



**HAL**  
open science

## Préservation de la fertilité et endométriose

Chloé Tran Huu

► **To cite this version:**

Chloé Tran Huu. Préservation de la fertilité et endométriose. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-01892280

**HAL Id: dumas-01892280**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01892280>**

Submitted on 10 Oct 2018

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

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



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

# AVERTISSEMENT

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

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

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

*Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4*

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

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES  
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2018

N° 56

THÈSE  
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE  
DOCTEUR EN MÉDECINE

Préservation de la fertilité et endométriose

Présentée et soutenue publiquement  
le 11 Avril 2018

Par

***Chloé TRAN HUU***

Née le 23 février 1987 à Paris (75)

Dirigée par Mme Le Docteur Charlotte Sonigo, PH

Jury :

M. Le Professeur Michaël Grynberg, PU-PH .....Président  
M. Le Professeur Hervé Fernandez, PU-PH  
M. Le Docteur Pietro Santulli, MCU-PH  
M. Le Docteur Marc Even, PH



Except where otherwise noted, this work is licensed under  
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

## REMERCIEMENTS

### *Aux membres de mon jury*

A mon Président de thèse, Monsieur le Professeur Michaël Grynberg. Merci de m'avoir proposé ce sujet passionnant et de me faire l'honneur de présider le jury de ma thèse. Merci de m'avoir initiée à la préservation de la fertilité. Je garderai en mémoire de toujours ponctionner d'un coup sec sur des airs de musique entraînante!

A ma Directrice de thèse, Charlotte Sonigo, pour m'avoir si bien encadrée lors de ce travail. Je te remercie pour ton investissement, ta patience, ta disponibilité et tes relectures très attentives qui m'ont permis de progresser et de structurer ma pensée. Je te souhaite bon courage pour ta thèse de sciences à venir en plus de ton emménagement en famille!

A Monsieur le Professeur Hervé Fernandez, pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse m'offrant ainsi l'expertise d'un spécialiste en chirurgie de la fertilité.

A Monsieur le Docteur Pietro Santulli, qui m'a fait découvrir l'assistance médicale à la procréation et m'a donné envie de continuer dans cette voie. Ton sens de la rigueur et tes connaissances m'ont appris à bien interroger les patientes atteintes d'endométriose. Merci de participer au jury de ma thèse.

A Monsieur le Docteur Marc Even. Ta gentillesse et tes conseils ont été pour moi d'un grand soutien depuis mon deuxième semestre. Merci d'avoir accepté de participer au jury de ma thèse.

### *A tous mes maîtres d'internat pour m'avoir transmis leurs connaissances théoriques et pratiques :*

Pr Jean Noël Botto, Pr Ibrahim Dagher, Pr Pascal Frileux, Pr Bruno Carbonne, Pr Jean Louis Benifla, Pr Charles Chapron, sans oublier les Professeurs Jean-Marc Ayoubi et

Dominique De Ziegler avec qui il me tarde de poursuivre cet enseignement dans les années à venir.

***A mes anciens chefs de clinique et praticiens hospitaliers pour leur enseignement pendant les gardes et au quotidien:***

Frédérique Isnard, Stéphanie Fay, Caroline Labrousse, Marie Carbonnel, Bénédicte Lesieur, Stefano Ferretti, Frédéric Kanso, Alexandre Rault, Erwan Fourn, Astrid Mephon, Emeline Maisonneuve, Paul Berveiller, Anne Sophie Chevalier, Irène Letendre, Eva Marchand, Jeremy Sroussi, Matthieu Mezzadri, Vanessa Gayet, Chloé Maignien, Antoine Bourret, Bruno Broghese, Paul Marzouk, Thibault Thubert, Laetitia Campin, Marjorie Comtet, Jeremy Calvo, Solène Vigoureux, Marie-Emmanuelle Neveu, Marine Sauvan, Anne Gaëlle Pourcelot, Sandrine Fournet, Perrine Capmas... et tous ceux que j'ai pu oublier.

***A mes co-internes et amis avec lesquels j'ai vécu tant d'expériences:***

A Sandra, ma co-interne de premier semestre et camarade de DESC dans les différentes villes de province où nous nous sommes retrouvés.

A Sarah et Jennifer pour notre rencontre en deuxième semestre et notre amitié tout au long de l'internat. Merci d'avoir été là pour partager mes anecdotes de gardes, mes doutes et pour vos conseils avisés pendant toutes ces années.

A Nabilah, Prescilla, Cécile, Claire, Coline et à notre super semestre d'été à Larib' accompagné de nos mojitos à 'Ze bistrot'.

A Jade et nos moments passés dans le bureau à rentrer les sérologies dans Médifirst! Merci pour ton aide dans la rédaction de cette thèse.

A mes copines de Cochin, Florie, Mathilde, Joana, Pauline qui m'ont soutenu pendant mon semestre de chirurgie en surnombre!

A Bénédicte, Ursula et Fleur avec qui j'ai découvert la préservation de la fertilité dans une ambiance très agréable!

A Quentin, Tiphaine DF et Tiphaine B, merci pour vos encouragements et notre organisation optimale pour cette dernière ligne droite...

***A mes amis chers depuis la fac, le collège et bien avant...***

Bilel, merci pour ton soutien dès la D3. C'est grâce à toi si j'ai pu obtenir la spécialité qui me tenait à coeur.

Donia, merci pour tes conseils et ton écoute. Plus que quelques mois et toi aussi, tu seras complètement libérée...

A Fanny, Clairou, Doro, Joul, Laulau, Marie et Loulou, merci pour vos petits messages d'encouragement et pour notre amitié indéfectible.

***A ma belle-famille qui m'a toujours soutenu pendant ce long parcours***

Clotilde et Mathieu, merci de toujours m'accueillir si chaleureusement et pour votre soutien.

Gabriel, Ambroise, Marion et Hippolyte. Merci pour votre aide et votre disponibilité.

Constance, merci pour tes conseils de maman et ta joie de vivre.

***A ma famille***

Antoine, Aurore et Oriane, merci d'être des frères et soeurs merveilleux sur qui je peux toujours compter.

***A mes parents qui ont toujours été là pour moi***

Merci pour votre amour et votre soutien. C'est grâce à vous si j'en suis arrivée là.

***A mes deux grands Amours, Antonin et Sacha***

Antonin, merci d'être un mari formidable, si disponible et à l'écoute. Tu m'as soutenue pendant toutes ces années. Merci d'avoir su adapter ton rythme au mien et d'être si bienveillant au quotidien.

Et enfin à mon petit Sacha adoré qui fait de nous une famille et les parents les plus heureux qui soient.

# Table des matières

<b>REMERCIEMENTS</b>	<b>2</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b>	<b>7</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES</b>	<b>8</b>
<b>INTRODUCTION</b>	<b>9</b>
<b><i>I. Généralités sur l'endométriose</i></b>	<b>9</b>
1) Définition, prévalence et facteurs de risque	9
2) Physiopathologie	10
a- Les théories responsables du développement de l'endométriose	10
b- Les bases fondamentales moléculaires	11
3) Diagnostic	12
a- Clinique	12
b- Imagerie	14
c- Histologie	16
d- Biomarqueurs non invasifs	16
4) Présentations cliniques et classifications	17
a- Les 3 formes anatomo-cliniques de l'endométriose	17
b- Le score rAFS	18
c- Le score EFI	19
<b><i>II. Infertilité et endométriose</i></b>	<b>19</b>
1) Rappels sur la fonction et la réserve ovarienne	19
2) Evaluation de la réserve ovarienne et de la fonction ovarienne	22
a- Les dosages hormonaux	22
b- Le compte des follicules antraux	23
c- Cas particulier de l'évaluation de la réserve ovarienne chez les patientes endométriosiques	24
3) Physiopathologie de l'infertilité dans l'endométriose	25
a- Modifications anatomiques liées à l'endométriose	26
b- Modifications cytologiques et biochimiques du liquide péritonéal	26
c- Altérations de la réponse immunitaire locale	26
d- Altérations des mécanismes d'implantation au sein de l'endomètre	26
e- Altérations qualitatives de l'ovocyte et de l'embryon	27
4) Impact de l'endométriome sur la fertilité	27
a- Impact de l'endométriome sur la réserve ovarienne	27
b- Impact de l'endométriome sur la qualité ovocytaire	28
c- Impact de l'endométriome sur les résultats de la FIV	29
<b><i>III. Prise en charge de l'endométriose</i></b>	<b>29</b>
1) Traitement Médical	29
2) Traitement Chirurgical	31
3) Assistance Médicale à la Procréation (AMP)	32
a- Stimulation ovarienne et insémination intra-utérine hors FIV	32
b- Fécondation in vitro	33
4) Stratégie de prise en charge de l'infertilité dans l'endométriose	36
5) Conséquences du traitement de l'endométriose sur la réserve ovarienne	37
a- Conséquences du traitement médical sur la réserve ovarienne	37
b- Conséquences du traitement chirurgical sur la réserve ovarienne	38

