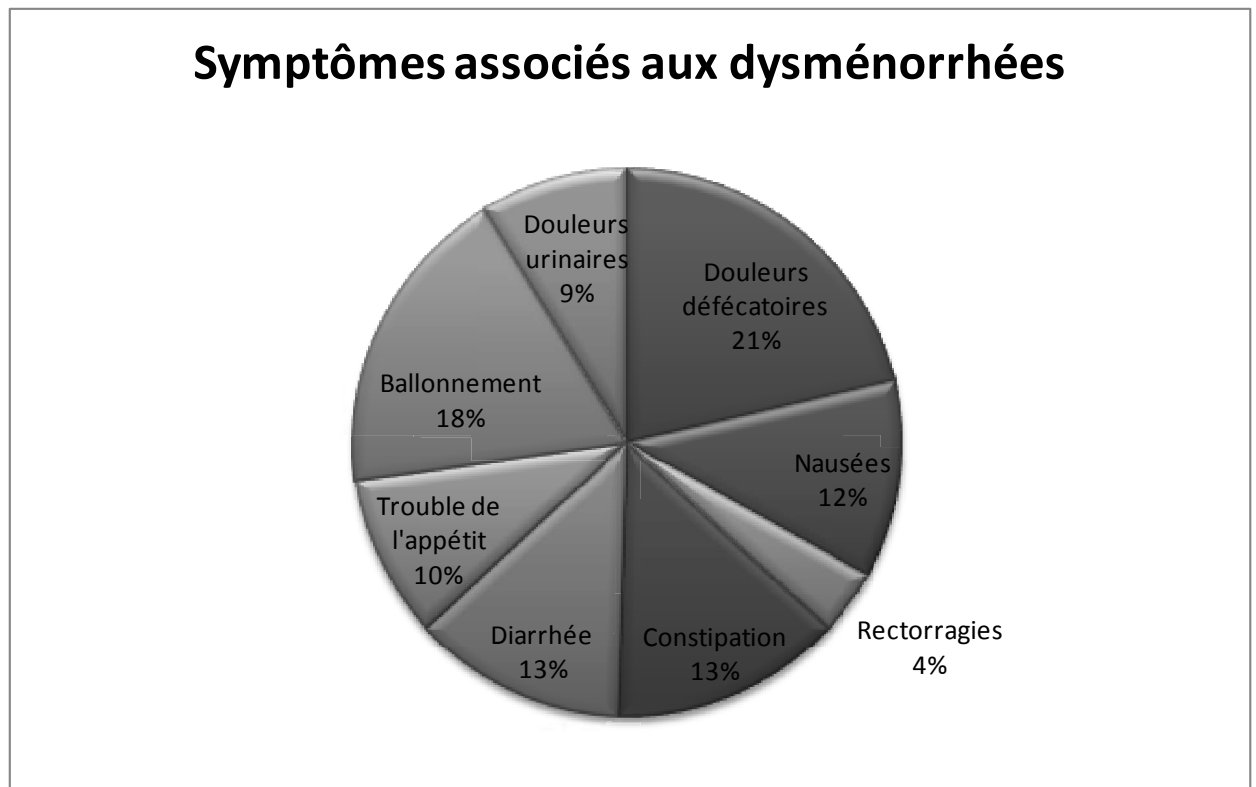


Figure 13 : Symptômes associés aux dysménorrhées

II. Données intra-opératoires

L'indication opératoire était posée sur le diagnostic effectué via l'IRM (100%), l'écho endorectale (18 soit 46.2%) et la palpation de nodules à l'examen clinique (22 soit 59.5%).

Seules 21 (56.8%) patientes étaient sous traitement freinateur (Analogue de la GnRH) avant la chirurgie. On note aussi que 100% des interventions ont été programmées en cœlioscopie avec seulement 2 (5.4%) converties en laparotomie, pour un temps moyen d'intervention de 144 ± 92 minutes.

Le score AFS présentait une moyenne élevée à 73 ± 41 (correspondant à un stade 4 d'endométriose). L'analyse des données collectées pendant l'intervention permet de montrer l'importance de l'atteinte digestive dans cette population, avec plus de la moitié des patientes opérées (19 soit 51.4%) ayant bénéficié d'un geste digestif associé. De plus, on note une atteinte de l'ovaire droit chez plus de 80% des patientes (il en est de même pour l'ovaire gauche). 22 (59.5%) patientes présentaient une adénomyose associée.

Nous retrouvons comme lésions associées des atteintes diffuses détaillées dans la figure suivante.

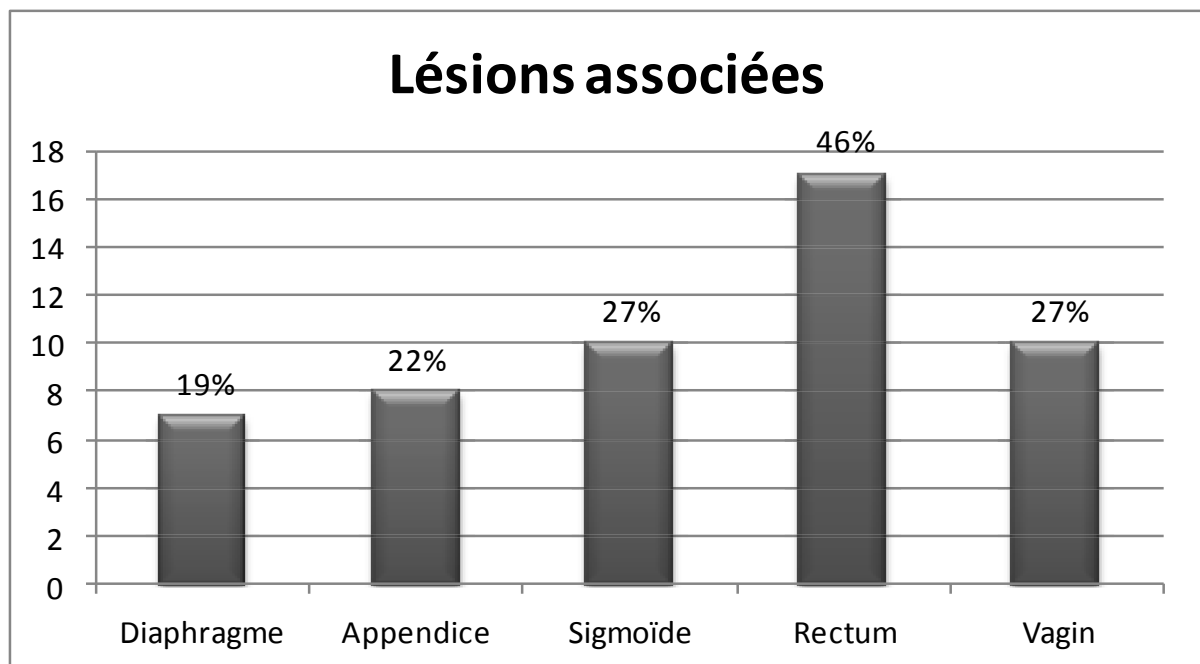


Figure 14 : Lésions associées

Trente (81.1%) endométriotomes ont pu être vaporisés à droite ainsi que 30 (81.1%) à gauche. 26 (70.3%) adhésiolyses ont été effectuées à droite et 32 (86.5%) à gauche. Une endométriose profonde était retrouvée sur les ligaments utéro sacrés gauche : 6 (16.2%) et droit : 5 (13.5), la charnière rectovaginale : 10 (27%) et sur l'ensemble de ces éléments chez 10 (27%) patientes. Bien évidemment, aucune hystérectomie n'avait été réalisée chez ces femmes jeunes dans le cadre de leur désir de grossesse.

Au niveau digestif : 19 patientes ont bénéficié d'un traitement dont les modalités sont détaillées dans la figure 13. Au niveau urinaire : seule 1 (2.7%) résection de vessie a été réalisée.

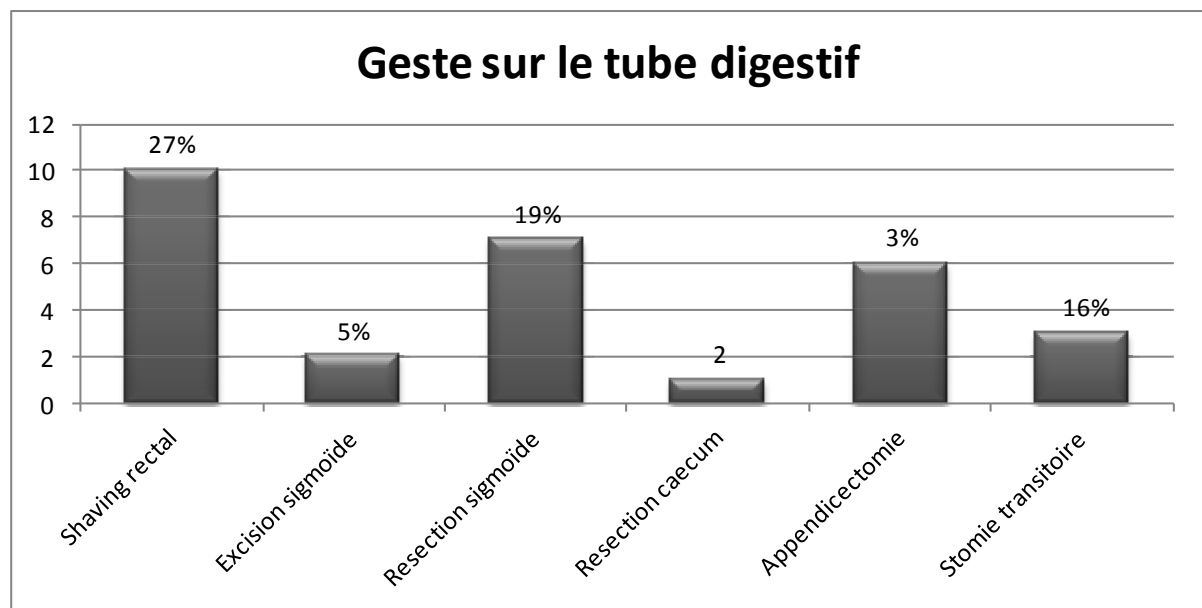


Figure 15 : Geste sur le tube digestif

Plus de 90% des patientes opérées (34 soit 91.9%) ont bénéficié d'un traitement médical post-opératoire afin d'éviter la récurrence.

En moyenne, la moitié des patientes (54.1%) était orientée d'emblée vers une prise en charge en FIV devant un bilan de réserve ovarienne altérée, et 43.2% des patientes étaient invitées à tenter de concevoir spontanément.

En postopératoire, nous avons étudié les résultats des taux d'AMH permettant une analyse de la fertilité spontanée possible de ces patientes désireuses d'une grossesse. Le taux d'AMH moyen était de :

- 2.77 ± 1.78 ng/ml en préopératoire
- 2.82 ± 2.00 ng/ml en post-opératoire ($p=0.93$).

On ne retrouve donc pas de différence significative entre les taux d'AMH pré et post opératoire.

III. Réponse en FIV (critères prédictifs de grossesse).

L'analyse en sous-groupe de ces patientes atteintes d'endométriose et traitées par énergie plasma a permis de mettre en évidence des critères prédictifs de grossesse.

	Grossesse N=19 (%)	Pas de grossesse N=18 (%)	P
Age	29.9 ± 3.4	31.9 ± 5.1	0.17
Groupe d'âge			0.32
<25	3 (16)	2 (11)	
25-29	12 (63)	8 (44)	
30-38	4 (21)	5 (28)	
>=38	0 (0)	3 (17)	
Tabac	5 (26)	2 (11)	0.40
Taille kyste			
<= 30mm	6 (32)	3 (17)	0.64
30-49mm	4 (21)	4 (22)	
40-49mm	4 (21)	2 (11)	
50-59mm	2 (10)	4 (22)	
>= 60mm	3 (16)	5 (28)	
Kyste			
Unilatéral	6 (32)	8 (44)	0.51
Bilatéral	13 (68)	10 (56)	
AMH preop	3.6 ± 1.9	1.9 ± 1.1	0.02*
AMH sous-groupe			0.17
<=2 ng/ml	2 (18)	6 (55)	
2-4 ng/ml	5 (46)	4 (36)	
>= 4ng/ml	4 (36)	1 (9)	
Temps opératoire (en minutes)	139 ± 96	149 ± 90	0.76
EVA dysménorrhée			
AMH avant FIV	7.6 ± 2.1	8 ± 1.1	0.46
	2.7 ± 1.6	2.5 ± 1.4	0.60

Tableau 4 : Critères prédictifs de succès en fonction de la grossesse

La seule donnée mise significativement en évidence est donc l'AMH préopératoire. En effet, dans le groupe grossesse on retrouve une AMH de base à 3.6 ± 1.9 ng/ml versus

1.9 ± 1.2 dans le groupe sans grossesse obtenue ($p = 0.02$). Les autres données ne sont pas significatives, avec une légère tendance à la significativité pour l'âge ($p = 0.17$) à 29.9 ± 3.4 versus 31.9 ± 5.1 pour le groupe sans grossesse.

IV. Suivi à 1 an.

L'analyse à 1 an de suivi des patientes a permis de mettre en évidence les données suivantes. Vingt-deux patientes (68.75%) avaient repris des menstruations dont 21 (65.5%) présentaient des dysménorrhées persistantes (EVA moyenne à 5.76 ± 2.43). Pour les 10 patientes restantes : 7 (21.9%) étaient en cours de grossesse, 2 (6.25%) sous traitement hormonal et 1 (3.1%) était en aménorrhée du post partum.

L'évolution des dysménorrhées en post opératoire est détaillée dans la figure 14.

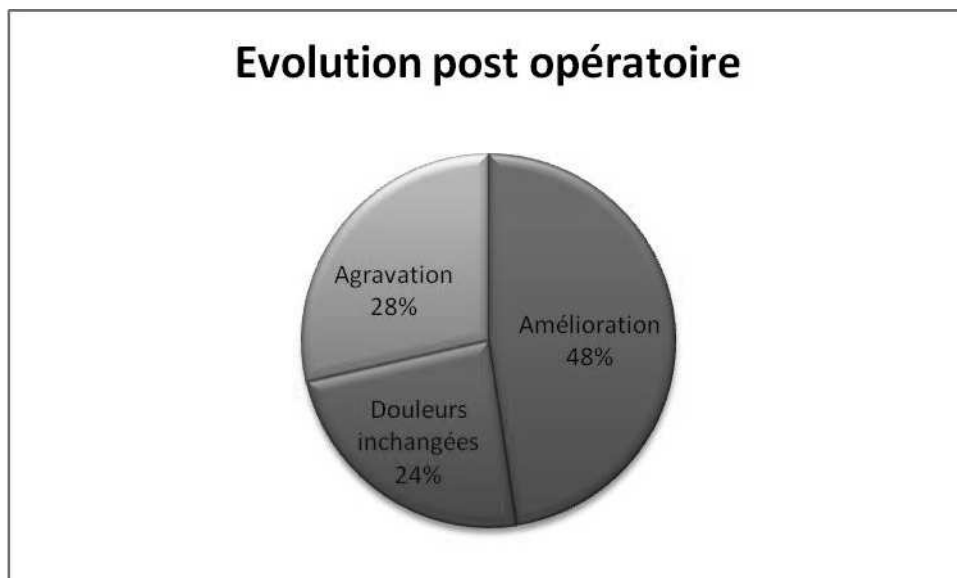


Figure 16 : Evolution dysménorrhées à 1 an

On note la disparité dans l'évolution avec 1 femme sur 2 présentant une amélioration de la symptomatologie.

C. PATIENTES AVEC REFUS DE PRISE EN CHARGE EN FIV

Neuf patientes ayant consulté pour désir de grossesse après intervention à l'énergie plasma sur les ovaires, ont été récusées pour la prise en charge en fécondation in vitro.

Ces patientes avaient un âge moyen de 37.22 ± 3.35 , un BMI moyen de 25.6 ± 5.9 , et 4 (44.4%) étaient fumeuses. Une seule (11.1%) présentait un antécédent familial d'endométriose et 4 (44.4%) avaient déjà été opérées (3 coelioscopies et 1 laparotomie) sur une indication de douleurs pelviennes (2 patientes) et de présence de kyste (2 patientes).

Elles étaient toutes nullipares et présentaient toutes des dyspareunies (9 patientes), avec une EVA moyenne à 8.67 ± 1.44 . En termes de symptomatologie associée, on note : 2 (22.2%) douleurs à la défécation, 4 (44.4%) nausées, 1 (11.1%) rectorragies, 6 (66.7%) constipation, 2 (22.2%) diarrhées, 1 (11.1%) trouble de l'appétit, 6 (66.7%) ballonnements, 2 (22.2%) trouble urinaires et 7 (77.8%) dyspareunies. Les questionnaires KESS et GIQLI étaient respectivement de 9.33 ± 3.83 et 96 ± 13.77 . Au niveau urinaire : 2 (22.2%) patientes présentaient des symptômes.

L'intervention était d'une durée moyenne de 210 ± 124 minutes avec une mise en évidence de 5 (55.6%) adénomyoses, 7 (77.8%) atteintes rectales, 3 (33.3%) atteintes du septum recto vaginal, 2 (22.2%) atteinte des ligaments utéro sacrés gauche, 2 (22.2%) droites et 3 (33.3%) patientes présentant une atteinte globale. Les gestes digestifs avaient comporté 4 (44.4%) shaving, 1 (11.1%) appendicectomie, 1 (11.1%) ureterolyse gauche et 2 (22.2%) résections colo rectale.

Lors de l'analyse de ces résultats, nous avons réalisé une comparaison des caractéristiques de ces patientes non prises en charge avec celles ayant pu bénéficier d'une FIV. Les résultats sont présentés dans le tableau suivant.