<b>IV. Préservation de la fertilité</b>	<b>39</b>
1) Généralités	39
2) Indications de préservation de la fertilité	40
3) Techniques de préservation de la fertilité	41
a- Prévention médicamenteuse par agonistes de la GnRH	41
b- Cryopréservation ovocytaire ou embryonnaire après stimulation de l'ovulation	42
c- Maturation ovocytaire in vitro	45
d- Cryopréservation de tissu ovarien	46
<b>OBJECTIFS</b>	<b>47</b>
<b>MATERIEL ET METHODES</b>	<b>48</b>
I. Population étudiée	48
II. Consultation de préservation de la fertilité	48
III. Protocole de stimulation	49
IV. Echographie pelvienne et dosages hormonaux	49
V. Analyse statistique	50
<b>RESULTATS</b>	<b>51</b>
I. Diagramme de l'étude	51
II. Caractéristiques de la population	52
III. Caractéristiques générales des stimulations	53
IV. Résultats des stimulations en fonction du phénotype d'endométriose	55
<b>DISCUSSION</b>	<b>56</b>
<b>CONCLUSION</b>	<b>62</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>63</b>
<b>ANNEXES</b>	<b>77</b>

## LISTE DES ABREVIATIONS

AMH : Hormone anti-müllérienne

AMP : Aide médicale à la procréation

CFA : Compte des follicules antraux

DIU : Dispositif intra-utérin

E2 : œstradiol

EFI : Endometriosis Fertility Index

FIV : Fécondation In Vitro

FSH : Hormone folliculo-stimulante

GnRH : Hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires

GnRHa : agonistes de la GnRH

HAS : Haute autorité de santé

IU: Insémination intra-utérine

ICSI : *Intra-cytoplasmic sperm injection*

IMC : Indice de masse corporelle

IOP : Insuffisance ovarienne prématurée

LH : hormone lutéinisante

MEC: Matrice extra-cellulaire

MIV : Maturation In Vitro

PF: Préservation de la fertilité

rAFS : Revised American Fertility Society

# LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

<b><u>FIGURE 1</u> : TROIS FORMES D'ENDOMETRIOSE</b>	<b>17</b>
<b><u>FIGURE 2</u> : ETAPES DE LA FOLLICULOGENESE (ADAPTE DE MCGEE ET HSUEH) (38)</b>	<b>20</b>
<b><u>FIGURE 3</u> : TAUX DE FSH EN FONCTION DU CYCLE</b>	<b>21</b>
<b><u>FIGURE 4</u> : THEORIE DU "BURN-OUT" FOLLICULAIRE (70)</b>	<b>28</b>
<b><u>FIGURE 5</u> : INDICATIONS DE PF (ADAPTE DE DONNEZ ET AL.) (125)</b>	<b>40</b>
<b><u>FIGURE 6</u> : NOMBRE D'OVOCYTES NECESSAIRES POUR L'OBTENTION D'UNE NAISSANCE VIVANTE EN FONCTION DE L'AGE (ADAPTE DE COBO ET AL.) (135)</b>	<b>44</b>
<b><u>FIGURE 7</u> : NOMOGRAMME PREDICTIF D'UNE NAISSANCE VIVANTE EN FONCTION DU NOMBRE D'OVOCYTES MATURES CONGELES ET DE L'AGE (ADAPTE DE GOLDMAN ET AL.) (136)</b>	<b>44</b>
<b><u>FIGURE 8</u> : ETAPES DE LA REALISATION D'UNE MIV (139)</b>	<b>45</b>
<b><u>FIGURE 9</u> : ARBRE DECISIONNEL DE PF (ADAPTE DE SCHÜRING ET AL. ) (141)</b>	<b>46</b>
<b><u>FIGURE 10</u> : DIAGRAMME DE L'ETUDE</b>	<b>51</b>
<b><u>TABLEAU 1</u> : CARACTERISTIQUES GENERALES DE LA POPULATION</b>	<b>52</b>
<b><u>TABLEAU 2</u> : CARACTERISTIQUES DE L'ENDOMETRIOSE DES PATIENTES</b>	<b>53</b>
<b><u>TABLEAU 3</u> : CARACTERISTIQUES DE LA STIMULATION EN FONCTION DU PHENOTYPE DE L'ENDOMETRIOSE</b>	<b>54</b>

# INTRODUCTION

## I. Généralités sur l'endométriose

### **1) Définition, prévalence et facteurs de risque**

L'endométriose est une pathologie chronique, bénigne, caractérisée par le développement de tissu endométrial (glande et stroma) en dehors de la cavité utérine (1).

Elle touche environ 10 à 20% des femmes et est cliniquement responsable de douleurs pelviennes, dyspareunies, dysménorrhée et d'infertilité (1). Sa prévalence est de 0,5% à 5% pour les femmes fertiles (2) et de 25 à 40% dans la population des femmes infertiles (3). Elle représente un problème de santé publique tant par sa forte incidence que par le coût considérable qu'elle engendre pour la société. Dans une étude prospective, multicentrique, incluant plus de dix pays différents, l'analyse des données de 909 femmes endométriosiques a montré que le coût total annuel moyen de la prise en charge était de 9 579€ (4).

Peu de facteurs de risques indépendants ont été identifiés. Certaines caractéristiques du cycle menstruel ou de la vie génitale conduisant à une hyperoestrogénie (ménarche précoce et/ou ménopause tardive, nulliparité ou première grossesse tardive, cycles menstruels courts, hyperménorrhée, ménorragies) pourraient cependant favoriser le développement des lésions ectopiques (5). Un indice de masse corporelle élevé semble au contraire protéger de la maladie (6). Les patientes endométriosiques semblent avoir un poids de naissance plus faible que les patientes non endométriosiques (7). En effet, en analyse multivariée après ajustement sur les facteurs confondants (ethnie, tabac), un poids de naissance inférieur à 2,5kg apparaît comme un facteur de risque de développer une endométriose (7). Le rôle du tabac est controversé, certaines études montrant une diminution de l'incidence de la maladie chez les femmes exposées alors que d'autres, au contraire, ne montrent aucune influence (8). Enfin, une composante

héréditaire de la maladie a été établie dans plusieurs études. Le risque pour les apparentés au premier degré de femmes atteintes d'endométriose sévère est six fois plus élevé que pour les proches de femmes indemnes (9).

## **2) Physiopathologie**

L'endométriose est une pathologie multifactorielle dont la physiopathologie demeure mal connue.

### **a- Les théories responsables du développement de l'endométriose**

Plusieurs théories tentent d'expliquer la survenue de l'endométriose et la présence de tissu endométrial en dehors de la cavité utérine. Cependant, aucune n'explique à elle seule l'ensemble des formes cliniques ni ne permet de rendre complètement compte de l'hétérogénéité clinique et phénotypique de la maladie.

- Théorie de l'implantation : cette théorie, décrite en 1927 par Sampson et reposant sur le reflux menstruel qui survient de façon physiologique chez 80 à 90% des femmes (10), explique la répartition anatomique asymétrique des lésions d'endométriose qui est calquée sur la topographie des régurgitations menstruelles.

- Théorie de la métaplasie : Elle suggère que l'épithélium ovarien peut se transformer en un tissu de type endomètre ; et plus généralement qu'un tissu peut se transformer en un autre à partir d'une origine embryologique commune (11).

- Théorie de l'induction : cette théorie repose sur l'hypothèse selon laquelle un tissu est transformé en un autre sous l'influence d'un tissu adjacent (12).

- Théorie des emboles : elle est évoquée pour expliquer les localisations ganglionnaires de la maladie ainsi que les localisations à distance du pelvis (13).