	Prise en charge N=37 (%)	Pas de prise en charge N=9(%)	P
Age	30.86 ± 4.35	37.22 ± 3.35	0.0002*
Groupe d'âge			0.04*
<25	5 (14)	0 (0)	
25-29	12 (32)	0 (0)	
30-38	17 (46)	6 (67)	
>=38	3 (8)	3 (33)	
Tabac			0.14
Oui	7 (20)	4 (44)	
Non	28 (80)	5 (56)	
Taille kyste			0.48
<= 30mm	9 (24)	2 (22)	
30-49mm	8 (22)	4 (45)	
40-49mm	6 (16)	2 (22)	
50-59mm	6 (16)	1 (11)	
>= 60mm	8 (22)	0 (0)	
Kyste			0.46
Unilatéral	14 (74)	5 (26)	
Bilatéral	23 (85)	4 (15)	
AMH preop	2.2 ± 1.78	0.64 ± 0.55	0.008*
AMH sous-groupe			0.07
<=2 ng/ml	8 (36)	5 (100)	
2-4 ng/ml	9 (41)	0 (0)	
>= 4ng/ml	5 (23)	0 (0)	
Temps opératoire (en minutes)	144 ± 92	210 ± 124	0.08
EVA dysménorrhée	7.75 ± 1.64	8.67 ± 1.44	0.14

Tableau 5 : Critères prédictifs pris en charge versus pas de prise en charge

On note donc une différence significative pour l'âge ($p=0.0002$) : plus la prise en charge est précoce plus les chances de grossesse augmentent. Ainsi qu'une différence pour les taux d'AMH préopératoires ($p = 0.008$) : plus le taux d'AMH en préopératoire est élevé plus les chances de grossesse sont importantes.

Malgré le refus de prise en charge en fécondation in vitro, 3 (33.3%) patientes ont pu concevoir spontanément, 1 (11.1%) a accouché suite à un don d'ovocyte à l'étranger (âge de la femme supérieur à 43 ans) et 1 couple a adopté un enfant.

DISCUSSION

Notre étude rapporte la première série de patientes prises en charge en assistance médicale à la procréation après une ablation d'endométriome en utilisant l'énergie plasma.

Le résultat principal concernant le taux de grossesse semble très encourageant (34.9% par tentative), et est supérieur à celui de nos patientes « témoin » (19.8% par tentative) présentant des caractéristiques comparables sur l'âge, l'AMH, et la technique d'AMP utilisée. Ces résultats en terme de taux de grossesse semblent identiques, voire supérieurs à ceux rapportés dans la littérature concernant l'endométriose, que ce soit dans le cadre d'une AMP en 1^{ère} intention (30) ou après kystectomie (98).

Dans le cadre de la prise en charge de ces patientes atteintes d'endométriose sévère et présentant un désir de grossesse immédiat ou ultérieur, il n'existe pas de consensus : à savoir FIV d'emblée ou chirurgie première, et dans ce cas quel type de chirurgie ? La kystectomie ovarienne, le drainage de l'endométriome, le drainage et la coagulation des parois du kyste ou la vaporisation ont été proposés (99,100). Les recommandations actuelles privilégient la kystectomie ovarienne avec un plus faible taux de récurrence et une meilleure amélioration des symptômes (101). Cependant, chez les patientes orientées en AMP, les avantages de la kystectomie semblent limités : YAZBECK *et al.*, (102) ont démontré une diminution du nombre de follicules recrutés (9.1 ± 3.8 contre 10.6 ± 4.2 , $p = 0.001$), de follicules matures, d'ovocytes ponctionnés et de taux de fécondation (48.9 ± 34.9 contre $61.8 \pm 32.1\%$, $p = 0.02$) avec une réponse plus difficile à obtenir (nécessité de plus fortes doses de FSH injectées).

Le but de l'étude étant d'évaluer la réponse en fécondation in vitro des patientes présentant des endométriomes traités par énergie plasma, il est intéressant de les comparer à la littérature afin d'évaluer si nos résultats peuvent faire avancer les modalités de prise en charge de ces patientes.

Concernant les résultats des tentatives de FIV en 1^{ère} intention (avant toute chirurgie) chez des patientes présentant des endométriomes ovariens, il a déjà été démontré que ces endométriomes, non opérés, n'affectaient pas les taux de grossesse et

d'accouchement obtenus (103,104). Cependant en termes de nombre d'ovocytes retrouvés et d'embryons, une revue de la littérature (105), montre un nombre plus faible comparé à des groupes contrôles sans endométrïomes. Si l'on compare notre étude à un travail similaire effectué sur les résultats en FIV des patientes présentant des endométrïomes bilatéraux non opérés (106), on constate : un nombre d'ovocytes récupérés de 7.2 (pour nos cas) versus 7.1, un taux de grossesse par embryon de 32.4% versus 39%, et un taux de d'accouchement par embryon de 27.9% versus 29%. Ces derniers résultats tentent à montrer que l'ablation par énergie plasma ne semble pas altérer la réponse ovarienne, avec des résultats qui semblent se calquer sur ceux des endométrïomes non opérés.

Enfin, intéressons-nous aux résultats en FIV après kystectomie. En effet, ce sont les résultats des études sur ce sujet qui amènent à se poser la question de l'intérêt de la chirurgie avant prise en charge en AMP. De nombreuses études ont mis en évidence une diminution de la réserve ovarienne en post opératoire notamment sur le taux d'AMH (107), avec une récupération partielle à 3 mois. Concernant la réponse en FIV, il est plus difficile de stimuler les ovaires. Ceux-ci nécessitant des doses de FSH plus importantes pour moins d'ovocytes récoltés (108), en comparaison avec des FIV d'indication tubaire. Le nombre d'embryons semble, de même, diminué mais les taux de grossesse, de fausses couches et de grossesse multiples ne sont pas statistiquement différents (108). Dans une revue de la littérature depuis 2000, les taux d'implantation varient jusqu'à 32.1% (109) et les taux de grossesse jusqu'à 47% (110), mais dans la majorité des études ces derniers sont estimés inférieur à 40% (111–113). Nos résultats avec des taux de grossesse par transfert supérieur à 50% semblent équivalents voire supérieurs, suggérant que l'alternative de l'utilisation de l'énergie plasma reste une piste valable à étudier.

Par ailleurs, les conséquences de la diminution de réserve ovarienne chez ces patientes semblent d'autant plus importantes qu'elles sont post-opératoires. En effet, Roustan *et al.* (114), ont étudié en 2015 les résultats en FIV des patientes présentant une diminution de la réserve ovarienne post kystectomie, versus des diminutions idiopathiques (appariées sur l'AMH). Ils retrouvent des taux de grossesse et d'accouchement d'enfant vivant statistiquement plus faibles dans le groupe post kystectomie.

Notre étude ne se limitait pas à la comparaison cas témoins, nous avons tenté de mettre en évidence des facteurs pronostiques de chances de grossesse après intervention

utilisant l'énergie plasma. Le seul critère prédictif retrouvé est celui de l'AMH préopératoire, avec pour le groupe grossesse $3.6 \text{ ng/ml} \pm 1.9$ versus 1.9 ± 1.1 , $p = 0.02$. Nous n'avons pas pu mettre en évidence d'autres critères prédictifs de succès probablement à cause de la petite taille de l'échantillon. En effet, il s'agissait d'une étude en sous-groupe sur 37 patients et nous manquions de puissance. Nous pouvons tout de même noter une tendance négative pour l'âge ($29,9 \pm 3.4$ versus 31.9 ± 5.1 dans le groupe sans grossesse, $p = 0.17$). Ces critères sont cohérents avec la littérature concernant les critères prédictifs de grossesse en AMP : âge, AMH, BMI, tabagisme (115–117). Enfin, il nous a semblé important d'étudier les patientes ayant un désir de grossesse mais pour lesquelles la prise en charge en AMP avait été refusée devant un bilan de réserve ovarien très altéré ou un âge féminin supérieur à 43 ans. Dans cette population, nous retrouvons des critères prédictifs de refus de prise en charge qui abondent dans le sens de l'analyse précédemment discutée et de la littérature. Il s'agit d'un âge plus élevé (37.2 ± 3.4 vs 30.9 ± 4.4 , $p = 0.0002$), et une AMH pré opératoire plus basse ($0.64 \text{ ng/ml} \pm 0.55$ versus 2.2 ± 1.78 , $p = 0.008$).

La force de cette étude est liée au caractère comparatif avec une population de référence prise en charge en AMP appariée sur l'âge, l'AMH, et le type de tentative. Son caractère monocentrique permet une homogénéité des techniques chirurgicales avec une maîtrise de l'outil PLASMA Jet®. De plus, elle nous permet d'étudier plus particulièrement les conséquences de l'utilisation de l'énergie plasma sur les ovaires en limitant les facteurs confondants grâce à l'appariement. Enfin, ces résultats significativement supérieurs dans le groupe plasma sont en accord avec nos précédents travaux mettant en évidence une préservation du parenchyme ovarien avec cette technique (95,97).

Le caractère rétrospectif de cette étude est limité par le recrutement des patientes « cas » au sein de la cohorte prospective CIRENDO. Les données concernant les caractéristiques de l'endométriose étaient riches et ont permis d'explorer de nombreuses pistes de facteurs prédictifs de succès. Cependant, elles sont moins précises concernant le délai d'infertilité préexistant à la chirurgie, qu'il aurait été intéressant d'étudier comme facteur prédictif. Il en est de même pour la durée du blocage ovarien avant AMP, dont il a été décrit dans la littérature une meilleure efficacité en terme de taux de grossesse, s'il est

prolongé (Protocole Ultra Long avec 80% de taux de grossesse versus 53.85% pour un protocole classique) (118). Nous ne disposons pas de l'ensemble de ces données.

La faiblesse de l'étude pourrait résider en la petite taille de l'échantillon. En effet, malgré les 272 patientes traitées dans notre centre par énergie plasma, seules 46 ont été référées pour prise en charge en AMP au CHU de ROUEN, soit seulement 17%. Cela s'explique entre autres par le recrutement très divers du centre de chirurgie qui opère des patientes venant de régions éloignées, qui auront une prise en charge en AMP secondaire plus près de leur domicile. Cependant, malgré la petite taille de l'échantillon, nous mettons en évidence des différences significatives.

Par ailleurs, la question se pose de la nécessité de la prise en charge chirurgicale et en AMP de ces patientes. L'indication d'une chirurgie semblait indispensable chez nos patientes « cas » devant une atteinte endométriosique sévère : nous l'avons démontré via les retentissements sur la qualité de vie, récoltés dans la cohorte CIRENDO (100% de dysménorrhées, 86.5% de dyspareunie ainsi que des scores de KESS et GIQLI élevés). La sévérité de cette atteinte justifie également tout à fait ce recours à l'AMP. Notre population de cas est composée d'endométriose de stade 4 (liée à notre recrutement d'endométriose digestive) : score AFSr moyen à 73 ± 41 . Il existe donc une altération plus importante de la fertilité et des chances de grossesse spontanée faibles. De plus, seules la moitié des patientes ont été prises en charges immédiatement en postopératoire, 43.2% ont tenté pendant 6 à 9 mois d'obtenir une grossesse spontanément. Ce délai de tentative de conception spontanée s'inscrit dans une stratégie de prise en charge globale dans notre centre. Bourdel *et al.* (119), ont démontré qu'après chirurgie pour endométriomes les chances de grossesse spontanées chutent après un délai de 12 mois maximum (81% de grossesses dans les 12 mois post-opératoires) et avec un délai moyen de 6 ± 4 mois.

Il est licite de se demander si des biais dans le choix des cas et des témoins ont pu modifier ces résultats. Ceux de nos témoins (23.3% de grossesse par ponction) semblent concordants avec les chiffres des taux de grossesse en France en AMP et les résultats moyens de notre centre (6) (taux de grossesse moyen par ponction à 20% en 2012). Nous pouvons donc dire que les résultats statistiquement significatifs concernant nos patientes « cas » ne sont pas liés à de mauvais résultats dans le groupe contrôle. Par ailleurs, comme nous en avons discuté plus haut, la sélection des « cas » ne semble pas être biaisée par une prise en charge en fécondation in vitro trop précoce ou chez des patientes « peu atteintes ».

De plus, cette population présente des caractéristiques évoquant des difficultés à concevoir : 24.3% et 21.6% avaient déjà subi des kystectomies sur chaque ovaire, 18.9% avaient eu des grossesses extra-utérine, 81% étaient nullipares, 84% présentait des nodules profonds d'endométriose avec une infiltration du colon dans 46% des cas et du sigmoïde dans 27% des cas. Dans un article issu de notre série de patientes (CIRENDO), il était retrouvé 64.7% de grossesse spontanée en postopératoire (97) ce qui nous permet de dire que ces patientes ne sont pas des cas sélectionnés avec de fortes chances de grossesse.

Des travaux récents concernant l'AMH pourraient soulever un biais. En effet, l'évaluation de l'AMH avant FIV s'effectuait pour la moitié des patientes (celles ayant été adressées immédiatement en AMP en post opératoire sans délai de conception spontanée) sous traitement par analogue de la GnRH. Une étude démontre (120) que les dosages de l'AMH pouvaient être faussement abaissés lors de traitements freinateurs de l'axe hypothalamo hypophysaire. Les témoins ayant été appariés sur l'AMH, il se peut que l'appariement de cette moitié de témoins soit fait sur des résultats d'AMH plus faibles qu'en réalité, ce qui pourrait expliquer un taux de grossesse diminué dans ce groupe.

Enfin, notre étude a mis en évidence une différence significative concernant les techniques utilisées dans les 2 groupes. Nous avons constaté plus d'ICSI réalisées dans le groupe « témoin » alors que les techniques avaient été précédemment appariées. Cette différence est à relier à la différence du nombre de tentatives réalisées par couple (1.70 ± 0.91 versus 2.38 ± 1.29 , $p = 0.005$). En effet, les patientes avec endométriose présentent moins de tentatives d'AMP : celle-ci est en partie liée à un meilleur taux de grossesse mais aussi à un abandon plus précoce des tentatives. C'est pourquoi malgré un appariement du type de tentative, nous retrouvons plus d'ICSI dans le groupe « témoin » (37.3% vs 20.6%, $p=0.02$), secondaire à un changement de technique en cours de suivi (échec de FIV ou insuffisance ovarienne). Nous retrouvons des différences significatives en termes de grossesse en faveur du groupe ICSI : nos résultats ne sont donc pas sous-estimés par l'excès d'ICSI dans notre groupe témoin.

Ces résultats semblent donc bien valides et présentent des nouvelles perspectives concernant le bénéfice de l'utilisation de l'énergie plasma sur les ovaires.

Notre opinion est que la prise en charge chirurgicale de l'endométriose est une bonne option pour les patientes hypofertiles présentant une endométriose sévère et un désir

de grossesse. En effet, nos taux de grossesse apparaissent au minimum aussi bons que ceux retrouvés après AMP en première intention (121).

Nous avons donc vu que ces résultats semblent cohérents avec la littérature actuelle et qu'ils permettent d'envisager une alternative à la kystectomie. Maintenant comment expliquer ces résultats significativement supérieurs comparés à notre groupe témoin ?

La première hypothèse est celle d'un management différent de ces patientes ayant favorisé les bons résultats. Dans notre étude, nous avons mis en évidence une absence de différence significative dans les protocoles utilisés (protocole long : 143 (80.8) vs 48 (76.2) $p = 0.47$) et il n'existe pas non plus de différence dans le nombre d'embryons transférés (1.51 ± 0.62 vs 1.62 ± 0.75 , $p = 0.40$). De plus, la sélection des témoins dans la même temporalité que les cas (2008-2014), assure l'absence de différence dans les techniques de prise en charge dans notre centre.

La deuxième hypothèse s'intéresse donc plus particulièrement à l'action de l'énergie plasma. Dans certains articles, l'utilisation du plasma a déjà permis d'observer les conséquences moins délétères de celui-ci sur le parenchyme ovarien comparé à la kystectomie (95,122). En effet, par ces caractéristiques de 4^{ème} état de la matière, il existe très peu de diffusion de la chaleur du laser et donc une action très localisée de ce faisceau, permettant une conservation du parenchyme sain.

Actuellement aucune théorie physiopathologique ne permet d'expliquer ces résultats après utilisation de l'énergie plasma. Dans l'ovaire, la sécrétion d'AMH est négligeable dans les follicules primordiaux, faible dans les cellules de la granulosa des follicules primaires mais importante dans les cellules de la granulosa des follicules secondaire, pré-antraux et des petits follicules antraux inférieurs à 4mm de diamètre (123). Enfin, cette sécrétion diminue avec l'accroissement de la taille du follicule (124).

L'hypothèse est que l'énergie plasma ne fait pas que séparer des tissus atteints des tissus sains et diminuer les phénomènes inflammatoires, mais aussi promeut le développement de follicules primordiaux, primaires et secondaires. Celle-ci permettrait d'expliquer pourquoi certaines études constatent une augmentation de l'AMH progressive en post opératoire (95), permettant de meilleurs résultats en FIV comparé à ceux des témoins avec le même taux d'AMH non atteints d'endométriose. Elle permettrait

d'expliquer aussi les bons taux de grossesses spontanées (40% chez les femmes avec désir de grossesse) en post opératoire des patientes présentant une endométriose sévère (97).

CONCLUSION

Cette étude représente une étape dans notre démarche clinique d'évaluation de l'utilisation de l'énergie plasma dans le cadre du traitement des endométrioses. Celle-ci ayant pour but d'établir une meilleure prise en charge des patientes endométriosiques présentant un désir de grossesse. En effet, le débat reste entier sur l'indication de la chirurgie avant la prise en charge en FIV (avec le risque de détérioration de la réserve ovarienne et de diminution des chances de grossesse de la patiente) ou la FIV en 1ere intention avec un risque d'accroître les symptômes et d'induire des complications et des troubles fonctionnels conduisant ultérieurement à la nécessité d'une chirurgie plus agressive (121).