- Théorie des cellules souches endométriales : cette théorie suggère que des implants d'endométriose résultent de la menstruation rétrograde de cellules souches circulantes originaires de la moelle osseuse ayant la capacité de se différencier en tissu endométriosique en des sites variables. (14)

### **b- Les bases fondamentales moléculaires**

Un reflux menstruel physiologique s'observe chez 80 à 90% des femmes. Or, une endométriose se développe chez 8 à 10% d'entre-elles. Même si le reflux menstruel semble être le *primum novens* du développement de l'endométriose, plusieurs étapes sont donc nécessaires à la formation de lésions d'endométriose : l'adhésion et l'implantation des cellules endométriales au mésothélium péritonéal, la prolifération cellulaire soutenue par un phénomène d'angiogenèse, et enfin, la sécrétion hormonale autonome dans un environnement inflammatoire. Tous ces phénomènes, décrits ci-dessous, sont sous la dépendance de facteurs génétiques, immunologiques et environnementaux (15). Les facteurs de développement de l'endométriose sont les suivants :

- Survie des cellules endométriales et prolifération : l'endomètre eutopique des femmes endométriosiques est le siège d'anomalies moléculaires favorisant le détachement de fragments d'endomètre, leur survie en dehors de la cavité utérine et leur prolifération (16).

- Adhésion des cellules endométriales : l'adhérence des cellules endométriosiques est favorisée par une surexpression d'enzymes protéolytiques et de facteurs d'adhésion qui permettent l'ancrage des cellules endométriales à la surface du péritoine (17).

- Angiogenèse, vasculogenèse et échappement au contrôle immunitaire : l'endomètre ectopique sécrète de façon anormalement élevée de nombreux

facteurs de croissance et des cytokines qui participent à la survie des implants en leur assurant une vascularisation spécifique (18).

- Inflammation : l'inflammation chronique est une des principales caractéristiques du tissu endométriosique et l'on retrouve une augmentation des prostaglandines et cytokines pro-inflammatoires dans le liquide péritonéal des femmes atteintes d'endométriose (19).

- Dérégulation hormonale : la production accrue d'œstrogènes liée à la présence d'aromatase au niveau de l'endomètre ectopique favorise la croissance et le développement des implants endométriosiques. D'autre part, les femmes atteintes d'endométriose ont un profil de résistance à la progestérone liée à un déficit en récepteurs à la progestérone (20).

### **3) Diagnostic**

#### **a- Clinique**

Le diagnostic de l'endométriose est bien souvent méconnu et les patientes souffrent d'une errance médicale parfois pendant plusieurs années avant d'être diagnostiquées et prises en charge. Cependant, il existe quelques signes simples à rechercher lors de l'interrogatoire et de l'examen clinique qui vont orienter vers cette pathologie et permettre alors d'adresser la patiente vers une équipe spécialisée.

L'endométriose pelvienne profonde se manifeste essentiellement par une symptomatologie fonctionnelle douloureuse à recrudescence menstruelle, dominée par la dyspareunie profonde, dont la sémiologie est directement corrélée à la localisation des lésions (vessie, rectum). À l'interrogatoire, les symptômes les plus évocateurs d'endométriose sont la dysménorrhée, la dyspareunie profonde et les douleurs pelviennes chroniques. L'association d'une dysménorrhée sévère avec une valeur supérieure à 7 sur une échelle visuelle analogique associée à une infertilité est

quasiment pathognomonique d'une endométriose. En complément de ces éléments, il faut systématiquement rechercher des symptômes digestifs et urologiques: dyschésie (difficulté à l'évacuation des selles), ténesme (faux besoins d'aller à la selle), diarrhée, constipation et dysurie. Le caractère cyclique des symptômes avec recrudescence cataméniale est évocateur ainsi que l'efficacité des traitements hormonaux bloquant le fonctionnement ovarien sur la symptomatologie fonctionnelle douloureuse (21). Malheureusement, aucun d'entre eux n'est spécifique de la maladie.

La réalisation d'un interrogatoire minutieux permet ainsi d'orienter le praticien vers le siège des lésions (22):

- douleurs pelviennes non cycliques : atteinte digestive
- dyspareunie profonde et postérieure : atteinte des ligaments utérosacrés ou de la paroi vaginale postérieure (cloison rectovaginale)
- douleur à la défécation : atteinte de la paroi vaginale postérieure
- symptômes urinaires cycliques : atteinte de la vessie
- troubles intestinaux : atteinte digestive et vaginale

A contrario, des formes asymptomatiques d'endométriose peuvent exister et ce, malgré des atteintes parfois très sévères. Le diagnostic peut alors se faire lors d'un bilan d'infertilité ou lors de l'exploration d'un kyste de l'ovaire. Enfin, il faut savoir rechercher les antécédents familiaux d'endométriose prouvée.

Bien qu'un examen clinique normal n'élimine pas le diagnostic, certains signes sont très évocateurs d'une endométriose profonde. L'examen gynécologique sous spéculum explore toutes les faces du vagin, en particulier le cul-de-sac postérieur à la recherche de lésions violacées et/ou fibreuses rétractiles témoignant d'une atteinte vaginale. Le toucher vaginal recherche une induration douloureuse du vagin, des ligaments utérosacrés ou du torus, ainsi qu'une douleur à la mobilisation utérine. Il permet également la mise en évidence d'une masse annexielle. Enfin, le toucher rectal est une étape indispensable dans l'évaluation de l'étendue des lésions

d'endométriose profonde. Il permet en effet la palpation des nodules de la cloison rectovaginale ou des nodules infiltrant la paroi rectale, ainsi que l'évaluation de l'extension sous péritonéale latérale des lésions aux paramètres et aux lames sacro-génito-pubiennes dans les atteintes majeures. La rentabilité de l'examen clinique peut être augmentée en réalisant l'examen pendant la menstruation (23). La suspicion d'endométriose impose une exploration complémentaire, le plus souvent par imagerie.

### **b- Imagerie**

L'imagerie dans le bilan initial d'une endométriose pelvienne est aujourd'hui incontournable et se base principalement sur l'échographie et l'IRM pelvienne. Des imageries de seconde intention peuvent être discutées en fonction de la symptomatologie présentée afin d'explorer les atteintes profondes (écho-endoscopie rectale, uroscanner...) (*Annexe 3*).

#### *i) Echographie pelvienne*

Les performances de l'échographie pelvienne sont variables en fonction de l'expérience de l'opérateur ainsi que des localisations. Ainsi, l'échographie pelvienne peut se révéler très utile pour le diagnostic d'endométriose ovarienne mais plus difficile pour les atteintes profondes. Il est important de réaliser cet examen de façon dynamique afin de mettre en évidence des phénomènes adhérentiels. L'opacification endorectale, ou endovaginale ainsi que la préparation digestive peuvent être discutées pour améliorer la sensibilité. La difficulté en échographie pelvienne pour la recherche d'endométriose profonde est de détecter la maladie. Les signes échographiques sont assez subtils notamment pour les localisations les plus fréquentes telles que l'atteinte des ligaments utérosacrés ou l'atteinte du cul de sac vaginal, en raison de la proximité de la sonde avec la pathologie qui induit un faible contraste. Ainsi, une échographie endovaginale négative ne permet pas d'exclure une endométriose pelvienne profonde. Par contre, une échographie

endovaginale positive permet d'affirmer la présence d'atteinte endométriosique profonde de façon aussi performante que la chirurgie (24).

*ii) IRM pelvienne*

L'IRM pelvienne pourrait être une technique de première intention compte tenu de son excellente sensibilité, en particulier pour les lésions d'endométriose profonde avec une bonne reproductibilité intra- ou inter-observateurs (24). Cependant, son manque d'accessibilité et son coût la place comme une technique de seconde intention soit pour faire un bilan d'extension d'une maladie diagnostiquée en échographie soit en cas de discordance entre des données cliniques très évocatrices du diagnostic et une échographie négative. Une préparation digestive avant ou pendant l'examen est nécessaire pour le diagnostic des lésions postérieures d'endométriose profonde.

L'IRM pelvienne ne permet pas un diagnostic satisfaisant des lésions d'endométriose superficielle dont le gold standard reste l'exploration coelioscopique. Les performances diagnostiques de l'IRM pelvienne pour le diagnostic d'endométriome ovarien sont excellentes avec un avantage comparativement à l'échographie pelvienne qui est de pouvoir caractériser de façon fiable les kystes endométriosiques atypiques (avec contenu hétérogène ou suspicion de portion tissulaire) (25). Par ailleurs, la détection d'une atteinte des ligaments utérosacrés est plus facile en IRM pelvienne qu'en échographie endovaginale.

*iii) Echo-endoscopie rectale*

Cet examen permet d'effectuer le bilan des lésions d'endométriose pelvienne profonde postérieures et de diagnostiquer une infiltration de la paroi digestive. S'agissant d'un examen de troisième intention, seules les indications suivantes doivent faire discuter sa réalisation (26):

- symptomatologie fonctionnelle digestive douloureuse à recrudescence menstruelle même s'il n'existe pas de rectorragies

- existence de rectorragies
- doute quant à l'existence d'une infiltration digestive à l'examen clinique
- volumineuse lésion postérieure.

En conclusion, il est important de corréliser les examens clés du diagnostic que sont l'examen clinique, l'échographie endovaginale et l'IRM pelvienne. Ces examens doivent au mieux être réalisés par des opérateurs entraînés pour limiter l'errance diagnostique caractéristique dans cette maladie ou au contraire le surdiagnostic qui peut également s'avérer délétère.

### **c- Histologie**

Le diagnostic d'endométriose est histologique et repose sur la présence de glandes endométriales et/ou d'un épithélium endométrial au sein d'un tissu conjonctif appelé stroma. L'analyse du stroma porteur d'endométriose met également en évidence de nombreuses cellules du système immunitaire et inflammatoire (27). Le développement des lésions ectopiques est marqué par un processus fibrotique majeur dont l'accumulation alimente les processus inflammatoires, entretenant une boucle de survie continue des lésions ectopiques (28). Plusieurs études rapportent une augmentation de la densité des cellules musculaires lisses, des fibres nerveuses (29) et du tissu lymphatique (30) dans les lésions ectopiques. L'immunohistochimie permet de mieux caractériser les lésions ectopiques d'endométriose grâce à un marquage spécifique des cellules stromales endométriales par l'anticorps anti-CD10 (31).

### **d- Biomarqueurs non invasifs**

De nouveaux marqueurs moléculaires ont récemment été identifiés et sont en cours d'évaluation dans le diagnostic de l'endométriose. Trois types de marqueurs sont évalués dans l'aide au diagnostic de la pathologie : sanguins, urinaires et endométriaux. Concernant les marqueurs sanguins (glycoprotéines, cytokines

inflammatoires, marqueurs immunologiques, du stress oxydatif...), ils sont en général peu spécifiques et ne sont par conséquent pas validés dans le diagnostic de l'endométriose. De même, il n'existe pas de consensus sur l'intérêt des marqueurs urinaires (VEGF urinaire, enolase-1, pré-albumine urinaire...), dans le diagnostic de l'endométriose. Enfin, les marqueurs endométriaux (facteurs de croissance, miRNAs, marqueurs neuronaux...) posent le problème de variabilité en fonction de la phase du cycle menstruel et peuvent être modifiés par d'autres pathologies pelviennes. En conclusion, aucun marqueur n'a actuellement démontré de sensibilité et spécificité suffisantes pour le diagnostic de l'endométriose mais de nouvelles études sont nécessaires afin de constituer des biobanques qui pourraient permettre l'émergence de nouveaux biomarqueurs prometteurs.

#### 4) Présentations cliniques et classifications

##### a- Les 3 formes anatomo-cliniques de l'endométriose

L'endométriose est caractérisée par une grande hétérogénéité clinique et anatomique permettant de distinguer l'endométriose superficielle, l'endométriose ovarienne et l'endométriose profonde (Figure 1).



**Figure 1:** Trois formes d'endométriose.

**A :** Endométriose superficielle

**B :** Endométriome

**C :** Endométriose profonde

L'endométriose superficielle correspond à des implants péritonéaux superficiels blanchâtres ou bleutés préférentiellement localisés dans le pelvis.

L'endométriose ovarienne correspond à des kystes endométriosiques ovariens ou endométriomes dont le contenu hématique est caractérisé par sa couleur « chocolat ». Il représente 20 à 40% des formes d'endométriose (32).

L'endométriose profonde a été arbitrairement définie par une pénétration d'au moins 5 mm sous la surface péritonéale. La lésion endométriosique infiltre la musculature des organes pelviens (vessie, vagin, rectum) (33). Elle atteint par ordre de fréquence décroissante les ligaments utérosacrés (52%), l'intestin (21%), le vagin (14%), la vessie (9%) et les uretères (3,5%) (34). L'endométriose profonde est une maladie multifocale touchant plusieurs organes à la fois et dans laquelle les différentes formes d'endométriose peuvent coexister.

#### **b- Le score rAFS**

La société américaine de fertilité ou AFS (American Fertility Society) fut la première à proposer un système quantitatif de classification de l'endométriose. Son objectif était de définir la sévérité de la maladie en se basant sur la localisation des lésions et leur étendue. Ce score a été défini en 1979 puis révisé en 1985 et 1996 d'où son nom « rAFS » (35).

Le score se calcule en fonction des atteintes suivantes : lésions péritonéales, lésions ovariennes, adhérences annexielles sur les ovaires et les trompes ainsi que l'oblitération du cul de sac de Douglas. Le résultat détermine le stade et le degré de sévérité de l'atteinte.

Ainsi, 4 stades sont définis lors de la coelioscopie diagnostique, en fonction des sites d'implantations des îlots endométriosiques, ainsi que de leur superficie et de leur profondeur : endométrioses minime, modérée, moyenne et sévère (*Annexe 1*).

### **c- Le score EFI**

Même si la classification la plus employée actuellement pour guider la prise en charge de l'infertilité est celle de l'AFS (36), celle-ci n'est pas corrélée au pronostic de fertilité spontanée postopératoire.

Adamson et Pasta ont donc créé en 2010 un nouveau score prédictif de grossesse spontanée en cas d'endométriose prouvée et prise en charge initialement par chirurgie : l'Endometriosis Fertility Index (EFI) (37)(Annexe 2).

Ce score, permet de prédire l'obtention d'une grossesse hors assistance médicale à la procréation à la suite d'une chirurgie. Il inclut des critères anamnestiques ainsi que des critères chirurgicaux et lésionnels de l'endométriose mais ne tient pas compte de la réserve ovarienne, du type de résection effectuée...

## **II. Infertilité et endométriose**

### **1) Rappels sur la fonction et la réserve ovarienne**

Chez la femme, l'ovaire est doté de deux fonctions principales :

- Une fonction dite « exocrine » responsable du développement, de la maturation et de la libération d'un ovocyte mature.
- Une fonction endocrine responsable de la synthèse et de la sécrétion des hormones sexuelles stéroïdes et peptidiques.

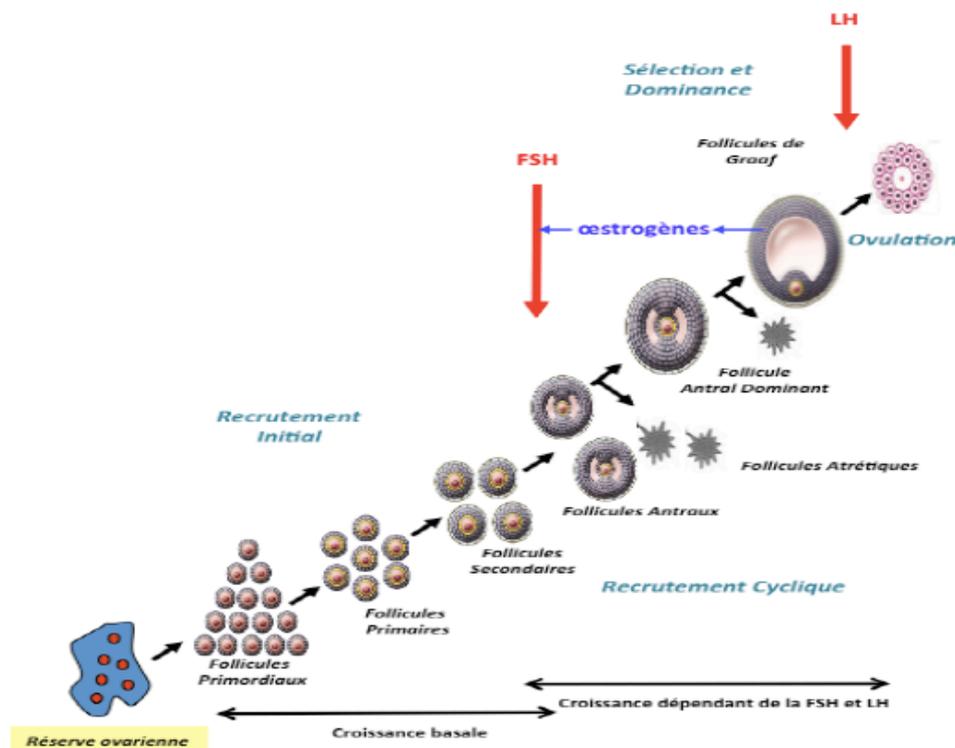
Sa structure comprend deux parties :

- Au centre, le stroma ovarien est constitué de cellules fusiformes, de fibres de collagène et de substance fondamentale. La zone centrale du stroma ovarien, la médullaire, est richement vascularisée.
- A la périphérie du stroma, le cortex ovarien est essentiellement constitué de nombreux follicules à différents stades de développement. Chaque follicule est constitué d'un ovocyte immature bloqué en première division de méiose

depuis la vie embryonnaire, entouré de cellules somatiques (cellules de la granulosa, de la thèque interne et de la thèque externe en fonction du stade de développement folliculaire).