Notre étude donne des résultats très encourageants pour ces patientes et suggère qu'une chirurgie complète comportant une ablation des endométrioses à l'énergie plasma, pourrait offrir de bons résultats en terme de fertilité postopératoire. Cependant, il semble intéressant d'adapter ces pratiques à chaque patiente, en créant une chirurgie « sur mesure » adaptée à l'âge, au désir de grossesse et au bilan hormonal initial (qu'il semble indispensable de réaliser). En effet, nous avons démontré l'importance de l'évaluation de l'AMH pré opératoire pour prédire les chances de grossesse de ces patientes. Il paraît donc licite de réviser les indications opératoires d'une patiente en fonction de son AMH, voire de proposer une préservation de la fertilité préopératoire dans le cas où une chirurgie semble inévitable.

Ce travail est une étape dans l'évaluation des effets d'une chirurgie ovarienne par énergie plasma. Afin d'établir des recommandations claires de prise en charge, il serait souhaitable d'effectuer une étude prospective randomisée entre énergie plasma et kystectomie, et d'étudier les données d'efficacité sur la symptomatologie fonctionnelle ainsi que sur la fertilité ultérieure.

ANNEXES

Caractéristiques de la population	N=37 (%)
Age	30.9 ± 4.4
BMI (kg/m ²)	23.3 ± 4.4
Tabagisme	7 (18.9)
Age des premières règles	12.5 ± 1.4
Age du premier rapport sexuel	17.91 ± 2.51
Antécédents familiaux d'endométriose	6 (16.2)
Antécédents de chirurgie gynécologique	17 (45.9)
Laparotomies	2 (5.4)
Nombre de laparoscopies antérieures	
1	8 (21.6)
2	6 (16.2)
>3	3 (8.1)
Cause des chirurgies précédentes	
Douleurs pelviennes	12 (32.4)
Infertilité	3 (8.1)
Kystes	1 (2.7)
Endométriose	1 (2.7)
Kystectomie	
Ovaire droit	9 (24.3)
Ovaire gauche	8 (21.6)
Ovariectomie droite	1 (2.7)
Adhésiolyse	4 (10.8)
Salpingectomie unilatérale	3 (8.1)
Prise en charge psychologique	14 (37.8)
Patientes supposées infertiles	23 (62.2)
Antécédents obstétricaux	
Nulligeste	21 (56.8)
Nullipare	30 (81.1)
Fausse couche	4 (10.8)
Grossesse extra-utérine	7 (18.9)
Désir de grossesse avant la chirurgie	31 (83.8)
Prises précédentes de contraception	29 (78.8)

Tableau 6 : Caractéristiques générales de la population

Symptômes liés à l'endométriose	N=37 (%)
Dysménorrhées	37 (100)
Dysménorrhées primaires	18 (48.6)
Biberoglou & Behrman dysmenorrhea score	1.9 ± 0.7
Intensité	7.8 ± 1.7
Symptômes associés	
Douleurs à la défécation	22 (59.5)
Nausées	12 (32.5)
Rectorragies	4 (10.8)
Constipation	14 (37.8)
Diarrhée	13 (35.1)
Troubles de l'appétit	10 (27.0)
Ballonnements	19 (51.4)
Douleurs urinaires	9 (24.3)
Patientes ayant déjà eu des rapports sexuels	37 (100)
Dyspareunies profondes	32 (86.5)
Biberoglou & Behrman deep dyspareunia score	1.8 ± 0.9
Intensité	4.7 ± 2.5
Evaluation de la fonction digestive	
KESS1 constipation score (valeur totale)	10.9 ± 7.4
Utilisation de laxatif (KESS item 2)	10 (27.2)
GIQLI2 score (total value)	95.1 ± 20.2
Embarrassed by bowel frequency (GIQLI item 7)	10 (27.2)

Tableau 7 : Symptômes liés à l'endométriose

¹Knowles-Eccersley-Scott-Symptom Questionnaire; ²Gastrointestinal Quality of Life Index.

Données intra-opératoires	N= 37 (%)
Plus large diamètre du disque enlevé (mm)	
Moyenne (écart type)	23.33 (15.42)
Médiane (min; max)	25 (5;50)
Hauteur du nodule rectal (mm)	
Moyenne (écart type)	23.08 (14.80)
Médiane (min; max)	20 (5;50)
Taille du nodule rectal	
<1 cm	1 (2.7)
1-2.9 cm	5 (13.5)
>=3 cm	9 (24.3)
Examen préopératoire	
Endométriose profonde clinique	22 (59.5)
IRM	37 (100)
Echographie endorectale	18 (46.2)
Echographie rénale	0
Dosage du CA125	0
Cystoscopie	5 (13.5)
Analogues de la GnRH + add back thérapie préopératoire	21 (56.8)
Temps opératoire (min)	144 +/-92
Type de chirurgie	
Laparotomie	0
Laparoscopie	35 (94.6)
Chirurgie robotique	0
Laparoscopie convertie en laparotomie	2 (5.4)
Score AFSr	73 +/-41
Oblitération complète du cul de sac de Douglas	16 (43.2)
Lésions associées	
Diaphragme	7 (18.9)
Intestin	0
Appendice	8 (21.6)
Caecum	0
Colon transverse	0
Sigmoïde	10 (27)
Rectum	17 (45.9)
Vessie	0
Vagin	10 (27)
Traitements des endométrioses	
Droit	30 (81.1)
Gauche	30 (81.1)

Données intra-opératoires	N= 37 (%)
Adhésiolyse	
Annexe droite	26 (70.3)
Annexe gauche	32 (86.5)
Nodules profonds	
Ligament utéro sacré gauche (USL)	6 (16.2)
Ligament utéro sacré droit	5 (13.5)
Septum recto vaginal	10 (27)
USL gauche, USL droit et septum recto vaginal	10 (27)
Gestes digestifs	19 (51.4)
Shaving rectal (quand plus d'un nodule rectal)	10 (27)
Excision du sigmoïde	2 (5.4)
Résection du sigmoïde	7 (18.9)
Excision du colon transverse	0
Résection du caecum	1 (2.7)
Appendicectomie	6 (16.2)
Résection de l'intestin grêle	0
Stomie transitoire	3 (8.1)
Gestes urinaires	1 (2.7)
Résection de la vessie	1 (2.7)
Ureterolyse nécessitant la pose de sonde JJ	0
Résection uretère et cystostomie	0
Traitement des implants péritonéaux	
Complet	0
Incomplet	32 (86.5)
Traitement médical post-opératoire	34 (91.9)
Conseils du chirurgien concernant le désir de grossesse	
Grossesse spontanée si bilan de réserve normal en post opératoire	16 (43.2)
Stimulation de l'ovulation	1 (2.7)
Insémination intra-utérine	0
FIV d'emblée	20 (54.1)
Don d'ovocyte	0
Patientes sans désir de grossesse	0

Tableau 8 : Données intra-opératoires

	Groupe FIV Moyenne ± écart type ou N (%)	Groupe ICSI Moyenne ± écart type ou N(%)	P
Protocole de traitement			0.11
Antagoniste	16	16	
Protocole Long	95	50	
Durée stimulation	11.3 ± 1.4	11.5 ± 1.3	0.31
Taux d'E2	1921 ± 855	1695 ± 914	0.11
Epaisseur endomètre (mm)	11.3 ± 3	11.9 ± 2.7	0.15
Quantité FSH utilisée	2200 ± 865	2471 ± 972	0.07
Nombre de follicules > 15mm	6.6 ± 3.8	6.1 ± 3.4	0.39
Nombre d'ovocytes recueillis	9.26 ± 5.3	8.87 ± 5.86	0.69
Nombre d'ovocytes matures	8.56 ± 5.02	7.09 ± 5.31	0.10
Taux d'abandon	25 (37.9)	38 (34.2)	0.63
Taux de fécondation	379/805 (41.1)	181/383 (47.3)	1
Taux d'implantation	22/125 (17.1)	18/70 (25.7)	0.19
Taux de grossesse par transfert	17 (23.3)	18 (43.9)	0.03*
Taux de grossesse par embryon	17 (13.2)	18 (25.7)	0.08
Taux de grossesse par tentative	17 (11.3)	18 (27.3)	0.08
Taux de grossesse par ponction	17 (17.7)	18 (33.3)	0.04*
Taux d'accouchement par transfert	11 (15.1)	16 (39)	0.005*
Taux d'accouchement par embryon	11 (8.5)	16 (22.8)	0.008*
Taux d'accouchement par tentative	11 (9.9)	16 (24.2)	0.02*
Taux d'accouchement par ponction	11 (11.5)	16 (29.6)	0.007*