La réserve ovarienne, constituée de follicules primordiaux, au repos, est établie, chez la femme, dès la vie embryonnaire. Ces follicules primordiaux sont constitués par un ovocyte immature entouré par quelques cellules de la granulosa aplaties. Ces follicules quiescents sont principalement situés dans le cortex ovarien. Ce stock est maximal pendant la vie fœtale puis ne cesse de diminuer au cours de la vie jusqu'à la ménopause.

La folliculogénèse, qui correspond à la croissance du follicule une fois qu'il est sorti de sa phase de quiescence, permet d'aboutir à des follicules matures. Elle se décompose en 4 stades (*Figure 2*):



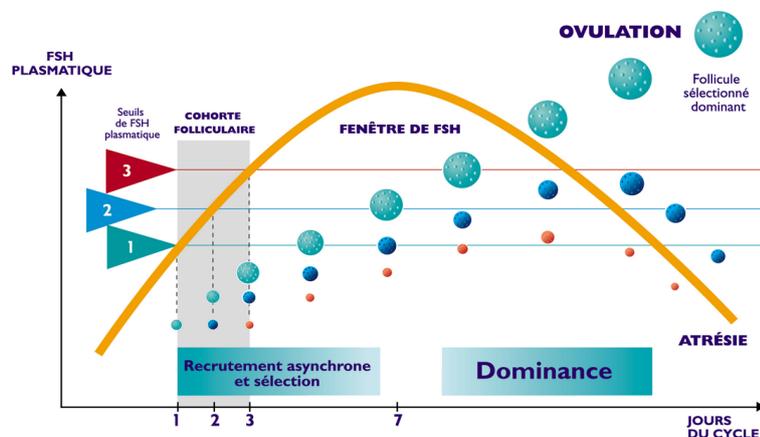
**Figure 2:** Etapes de la folliculogénèse (Adapté de McGee et Hsueh) (38)

- Le recrutement initial : il s'agit de l'entrée en croissance des follicules primordiaux. Ce phénomène débute dès la vie fœtale et est continu jusqu'à la

ménopause. Les mécanismes régulant cette entrée en croissance sont complexes. Il existe une balance fine entre des facteurs activant ce recrutement initial et des facteurs l'inhibant, comme l'Hormone Anti-Mullérienne (AMH). Cette phase semble indépendante des gonadotrophines (39).

- La croissance basale: elle permet la croissance du follicule primordial jusqu'au stade pré-antral. Avant la puberté, tous les follicules ayant débuté leur croissance rentrent en atrophie à ce stade précoce de développement. Au cours de la vie, la majorité des follicules (99%) ayant débuté leur croissance disparaît par apoptose contribuant à l'épuisement de la réserve avec l'âge (36).
- La seconde phase de croissance ou croissance folliculaire terminale: elle est dépendante des gonadotrophines et permet la croissance du follicule antral jusqu'au stade pré-ovulatoire suivi de l'ovulation. Il s'agit de la phase folliculaire du cycle ovarien. Elle débute à la puberté lorsque la sécrétion de GnRH hypothalamique devient pulsatile et stimule la sécrétion hypophysaire de la Follicle Stimulating Hormone (FSH) et de la Luteinizing Hormone (LH). L'augmentation des taux circulants de FSH à chaque cycle permet le recrutement d'une cohorte de follicules antraux et leur développement au-delà du stade antral, en les préservant de l'atrophie.

Classiquement, on distingue 3 étapes lors de cette phase de croissance terminale (Figure 3).



**Figure 3:** Taux de FSH en fonction du cycle

- *Recrutement cyclique* : environ une dizaine de follicules sont recrutés à chaque cycle sous l'effet de l'augmentation de la FSH
- *Sélection* : parmi les follicules recrutés, un follicule, le plus sensible à la FSH, va être sélectionné. C'est le seul follicule qui poursuivra sa croissance jusqu'à l'ovulation.
- *Dominance* : la synthèse d'œstradiol importante par le follicule dominant va être à l'origine d'un rétrocontrôle négatif central sur la sécrétion de FSH et ainsi, diminuer la sécrétion de cette hormone durant le milieu de la phase folliculaire, aboutissant à l'atrésie des follicules non sélectionnés.

- L'ovulation : En fin de phase folliculaire, la sécrétion importante d'œstradiol par le follicule dominant entraîne un rétrocontrôle positif sur l'hypophyse à l'origine du pic de LH qui déclenche l'ovulation. La reprise de la méiose se produira au moment de l'ovulation mais ne se terminera que s'il y a fécondation. L'ovulation permet la libération de l'ovocyte après rupture du follicule ovulatoire, qui se réorganise ensuite en corps jaune et régresse après 14 jours en l'absence de fécondation, provoquant l'apparition des menstruations.

## **2) Evaluation de la réserve ovarienne et de la fonction ovarienne**

Il existe plusieurs méthodes pour évaluer la réserve ovarienne: dosages hormonaux et paramètres échographiques.

### **a- Les dosages hormonaux**

Le dosage des marqueurs hormonaux (FSH, LH, E2, inhibine B) a longtemps été le « Gold Standard » pour estimer la réserve ovarienne. Cependant, ces dosages présentent de nombreux inconvénients pour estimer la réserve ovarienne, notamment leur grande variation intra-cyclique. Ils servent essentiellement, aujourd'hui, à évaluer le fonctionnement ovarien. L'hormone antimüllérienne (AMH), sécrétée par les cellules de la granulosa des petits follicules en croissance est

impliquée dans la régulation du développement folliculaire en freinant le recrutement cyclique des follicules en croissance et en modulant la sensibilité des cellules de la granulosa à la FSH. Son dosage plasmatique est considéré aujourd'hui comme le marqueur le plus fiable de la réserve ovarienne mais est, avant tout, un marqueur de réponse à la stimulation ovarienne (40). En effet, l'AMH n'est pas actuellement reconnu comme un marqueur de la fertilité spontanée (41)(42). Par ailleurs, bien que le dosage de l'AMH semble très fluctuant en fonction du kit de dosage et que les résultats sont à interpréter en fonction du contexte clinique (43), il présente l'avantage de pouvoir être réalisé, à priori, à n'importe quel moment du cycle (44).

#### **b- Le compte des follicules antraux**

Le nombre de follicules primordiaux restants au sein de l'ovaire à un âge donné représente la réserve ovarienne. Cependant, bien que la mesure directe du pool de follicules primordiaux soit impossible, il a été démontré que le nombre de follicules antraux était proportionnellement lié à la taille du stock de follicules primordiaux à partir duquel ils ont été recrutés. Par conséquent, le compte des follicules antraux (CFA) est un bon marqueur quantitatif de la réserve ovarienne (45).

Le CFA se réalise par échographie pelvienne par voie endovaginale, idéalement en début de cycle menstruel. L'échographie consiste à faire le compte des follicules dont la taille est comprise entre 3 et 10 mm. Le CFA est un examen fiable et reproductible en particulier lorsqu'il est réalisé par des échographistes entraînés mais présente plusieurs inconvénients. Tout d'abord, cet examen est très dépendant de la qualité de l'appareil d'échographie ainsi que de l'expérience de l'opérateur. Par ailleurs, dans certaines situations comme pour les patientes vierges (échographie par voie abdominale) ou pour les patientes obèses, l'échographie peut s'avérer difficile.

Par conséquent, l'évaluation de la réserve ovarienne, repose sur l'association de l'évaluation du CFA et du dosage de l'AMH sérique. Cette évaluation reste un moyen indirect d'estimer la fertilité et n'est pas prédictif de la survenue de grossesse.

### **c- Cas particulier de l'évaluation de la réserve ovarienne chez les patientes endométriosiques**

L'évaluation de la réserve ovarienne chez les patientes atteintes d'endométriose est parfois compliquée à évaluer précisément, tant par la présence de l'endométriome en lui même que par la prise de traitement au long cours.

Tout d'abord, l'évaluation de la réserve ovarienne à l'aide du CFA peut être difficile chez les patientes porteuses d'endométriomes volumineux, malgré les performances de l'échographie pelvienne qui sont très bonnes pour le diagnostic d'endométriose ovarienne.

De plus, l'AMH est parfois diminuée chez les femmes infertiles atteintes d'endométriose (46)(47). Les femmes atteintes d'endométriose sont généralement traitées par hormonothérapie au long cours ce qui peut entraîner une modification temporaire des dosages hormonaux. Toutefois, les résultats des différentes études sont controversés. Par ailleurs, ces études portaient sur des patientes traitées par agonistes mais pas dans l'indication d'une endométriose.

Deux études prospectives, menées sur des petites cohortes de patientes pubères, observent des variations significatives du taux d'AMH sérique pouvant aller jusqu'à plusieurs mois après l'initiation d'un traitement par GnRH $\alpha$ . D'une part, l'étude de Su *et al.* utilisant des agonistes de la GnRH, a mis en évidence des variations significatives du taux d'AMH sérique quelques semaines à quelques mois après avoir débuté un traitement par agonistes de la GnRH suggérant que l'AMH n'était pas un marqueur fiable de réserve ovarienne dans cette intervalle (48). D'autre part, dans l'étude de Hagen *et al.* menée sur 15 jeunes filles présentant une puberté précoce centrale, le taux d'AMH était diminué sous traitement par GnRH $\alpha$  (à

3 et 12 mois après le début du traitement), avec un retour à la normale 6 mois après l'arrêt du traitement (49). D'autres études appuient cette théorie et démontrent que le taux d'AMH diminue lors de la prise d'agonistes au long cours mais que ce taux revient à la normale à l'arrêt de la prise d'agoniste (50) (51).

Marschalek *et al.* ont également étudié le taux d'AMH chez les patientes endométriosiques traitées par agonistes au long cours et ont montré, au contraire, que le taux d'AMH restait stable pendant toute la durée de prise de GnRH $\alpha$ , ce qui pourrait finalement permettre de l'utiliser dans l'évaluation de la réserve ovarienne chez les patientes synchronisées par des agonistes longs avant de débiter une FIV (52).

Concernant l'impact de l'utilisation d'une contraception œstro-progestative sur l'évaluation de la réserve ovarienne, les résultats des études sont également contradictoires. Il a été récemment observé par plusieurs équipes une diminution significative du taux d'AMH lors d'une prise prolongée, réversible après l'arrêt de celle-ci car l'on remarque une ré-augmentation des marqueurs de réserve ovarienne lors de l'arrêt du traitement (53)(54).

Toutefois, d'autres travaux n'ont pu constater de variation de l'AMH, quelle que soit la voie d'administration (orale, transdermique ou vaginale) suggérant que la mesure du taux d'AMH reste fiable lors de la prise d'un traitement hormonal (55)(56).

### **3) Physiopathologie de l'infertilité dans l'endométriose**

Plusieurs mécanismes peuvent expliquer l'infertilité associée à l'endométriose en fonction de l'atteinte présentée, qu'elle touche la cavité péritonéale, l'utérus ou les ovaires, mais aucun n'a fait réellement sa preuve.

### **a- Modifications anatomiques liées à l'endométriose**

Les lésions endométriosiques sévères (stades III et IV de la classification rAFS) sont le plus souvent responsables d'une infertilité tubaire par la présence de séquelles inflammatoires tubaires ou d'adhérences liées à la maladie ou aux conséquences chirurgicales. Concernant l'atteinte ovarienne, la présence d'endométriomes ou kystes endométriosiques, diminue la quantité de tissu ovarien fonctionnel disponible. La réserve ovarienne peut être d'autant altérée qu'une chirurgie touchant aux ovaires a été réalisée (57).

### **b- Modifications cytologiques et biochimiques du liquide péritonéal**

Plusieurs études ont montré des altérations de l'environnement péritonéal lorsqu'une endométriose péritonéale superficielle était présente avec une élévation de la concentration des cytokines inflammatoires, des macrophages et des prostaglandines (58). Ces modifications biochimiques entraînent une augmentation du stress oxydatif qui aurait une action néfaste sur la fertilité (59).

### **c- Altérations de la réponse immunitaire locale**

Les taux de lymphocytes et d'anticorps IgG et IgA dirigés contre l'endomètre seraient augmentés au sein de l'endomètre des patientes présentant une endométriose. Ces modifications auraient des répercussions sur la réceptivité endométriale et sur l'implantation embryonnaire (60). Par ailleurs, des auto-anticorps contre des antigènes endométriaux existeraient à des taux plus importants en présence d'endométriose (61). Enfin, des sécrétions d'anticorps anti-zone pellucide ont été rapportées dans un contexte d'endométriose (62).

### **d- Altérations des mécanismes d'implantation au sein de l'endomètre**

Plusieurs arguments biologiques suggèrent que les altérations de l'endomètre sont à l'origine de l'hypofertilité constatée chez les patientes endométriosiques. Au moment de l'implantation, une réduction de l'expression des intégrines  $\alpha$  et  $\beta$  au sein de l'endomètre des patientes endométriosiques a été démontrée. Plus récemment, une enzyme impliquée dans l'interaction

trophoblaste–blastocyste a été mise en évidence au sein de l'endomètre des patientes endométriosiques (63). Enfin, la réceptivité endométriale est sous la dépendance du taux hormonal d'oestradiol et de progestérone. Or, les femmes présentant une endométriose sont sujettes à deux anomalies : une production d'oestradiol anormale, liée à l'inflammation de la cavité utérine et une résistance à la progestérone liée aux changements des récepteurs à la progestérone (64) (65). Ces données suggèrent que les anomalies fonctionnelles de l'endomètre prédisposent à la fois au développement d'une endométriose et à celui d'une infertilité par défaut ou trouble de l'implantation.

#### **e- Altérations qualitatives de l'ovocyte et de l'embryon**

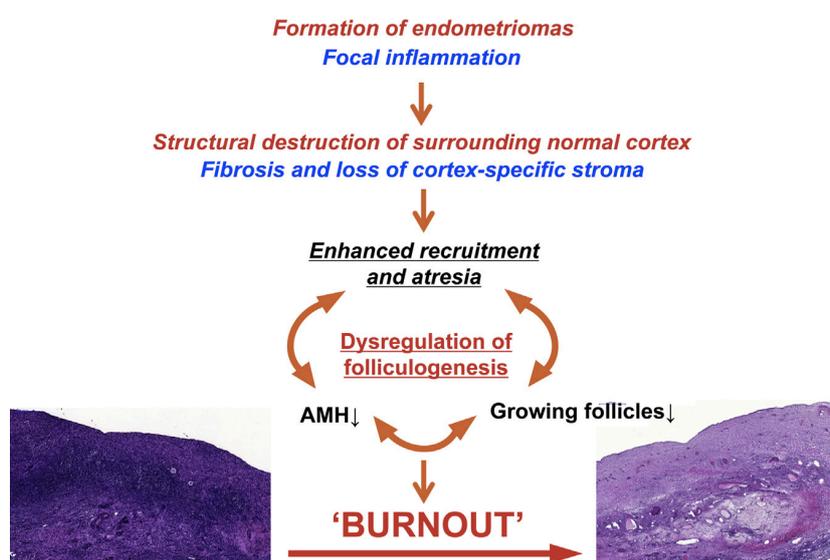
Grâce au développement des techniques d'Assistance médicale à la procréation (AMP), des études des marqueurs biologiques et moléculaires du développement des ovocytes et de la qualité de l'embryon ont pu être effectuées en comparant les patientes avec ou sans endométriose. Brizek *et al.* ont analysé 235 embryons issus de 56 cycles de Fécondation in vitro (FIV). Dans le groupe endométriose, plusieurs anomalies cytoplasmiques et nucléaires ont été observées au cours du développement embryonnaire (66). Au total, il semble que la qualité embryonnaire soit altérée en présence d'une endométriose, reflétant une qualité ovocytaire diminuée mais cet effet reste cependant toujours débattu (67).