Tableau 9 : Comparaison FIV/ICSI dans le groupe témoin

BIBLIOGRAPHIE

1. Giudice LC. CLINICAL PRACTICE. N Engl J Med. 24 juin 2010;362(25):2389-98.
2. Kjerulff KH, Erickson BA, Langenberg PW. Chronic gynecological conditions reported by US women: findings from the National Health Interview Survey, 1984 to 1992. Am J Public Health. févr 1996;86(2):195-9.
3. Ballester M, Oppenheimer A, d'Argent EM, Touboul C, Antoine J-M, Coutant C, et al. Nomogram to predict pregnancy rate after ICSI-IVF cycle in patients with endometriosis. Hum Reprod. 2 janv 2012;27(2):451-6.
4. Eskenazi B, Warner ML. Epidemiology of endometriosis. Obstet Gynecol Clin North Am. juin 1997;24(2):235-58.
5. Kyama MC, D'Hooghe TM, Debrock S, Machoki J, Chai DC, Mwenda JM. The prevalence of endometriosis among African-American and African-indigenous women. Gynecol Obstet Invest. 2004;57(1):40-2.
6. Buck Louis GM, Hediger ML, Peterson CM, Croughan M, Sundaram R, Stanford J, et al. Incidence of endometriosis by study population and diagnostic method: the ENDO Study. Fertil Steril. août 2011;96(2):360-5.
7. Jenkins S, Olive DL, Haney AF. Endometriosis: pathogenetic implications of the anatomic distribution. Obstet Gynecol. mars 1986;67(3):335-8.
8. Macer ML, Taylor HS. Endometriosis and Infertility: A Review of the Pathogenesis and Treatment of Endometriosis-associated Infertility. Obstet Gynecol Clin North Am. déc 2012;39(4):535-49.
9. Batt RE, Mitwally MFM. Endometriosis from thelarche to midteens: pathogenesis and prognosis, prevention and pedagogy. J Pediatr Adolesc Gynecol. déc 2003;16(6):337-47.
10. Velemir L, Krief M, Matsuzaki S, Rabischong B, Jardon K, Botchorishvili R, et al. Physiopathologie de l'endométriose. EMC - Gynécologie. janv 2008;3(3):1-16.
11. Nouri K, Ott J, Krupitz B, Huber JC, Wenzl R. Family incidence of endometriosis in first-, second-, and third-degree relatives: case-control study. Reprod Biol Endocrinol RBE. 11 juill 2010;8:85.
12. Mehedintu C, Plotogea M, Ionescu S, Antonovici M. Endometriosis still a challenge. J Med Life. 15 sept 2014;7(3):349-57.
13. Halme J, Hammond MG, Hulka JF, Raj SG, Talbert LM. Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis. Obstet Gynecol. août 1984;64(2):151-4.

14. Sampson JA. Metastatic or Embolic Endometriosis, due to the Menstrual Dissemination of Endometrial Tissue into the Venous Circulation. *Am J Pathol.* mars 1927;3(2):93-110.43.
15. Seli E, Berkkanoglu M, Arici A. Pathogenesis of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am.* mars 2003;30(1):41-61.
16. Gruenwald P. Origin of endometriosis from the mesenchyme of the celomic walls. *Am J Obstet Gynecol.* 1 sept 1942;44(3):470-4.
17. Wu M-Y, Ho H-N. The Role of Cytokines in Endometriosis*. *Am J Reprod Immunol.* 2003;49(5):285-96.
18. Fraga MF, Ballestar E, Paz MF, Ropero S, Setien F, Ballestar ML, et al. Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 26 juill 2005;102(30):10604-9.
19. Guo S-W. Epigenetics of endometriosis. *Mol Hum Reprod.* 10 janv 2009;15(10):587-607.
20. Parazzini F, Chiaffarino F, Surace M, Chatenoud L, Cipriani S, Chiantera V, et al. Selected food intake and risk of endometriosis. *Hum Reprod.* 8 janv 2004;19(8):1755-9.
21. Keichel S, Arellano M-LB de, Reichelt U, Riedlinger WFJ, Schneider A, Köhler C, et al. Lymphangiogenesis in deep infiltrating endometriosis. *Hum Reprod.* 10 janv 2011;26(10):2713-20.
22. Nisolle M, Casanas-Roux F, Donnez J. Early-stage endometriosis: adhesion and growth of human menstrual endometrium in nude mice. *Fertil Steril.* 1 août 2000;74(2):306-12.
23. Béliard A, Noël A, Goffin F, Frankenne F, Foidart J-M. Adhesion of endometrial cells labeled with 111Indium-tropolonate to peritoneum: a novel in vitro model to study endometriosis. *Fertil Steril.* mars 2003;79 Suppl 1:724-9.
24. Béliard A, Donnez J, Nisolle M, Foidart J-M. Localization of laminin, fibronectin, E-cadherin, and integrins in endometrium and endometriosis. *Fertil Steril.* 1 févr 1997;67(2):266-72.
25. Gaetje R, Kotzian S, Herrmann G, Baumann R, Starzinski-Powitz A. Nonmalignant epithelial cells, potentially invasive in human endometriosis, lack the tumor suppressor molecule E-cadherin. *Am J Pathol.* févr 1997;150(2):461-7.
26. Nisolle M, Alvarez M-L, Colombo M, Foidart J-M. Pathogenèse de l'endométriose. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* sept 2007;35(9):898-903.
27. Bulun SE, Zeitoun KM, Takayama K, Sasano H. Molecular basis for treating endometriosis with aromatase inhibitors. *Hum Reprod Update.* 9 janv 2000;6(5):413-8.

28. Abrao MS, Podgaec S, Dias JA, Averbach M, Garry R, Ferraz Silva LF, et al. Deeply infiltrating endometriosis affecting the rectum and lymph nodes. *Fertil Steril.* 1 sept 2006;86(3):543-7.
29. Nisolle M, Nervo P. [Physiopathology and therapeutic management of stage I and II endometriosis]. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* déc 2003;32(8 Pt 2):S11-4.
30. Ballester M, Oppenheimer A, Mathieu d'Argent E, Touboul C, Antoine J-M, Nisolle M, et al. Deep infiltrating endometriosis is a determinant factor of cumulative pregnancy rate after intracytoplasmic sperm injection/in vitro fertilization cycles in patients with endometriomas. *Fertil Steril.* févr 2012;97(2):367-72.
31. Rock JA. The revised American Fertility Society classification of endometriosis: reproducibility of scoring. ZOLADEX Endometriosis Study Group. *Fertil Steril.* mai 1995;63(5):1108-10.
32. Koninckx PR, Oosterlynck D, D'hooghe T, Meuleman C. Deeply Infiltrating Endometriosis Is a Disease Whereas Mild Endometriosis Could Be Considered a Non-Disease. *Ann N Y Acad Sci.* 1 sept 1994;734(1):333-41.
33. Chapron C, Chopin N, Borghese B, Foulot H, Dousset B, Vacher-Lavenu MC, et al. Deeply infiltrating endometriosis: pathogenetic implications of the anatomical distribution. *Hum Reprod.* 7 janv 2006;21(7):1839-45.
34. Vercellini P, Aimi G, Panazza S, Vicentini S, Pisacreta A, Crosignani PG. Deep endometriosis conundrum: evidence in favor of a peritoneal origin. *Fertil Steril.* mai 2000;73(5):1043-6.
35. Ishimura T, Masuzaki H. Peritoneal endometriosis: endometrial tissue implantation as its primary etiologic mechanism. *Am J Obstet Gynecol.* juill 1991;165(1):210-4.
36. Bricou A, Borghese B, Batt RE, Piketty M, de Ziegler D, Chapron C. Étude de la distribution anatomique des lésions endométriosiques : un argument majeur en faveur de la participation de la théorie de la régurgitation dans la physiopathologie de l'endométriose. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* avr 2009;37(4):325-33.
37. Vercellini P, Aimi G, De Giorgi O, Maddalena S, Carinelli S, Crosignani PG. Is cystic ovarian endometriosis an asymmetric disease? *Br J Obstet Gynaecol.* sept 1998;105(9):1018-21.
38. Chapron C, Fauconnier A, Dubuisson J-B, Vieira M, Bonte H, Vacher-Lavenu M-C. Does deep endometriosis infiltrating the uterosacral ligaments present an asymmetric lateral distribution? *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 1 oct 2001;108(10):1021-4.
39. Vercellini P, Pisacreta A, Pesole A, Vicentini S, Stellato G, Crosignani PG. Is ureteral endometriosis an asymmetric disease? *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 1 avr 2000;107(4):559-61.