### **4) Impact de l'endométriome sur la fertilité**

#### **a- Impact de l'endométriome sur la réserve ovarienne**

Le déclin du stock de follicules lié à l'âge, et plus particulièrement après 37 ans, peut arriver plus tôt en cas d'endométriose ovarienne (52). Ainsi, les endométriomes, en eux-mêmes, semblent entraîner une altération de la réserve ovarienne. En effet, la présence d'un endométriome a été retrouvée associée à une baisse de l'AMH (68) et à une diminution du nombre moyen de follicule par ovaire (69). Kitajima *et al.* a mis en évidence, au niveau du cortex ovarien de femmes

porteuses d'endométriose, une augmentation du nombre de follicules atrophiques, associée à une diminution de la proportion des follicules primordiaux et une augmentation de la croissance folliculaire initiale (70). Les mécanismes physiopathologiques à l'origine de l'entrée en croissance brutale des follicules seraient une association entre l'inflammation, la fibrose, une diminution de la vascularisation et une augmentation du stress oxydatif liée à la présence de l'endométriose. Cette théorie du « Burn-out » expliquant la déplétion folliculaire, a été proposée dans plusieurs situations, comme la gonadotoxicité de certaines chimiothérapies (71) ou la perte folliculaire observée au cours de la greffe de cortex ovarien (72) (Figure 4).



**Figure 4:** Théorie du "Burn-out" folliculaire (70)

### **b- Impact de l'endométriose sur la qualité ovocytaire**

Les molécules contenues dans l'endométriose ainsi que les éléments cellulaires tapissant la surface interne de l'endométriose semblent induire une altération de la qualité ovocytaire. En effet, il a été retrouvé une concentration beaucoup plus élevée de fer, d'espèces réactives de l'oxygène (telles que la lactose déshydrogénase, la 8-hydroxydeoxyguanosine...) (73) ainsi que d'oxyde nitrique (74) dans les endométrioses en comparaison à des kystes non endométriosiques. La

présence de ces molécules en excès n'est pas contre balancée par les molécules anti-oxydantes ce qui induit un stress oxydatif. Le liquide des kystes endométriosiques est donc un fort inducteur de stress oxydatif et altère les fonctions cellulaires en régulant l'expression des gènes ainsi que l'activité des cytokines pro-inflammatoires, des molécules d'adhésion, des facteurs angiogéniques et des facteurs de croissance (75).

### **c- Impact de l'endométriome sur les résultats de la FIV**

La présence d'un endométriome ne semble pas influencer négativement les résultats de la FIV. En effet, la méta-analyse de Hamdan *et al.* incluant 33 études comparant l'impact de l'endométriome sur les résultats en FIV a démontré que la présence d'un endométriome, qu'il soit ou non opéré, ne diminuait pas les taux de grossesses même si les taux d'annulation étaient plus importants (76).

## **III. Prise en charge de l'endométriose**

Il n'existe à ce jour aucun traitement curatif de la maladie hormis l'exérèse chirurgicale totale des lésions. Les traitements médicaux utilisés jusqu'à présent reposent sur une hormonothérapie visant à bloquer la fonction ovarienne dont l'effet n'est que suspensif et transitoire.

### **1) Traitement Médical**

Le traitement médical est hormonal et repose sur le blocage de la fonction ovarienne. Il est proposé en dehors de tout désir de grossesse et n'est que symptomatique. Plusieurs classes thérapeutiques telles que la pilule œstro-progestative, les progestatifs et les analogues de la GnRH sont disponibles et ont été proposées dans cette indication. Leur efficacité étant similaire, le choix se fonde sur le coût et les effets secondaires (77). De plus, leur effet n'est que suspensif et souvent transitoire avec une récurrence de la symptomatologie douloureuse après 6 mois de traitement chez plus de la moitié des patientes (78). L'efficacité relative des

traitements hormonaux est en partie liée à la résistance à la progestérone observée dans les cellules endométriosiques qui diminue l'efficacité des progestatifs de synthèse et à la production d'aromatase qui induit une production locale autonome d'œstrogènes. Le traitement antigonadotrope n'a pas démontré de bénéfice en terme de fertilité spontanée mais est associé à une augmentation des taux de grossesses en FIV (79). Dans cette optique, la contraception orale combinée est à proposer en première intention (78).

Selon les recommandations de 2017 de l'HAS (80), les traitements hormonaux en première intention dans la prise en charge de l'endométriose douloureuse sont :

- la contraception par œstroprogestatifs
- le DIU au lévonorgestrel (Mirena®)

Le choix de ce traitement doit être guidé par les contre-indications, les effets indésirables potentiels, les traitements antérieurs et l'avis de la patiente.

Les traitements hormonaux de deuxième intention sont :

- la contraception microprogestative orale au désogestrel,
- l'implant à l'étonogestrel (Nexplanon®)
- les GnRHa en association à une add-back thérapie
- le dienogest (Visanne®)

En cas de prescription d'un GnRHa dans un contexte d'endométriose : il est impératif de prescrire une add-back thérapie comportant un œstrogène afin de prévenir la baisse de densité minérale osseuse et améliorer la qualité de vie des patientes. Il est donc recommandé d'y adjoindre un progestatif. De plus, cette add-back thérapie doit être débutée avant le 3ème mois pour limiter les effets secondaires.

Le traitement médical hormonal est également indiqué à la suite d'une chirurgie pour endométriose ou endométriome car il permet de réduire le risque de récurrence douloureuse de l'endométriose et d'améliorer la qualité de vie des

patientes. L'administration des traitements en continu en cas de dysménorrhée est à privilégier.

## 2) Traitement Chirurgical

Le traitement chirurgical intervient souvent lorsque le traitement médical a échoué. Seule une chirurgie extensive comparable à une chirurgie carcinologique « R0 » reposant sur l'exérèse de toutes les lésions d'endométriose en gardant pour objectif la conservation de la fécondité, permet de contrôler la symptomatologie douloureuse et de prévenir les récives (81) (82).

Dans le contexte d'infertilité, le traitement chirurgical améliore la fertilité naturelle à condition d'attendre un délai suffisamment long en post-opératoire (un an en moyenne).

Pour illustrer ce propos, plusieurs essais randomisés ont été publiés comparant l'exérèse des lésions et l'absence de traitement chirurgical. L'étude de Marcoux *et al.*, incluant 341 patientes infertiles présentant des lésions d'endométriose minime à modérée, a prouvé un bénéfice thérapeutique du traitement coelioscopique des lésions d'endométrioses (83). Dans un délai de 36 semaines après la coelioscopie, le taux de grossesses menées à plus de 20 semaines était de 30 % dans le groupe traité et de 17 % dans le groupe non traité ( $p=0.006$ ). La résection coelioscopique des lésions d'endométriose minime à modérée semble donc améliorer la fertilité. La seconde étude de Parazzini *et al.*, incluant 101 patientes n'objectivait pas ce bénéfice (84). Cependant, la validité de cette étude a été plusieurs fois remise en cause en raison de plusieurs biais méthodologiques. Lorsque les résultats des deux études sont combinés, le gain en terme de fertilité est 8,6 % (IC 95 % :2,1–15) (85). L'efficacité des différentes méthodes chirurgicales (exérèse, destruction, laser, électrocoagulation, cryothérapie) semble être identique (83).

La coelioscopie n'a plus sa place dans le diagnostic de l'endométriose mais permet de déterminer la sévérité de la maladie à l'aide du score rAFS et caractérise le score EFI qui permet de prédire l'obtention d'une grossesse hors AMP.

### **3) Assistance Médicale à la Procréation (AMP)**

Vingt-cinq à 40% des patientes endométriosiques sont infertiles et la prise en charge en AMP est par conséquent souvent nécessaire (86). Toutes les techniques de procréation médicalement assistée sont utilisées dans le cadre de l'endométriose même si la FIV reste la technique de référence. Les différentes techniques d'AMP et leurs modalités ne diffèrent pas des autres indications. Aucune étude prospective randomisée n'a jamais permis de montrer qu'un protocole de stimulation était supérieur à un autre pour la réalisation d'une FIV chez une patiente qui a été traitée pour endométriose. Actuellement, on utilise le plus souvent les protocoles dits longs utilisant des agonistes de la GnRH (87).

#### **a- Stimulation ovarienne et insémination intra-utérine hors FIV**

Après échec des traitements médico-chirurgicaux, une prise en charge en médecine de la reproduction est généralement proposée. L'efficacité de la stimulation ovarienne associée ou non à une insémination intra-utérine (IIU) dans un contexte d'endométriose, a été largement étudiée. Plusieurs études randomisées réalisées chez des patientes atteintes d'endométriose ont montré un bénéfice thérapeutique en terme de fertilité suite à une stimulation par gonadotrophines et IIU (88) (89). D'autre part, Tummon *et al.* a démontré que ce bénéfice était d'autant plus important pour les endométrioses minimales à modérées (90). Enfin, dans l'étude de Chaffkin *et al.*, le taux de fécondation était plus important chez des patientes recevant un traitement par gonadotrophines associé à des IIU que chez des patientes traitées par gonadotrophines seules (91). Ainsi la stimulation ovarienne associée à une IIU pourrait être indiquée en cas d'infertilité chez des patientes présentant des lésions minimales ou légères.