40. Torkelson SJ, Lee RA, Hildahl DB. Endometriosis of the sciatic nerve: a report of two cases and a review of the literature. *Obstet Gynecol.* mars 1988;71(3 Pt 2):473-7.
41. Meyers MA. Distribution of intra-abdominal malignant seeding: dependency on dynamics of flow of ascitic fluid. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* sept 1973;119(1):198-206.
42. Foster DC, Stern JL, Buscema J, Rock JA, Woodruff JD. Pleural and parenchymal pulmonary endometriosis. *Obstet Gynecol.* nov 1981;58(5):552-6.
43. Strathy JH, Molgaard CA, Coulam CB, Melton LJ. Endometriosis and infertility: a laparoscopic study of endometriosis among fertile and infertile women. *Fertil Steril.* déc 1982;38(6):667-72.
44. Hughes EG, Fedorkow DM, Collins JA. A quantitative overview of controlled trials in endometriosis-associated infertility. *Fertil Steril.* mai 1993;59(5):963-70.
45. Collinet P, Decanter C, Lefebvre C, Leroy J-L, Vinatier D. Endométriose et infertilité. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* mai 2006;34(5):379-84.
46. Faber BM, Chegini N, Mahony MC, Coddington CC. Macrophage secretory products and sperm zona pellucida binding. *Obstet Gynecol.* oct 2001;98(4):668-73.
47. Jha P, Farooq A, Agarwal N, Buckshee K. In vitro sperm phagocytosis by human peritoneal macrophages in endometriosis-associated infertility. *Am J Reprod Immunol N Y N* 1989. oct 1996;36(4):235-7.
48. Carli C, Metz CN, Al-Abed Y, Naccache PH, Akoum A. Up-regulation of cyclooxygenase-2 expression and prostaglandin E2 production in human endometriotic cells by macrophage migration inhibitory factor: involvement of novel kinase signaling pathways. *Endocrinology.* juill 2009;150(7):3128-37.
49. Yen & Jaffe's Reproductive Endocrinology 6th edition - ISBN: 9781416049074| US Elsevier Health Bookshop [Internet]. [cité 14 juill 2015]. Disponible sur: <http://www.us.elsevierhealth.com/ob-gyn/yen-jaffe-reproductive-endocrinology-expert-consult/9781416049074/>
50. Maneschi F, Marasá L, Incandela S, Mazzaresse M, Zupi E. Ovarian cortex surrounding benign neoplasms: a histologic study. *Am J Obstet Gynecol.* août 1993;169(2 Pt 1):388-93.
51. Vinatier D, Orazi G, Cosson M, Dufour P. Theories of endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* mai 2001;96(1):21-34.
52. Matalliotakis IM, Cakmak H, Mahutte N, Fragouli Y, Arici A, Sakkas D. Women with advanced-stage endometriosis and previous surgery respond less well to gonadotropin stimulation, but have similar IVF implantation and delivery rates compared with women with tubal factor infertility. *Fertil Steril.* 1 déc 2007;88(6):1568-72.

53. Lessey BA, Castelbaum AJ, Sawin SW, Buck CA, Schinnar R, Bilker W, et al. Aberrant integrin expression in the endometrium of women with endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab.* août 1994;79(2):643-9.
54. de Ziegler D, Borghese B, Chapron C. Endometriosis and infertility: pathophysiology and management. *Lancet Lond Engl.* 28 août 2010;376(9742):730-8.
55. Tao T, Chen S, Chen X, Ye D, Xu L, Tian X, et al. [Effects of uterine adenomyosis on clinical outcomes of infertility patients treated with in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection-embryo transfer (IVF/ICSI-ET)]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* févr 2015;35(2):248-51.
56. Hummelshoj L, Graaff AD, Dunselman G, Vercellini P. Let's talk about sex and endometriosis. *J Fam Plann Reprod Health Care.* 1 janv 2014;40(1):8-10.
57. Evangelista A, Dantas T, Zendron C, Soares T, Vaz G, Oliveira MAP. Sexual function in patients with deep infiltrating endometriosis. *J Sex Med.* janv 2014;11(1):140-5.
58. Matsuzaki S, Houille C, Darcha C, Pouly J-L, Mage G, Canis M. Analysis of risk factors for the removal of normal ovarian tissue during laparoscopic cystectomy for ovarian endometriosis†. *Hum Reprod.* 6 janv 2009;24(6):1402-6.
59. Roman H, Tarta O, Pura I, Opris I, Bourdel N, Marpeau L, et al. Direct proportional relationship between endometrioma size and ovarian parenchyma inadvertently removed during cystectomy, and its implication on the management of enlarged endometriomas. *Hum Reprod.* 6 janv 2010;25(6):1428-32.
60. Exacoustos C, Zupi E, Amadio A, Szabolcs B, De Vivo B, Marconi D, et al. Laparoscopic removal of endometriomas: sonographic evaluation of residual functioning ovarian tissue. *Am J Obstet Gynecol.* juill 2004;191(1):68-72.
61. Hirokawa W, Iwase A, Goto M, Takikawa S, Nagatomo Y, Nakahara T, et al. The post-operative decline in serum anti-Mullerian hormone correlates with the bilaterality and severity of endometriosis. *Hum Reprod Oxf Engl.* avr 2011;26(4):904-10.
62. Garcia-Velasco JA, Somigliana E. Management of endometriomas in women requiring IVF: to touch or not to touch. *Hum Reprod.* 3 janv 2009;24(3):496-501.
63. Benaglia L, Somigliana E, Vighi V, Ragni G, Vercellini P, Fedele L. Rate of severe ovarian damage following surgery for endometriomas. *Hum Reprod.* 3 janv 2010;25(3):678-82.
64. Bourdel N, Roman H, Mage G, Canis M. Chirurgie des endométriomes ovariens : de la physiopathologie à la prise en charge pratique pré-, per- et postopératoire. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* déc 2011;39(12):709-21.

65. Somigliana E, Viganò P, Filippi F, Papaleo E, Benaglia L, Candiani M, et al. Fertility preservation in women with endometriosis: for all, for some, for none? *Hum Reprod Oxf Engl.* juin 2015;30(6):1280-6.
66. Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, D'Hooghe T, Dunselman G, Greb R, et al. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod Oxf Engl.* oct 2005;20(10):2698-704.
67. Wong CL, Farquhar C, Roberts H, Proctor M. Oral contraceptive pill for primary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(4):CD002120.
68. Jones KD, Haines P, Sutton CJG. Long-Term Follow-Up of a Controlled Trial of Laser Laparoscopy for Pelvic Pain. *JSLs.* 2001;5(2):111-5.
69. Petraglia F, Hornung D, Seitz C, Faustmann T, Gerlinger C, Luisi S, et al. Reduced pelvic pain in women with endometriosis: efficacy of long-term dienogest treatment. *Arch Gynecol Obstet.* janv 2012;285(1):167-73.
70. Andres M de P, Lopes LA, Baracat EC, Podgaec S. Dienogest in the treatment of endometriosis: systematic review. *Arch Gynecol Obstet.* 8 mars 2015;
71. RBP/traitements médicamenteux de l'endométriose génitale - endométriose_conseil_AFSSAPS.pdf [Internet]. [cité 28 juill 2015]. Disponible sur: http://www.santereseau.com/IMG/pdf/endometrioese_conseil_AFSSAPS.pdf
72. Brown J, Pan A, Hart RJ. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(12):CD008475.
73. Bulun SE, Sharda G, Rink J, Sharma S, Simpson ER. Distribution of aromatase P450 transcripts and adipose fibroblasts in the human breast. *J Clin Endocrinol Metab.* mars 1996;81(3):1273-7.
74. Soysal S, Soysal ME, Ozer S, Gul N, Gezgin T. The effects of post-surgical administration of goserelin plus anastrozole compared to goserelin alone in patients with severe endometriosis: a prospective randomized trial. *Hum Reprod Oxf Engl.* janv 2004;19(1):160-7.
75. Prentice A, Deary AJ, Bland E. Progestagens and anti-progestagens for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD002122.
76. Struthers RS, Nicholls AJ, Grundy J, Chen T, Jimenez R, Yen SSC, et al. Suppression of gonadotropins and estradiol in premenopausal women by oral administration of the nonpeptide gonadotropin-releasing hormone antagonist elagolix. *J Clin Endocrinol Metab.* févr 2009;94(2):545-51.
77. Kettel LM, Murphy AA, Morales AJ, Ulmann A, Baulieu EE, Yen SS. Treatment of endometriosis with the antiprogestone mifepristone (RU486). *Fertil Steril.* janv 1996;65(1):23-8.

78. Buelke-Sam J, Bryant HU, Francis PC. The selective estrogen receptor modulator, raloxifene: an overview of nonclinical pharmacology and reproductive and developmental testing. *Reprod Toxicol* Elmsford N. juin 1998;12(3):217-21.
79. Stratton P, Sinaii N, Segars J, Koziol D, Wesley R, Zimmer C, et al. Return of chronic pelvic pain from endometriosis after raloxifene treatment: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. janv 2008;111(1):88-96.
80. Nap AW, Griffioen AW, Dunselman GAJ, Bouma-Ter Steege JCA, Thijssen VLJL, Evers JLH, et al. Antiangiogenesis therapy for endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab*. mars 2004;89(3):1089-95.
81. Ricci AG, Olivares CN, Bilotas MA, Meresman GF, Barañao RI. Effect of vascular endothelial growth factor inhibition on endometrial implant development in a murine model of endometriosis. *Reprod Sci* Thousand Oaks Calif. juill 2011;18(7):614-22.
82. Bruner-Tran KL, Osteen KG, Duleba AJ. Simvastatin protects against the development of endometriosis in a nude mouse model. *J Clin Endocrinol Metab*. juill 2009;94(7):2489-94.
83. Hughesdon PE. The structure of endometrial cysts of the ovary. *J Obstet Gynaecol Br Emp*. août 1957;64(4):481-7.
84. Brosens IA, Puttemans PJ, Deprest J. The endoscopic localization of endometrial implants in the ovarian chocolate cyst. *Fertil Steril*. juin 1994;61(6):1034-8.
85. Donnez J, Nisolle M, Gillet N, Smets M, Bassil S, Casanas-Roux F. Large ovarian endometriomas. *Hum Reprod Oxf Engl*. mars 1996;11(3):641-6.
86. Nisolle M, Donnez J. Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. *Fertil Steril*. oct 1997;68(4):585-96.
87. Kystectomie livre.qxd - 2006_GM_165_cravello.pdf [Internet]. [cité 26 juill 2015]. Disponible sur: http://www.cngof.asso.fr/d_livres/2006_GM_165_cravello.pdf
88. Muzii L, Bianchi A, Bellati F, Cristi E, Pernice M, Zullo MA, et al. Histologic analysis of endometriomas: what the surgeon needs to know. *Fertil Steril*. févr 2007;87(2):362-6.
89. C C, Jb D, A F, M V. [Management of endometriosis ovarian cysts]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. nov 2001;30(1 Suppl):S78-85.
90. Roman H, Auber M, Mokdad C, Martin C, Diguët A, Marpeau L, et al. Ovarian endometrioma ablation using plasma energy versus cystectomy: a step toward better preservation of the ovarian parenchyma in women wishing to conceive. *Fertil Steril*. déc 2011;96(6):1396-400.

91. Assistance médicale à la procréation [Internet]. [cité 12 août 2015]. Disponible sur: <http://www.inserm.fr/thematiques/biologie-cellulaire-developpement-et-evolution/dossiers-d-information/assistance-medicale-a-la-procreation>
92. Chiffres InVS[cité 12 août 2015]. Disponible sur: [http://www.invs.sante.fr/pmb/invs/\(id\)/PMB_10470](http://www.invs.sante.fr/pmb/invs/(id)/PMB_10470)
93. 2011RAMSAMP - amp.pdf [Internet]. [cité 1 sept 2015]. Disponible sur: <http://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2012/donnees/procreation/01-amp/pdf/amp.pdf>
94. Roman H, Pura I, Tarta O, Mokdad C, Auber M, Bourdel N, et al. Vaporization of ovarian endometrioma using plasma energy: histologic findings of a pilot study. *Fertil Steril*. 1 avr 2011;95(5):1853-6.e4.
95. Roman H, Bubenheim M, Auber M, Marpeau L, Puscasiu L. Antimüllerian hormone level and endometrioma ablation using plasma energy. *JSLS J Soc Laparoendosc Surg Soc Laparoendosc Surg*. sept 2014;18(3).
96. Roman H, Auber M, Bourdel N, Martin C, Marpeau L, Puscasiu L. Postoperative Recurrence and Fertility after Endometrioma Ablation Using Plasma Energy: Retrospective Assessment of a 3-Year Experience. *J Minim Invasive Gynecol*. sept 2013;20(5):573-82.
97. Roman H, Quibel S, Auber M, Muszynski H, Huet E, Marpeau L, et al. Recurrences and fertility after endometrioma ablation in women with and without colorectal endometriosis: a prospective cohort study. *Hum Reprod Oxf Engl*. mars 2015;30(3):558-68.
98. Berlanda N, Vercellini P, Somigliana E, Frattaruolo MP, Buggio L, Gattei U. Role of surgery in endometriosis-associated subfertility. *Semin Reprod Med*. mars 2013;31(2):133-43.
99. Canis M, Pouly JL, Tamburro S, Mage G, Wattiez A, Bruhat MA. Ovarian response during IVF-embryo transfer cycles after laparoscopic ovarian cystectomy for endometriotic cysts of >3 cm in diameter. *Hum Reprod Oxf Engl*. déc 2001;16(12):2583-6.
100. Donnez J, Nisolle M, Gillerot S, Anaf V, Clerckx-Braun F, Casanas-Roux F. Ovarian endometrial cysts: the role of gonadotropin-releasing hormone agonist and/or drainage. *Fertil Steril*. juill 1994;62(1):63-6.
101. Beretta P, Franchi M, Ghezzi F, Busacca M, Zupi E, Bolis P. Randomized clinical trial of two laparoscopic treatments of endometriomas: cystectomy versus drainage and coagulation. *Fertil Steril*. déc 1998;70(6):1176-80.
102. Yazbeck C, Madelenat P, Sifer C, Hazout A, Poncelet C. [Ovarian endometriomas: Effect of laparoscopic cystectomy on ovarian response in IVF-ET cycles]. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. sept 2006;34(9):808-12.

103. Benaglia L, Pasin R, Somigliana E, Vercellini P, Ragni G, Fedele L. Unoperated ovarian endometriomas and responsiveness to hyperstimulation. *Hum Reprod Oxf Engl.* juin 2011;26(6):1356-61.
104. Hamdan M, Omar SZ, Dunselman G, Cheong Y. Influence of endometriosis on assisted reproductive technology outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* janv 2015;125(1):79-88.
105. Yang C, Geng Y, Li Y, Chen C, Gao Y. Impact of ovarian endometrioma on ovarian responsiveness and IVF: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online.* 1 juill 2015;31(1):9-19.
106. Benaglia L, Bermejo A, Somigliana E, Faulisi S, Ragni G, Fedele L, et al. In vitro fertilization outcome in women with unoperated bilateral endometriomas. *Fertil Steril.* 1 mai 2013;99(6):1714-9.
107. Amooee S, Gharib M, Ravanfar P. Comparison of anti-mullerian hormone level in non-endometriotic benign ovarian cyst before and after laparoscopic cystectomy. *Iran J Reprod Med.* mars 2015;13(3):149-54.
108. Pop-Trajkovic S, Kopitović V, Popović J, Antić V, Radović D, Živadinović R. In vitro fertilization outcome in women with endometriosis & previous ovarian surgery. *Indian J Med Res.* sept 2014;140(3):387-91.
109. Bianchi PHM, Pereira RMA, Zanatta A, Alegretti JR, Motta ELA, Serafini PC. Extensive excision of deep infiltrative endometriosis before in vitro fertilization significantly improves pregnancy rates. *J Minim Invasive Gynecol.* avr 2009;16(2):174-80.
110. Wong BC, Gillman NC, Oehninger S, Gibbons WE, Stadtmayer LA. Results of in vitro fertilization in patients with endometriomas: is surgical removal beneficial? *Am J Obstet Gynecol.* août 2004;191(2):597-606; discussion 606-7.
111. Garcia-Velasco JA, Mahutte NG, Corona J, Zúñiga V, Gilés J, Arici A, et al. Removal of endometriomas before in vitro fertilization does not improve fertility outcomes: a matched, case-control study. *Fertil Steril.* 1 mai 2004;81(5):1194-7.
112. Pabuccu R, Onalan G, Goktolga U, Kucuk T, Orhon E, Ceyhan T. Aspiration of ovarian endometriomas before intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril.* sept 2004;82(3):705-11.
113. Bongioanni F, Revelli A, Gennarelli G, Guidetti D, Piane LDD, Holte J. Ovarian endometriomas and IVF: a retrospective case-control study. *Reprod Biol Endocrinol.* 17 juin 2011;9(1):81.
114. Roustan A, Perrin J, Debals-Gonthier M, Paulmyer-Lacroix O, Agostini A, Courbiere B. Surgical diminished ovarian reserve after endometrioma cystectomy versus idiopathic DOR: comparison of in vitro fertilization outcome. *Hum Reprod Oxf Engl.* avr 2015;30(4):840-7.

115. Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk CB. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Update*. déc 2006;12(6):685-718.
116. Bellver J, Busso C, Pellicer A, Remohí J, Simón C. Obesity and assisted reproductive technology outcomes. *Reprod Biomed Online*. mai 2006;12(5):562-8.
117. Yao L, Zhang W, Li H, Lin W. The role of serum AMH and FF AMH in predicting pregnancy outcome in the fresh cycle of IVF/ICSI: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(2):1755-67.
118. Surrey ES, Silverberg KM, Surrey MW, Schoolcraft WB. Effect of prolonged gonadotropin-releasing hormone agonist therapy on the outcome of in vitro fertilization-embryo transfer in patients with endometriosis. *Fertil Steril*. oct 2002;78(4):699-704.
119. Bourdel N, Dejou-Bouillet L, Roman H, Jaffeux P, Aublet-Cuvelier B, Mage G, et al. [Endometriosis and postoperative infertility. A prospective study (Auvergne cohort of endometriosis)]. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. juin 2012;40(6):337-43.
120. Su HI, Maas K, Sluss PM, Chang RJ, Hall JE, Joffe H. The impact of depot GnRH agonist on AMH levels in healthy reproductive-aged women. *J Clin Endocrinol Metab*. déc 2013;98(12):E1961-6.
121. Roman H. Colorectal endometriosis and pregnancy wish: why doing primary surgery. *Front Biosci Sch Ed*. 2015;7:83-93.
122. Auber M, Bourdel N, Mokdad C, Martin C, Diguët A, Marpeau L, et al. Ultrasound ovarian assessments after endometrioma ablation using plasma energy. *Fertil Steril*. 30 juin 2011;95(8):2621-4.e1.
123. Suzuki N, Yoshioka N, Takae S, Sugishita Y, Tamura M, Hashimoto S, et al. Successful fertility preservation following ovarian tissue vitrification in patients with primary ovarian insufficiency. *Hum Reprod Oxf Engl*. mars 2015;30(3):608-15.
124. Weenen C, Laven JSE, Von Bergh ARM, Cranfield M, Groome NP, Visser JA, et al. Anti-Müllerian hormone expression pattern in the human ovary: potential implications for initial and cyclic follicle recruitment. *Mol Hum Reprod*. févr 2004;10(2):77-83.