Par conséquent, en cas d'endométriose superficielle ou modérée, avec perméabilité tubaire conservée, en l'absence de facteurs masculins défavorables ou de réserve ovarienne altérée, 2 à 3 cycles de stimulation ovarienne par gonadotrophines peuvent être proposés, éventuellement associés à des IUI (92). En dehors de ces situations, ou en cas d'échec, le recours à la FIV doit être envisagé.

### **b- Fécondation in vitro**

Devant une femme infertile présentant une endométriose, en particulier en cas d'endométriose profonde ou d'endométriomes, la FIV d'emblée est l'option choisie par de nombreux centres pour plusieurs raisons. Premièrement, des travaux cliniques ont montré que la prise en charge en FIV donnait des résultats similaires chez les patientes présentant de l'endométriose et chez celles prises en charge pour une cause tubaire ou masculine (93). Deuxièmement, la prise en charge chirurgicale entraîne inévitablement un délai supplémentaire avant une éventuelle FIV et ce délai est difficilement acceptable quand les patientes ont plus de 35 ans, qu'elles ont des critères d'insuffisance ovarienne débutante ou qu'elles présentent des antécédents de chirurgie de l'endométriose. Troisièmement, les recommandations de l'ESHRE ont bien souligné le faible niveau de preuve concernant l'avantage d'une chirurgie de résection avant une FIV (94). Finalement, si le risque associé à cette chirurgie est acceptable quand il s'agit de soulager des douleurs invalidantes ou d'améliorer la qualité de vie, il l'est beaucoup moins quand l'objectif de la chirurgie est d'améliorer la fertilité.

#### *i) Protocoles de FIV*

Initialement, la méta-analyse de Sallam *et al.*, publiée en 2010, avait conclu à la supériorité des protocoles utilisant des agonistes de la GnRH pour les stimulations en FIV chez les patientes atteintes d'endométriose (95). Depuis, de nouvelles études ont montré des résultats comparables en cas d'utilisation de protocoles antagonistes, éventuellement associés à un pré-traitement hormonal (96). En effet, le blocage ovarien avant FIV semble bénéfique, qu'il s'agisse de l'utilisation

prolongée des agonistes de la GnRH (97) ou de l'utilisation d'un traitement par œstroprogestatifs en continu. De Ziegler *et al.* ont ainsi démontré que l'utilisation d'une contraception œstroprogestative six à huit semaines avant la stimulation pour FIV améliorerait les résultats en cas d'endométriose et ce, quelque soit le stade de la maladie (79). Enfin, l'étude de Purata *et al.* compare ces 2 protocoles de stimulation (par agoniste de la GnRH ou par antagoniste), pour 1180 patientes atteintes d'endométriose et retrouve des taux de grossesses obtenus en FIV équivalents dans les 2 groupes (98).

ii) *Résultats de la FIV dans l'indication « endométriose »*

Bien que l'efficacité de la FIV dans le contexte d'endométriose ait été évaluée dans plusieurs études, les résultats sont variables.

Tout d'abord, certaines études ont montré une altération de la réponse ovarienne à la stimulation. En effet, la croissance folliculaire semble plus lente, les doses de gonadotrophines plus importantes et le nombre d'ovocytes recueillis plus faible (99)(100). Pourtant, Olivennes *et al.* ont montré que les taux de grossesses après FIV étaient comparables dans un contexte d'endométriose isolée ou dans un contexte d'infertilité tubaire (99). Par ailleurs, dans cette étude, le stade de l'endométriose ne faisait pas varier les taux de grossesses. À l'opposé, Aboulghar *et al.* ont montré que les résultats de la FIV étaient significativement plus faibles chez les patientes présentant une endométriose de stade IV avec un antécédent de traitement chirurgical par rapport à un groupe témoin de patientes présentant une infertilité tubaire (101).

Si les premières publications concernant les résultats de la FIV en cas d'endométriose relevaient des taux de succès inférieurs à ceux des autres indications, de très nombreuses publications plus récentes retrouvent finalement des taux de grossesse équivalents, y compris pour les endométrioses les plus sévères (93). La publication américaine de Kawwass *et al.* comparant les taux de grossesses dans les indications « endométriose » et « infertilité masculine » retrouve dans le

groupe « endométriose » un nombre plus faible d'ovocytes ponctionnés, une augmentation du risque d'annulation mais aucune différence significative pour les taux de naissances par transfert (37,2 % versus 37,6 %) (102).

*iii) Impact de la FIV sur le risque de complications de l'endométriose*

La réalisation d'une FIV pourrait exposer les patientes à plusieurs types de complications.

Tout d'abord, la stimulation ovarienne dans un contexte d'endométriose, pathologie hormono-dépendante, pourrait entraîner une progression de la maladie. De rares cas cliniques rapportent effectivement des complications urétérales et digestives nécessitant une intervention chirurgicale en urgence. De plus, des perforations intestinales, des pneumothorax, des ruptures vasculaires pelviennes ont été rapportées (103). Cependant, de nombreuses études sont rassurantes quant au risque de progression de la maladie en cours de stimulation ovarienne (104) (105). Selon les recommandations de l'ESHRE, il n'y aurait pas d'augmentation des risques de récurrence de la maladie au cours ou au décours de la stimulation ovarienne (96).

De plus, la présence d'endométriome lors de la ponction de FIV pourrait engendrer des difficultés supplémentaires. Cependant, c'est plutôt des conditions locales liées à la présence d'endométriose elle-même, comme les adhérences ou les remaniements anatomiques qui semblent impacter la réalisation de la ponction. L'accessibilité des ovaires peut également être plus difficile avec une mobilité restreinte. Par ailleurs, la ponction en présence d'un endométriome expose à un risque infectieux. Plusieurs cas d'abcédation ont en effet été rapportés dans la littérature (106). Différentes substances ont été testées afin de limiter le risque d'abcédation et de récurrence: éthanol, tétracycline, méthotrexate. Cependant, l'étude récente de Santulli *et al.* n'a pas retrouvé de majoration de risque d'abcès tubo-ovariens liés à une ponction de FIV chez les patientes porteuses d'endométriomes. Les patientes atteintes d'endométriose sont pourtant plus à risque de développer

une infection pelvienne de par leur pathologie. Des mesures de prévention d'abcès tubo-ovariens post ponction de FIV sont donc proposées: désinfection à la bétadine suivie d'un lavage abondant au sérum physiologique (107), antibioprophylaxie systématique par 1g de Céfazoline IV au moment de la ponction (108).

La question de l'impact de l'effraction d'un kyste endométriosique sur une éventuelle contamination des ovocytes au cours d'une ponction se pose également. Plusieurs études n'ont pas montré de différence concernant la qualité embryonnaire sur les ovocytes en contact avec le liquide de l'endométriome. L'étude de Benaglia *et al.* a montré un meilleur taux de développement embryonnaire mais associé à un taux de grossesse plus bas. Il est donc recommandé d'arrêter transitoirement la ponction afin de rincer l'aiguille avant de ponctionner les autres follicules (109).

Enfin, concernant les douleurs en cours de stimulation, Santulli *et al.* ont montré qu'il n'y avait pas d'exacerbation des douleurs des patientes endométriosiques, sujettes aux dysménorrhées invalidantes. De plus, leur qualité de vie n'était pas impactée par la procédure de FIV en comparaison aux patientes sans endométriose (110).

#### **4) Stratégie de prise en charge de l'infertilité dans l'endométriose**

La difficulté de la prise en charge de l'infertilité dans l'endométriose repose dans les indications de chirurgie ou de FIV.

Pour Barri *et al.* la meilleure option est l'association de la chirurgie et de la FIV (111). Dans cette publication, les patientes ayant choisi la chirurgie de première intention avaient un taux de grossesse spontanée de 54,2 % contre 32,3% chez les patientes ayant bénéficié d'une FIV de première intention. Les patientes n'ayant pas été enceintes après la chirurgie ont bénéficié d'une FIV et le taux grossesse global (spontanées et après FIV) des patientes ayant été opérées était de 65,8 %. Cette étude n'incluait pas exclusivement des patientes avec endométriose profonde.

En ce qui concerne l'endométriose profonde, les résultats des différentes séries publiées donnent à débattre. D'un côté, les résultats de plusieurs séries publiées sont en faveur d'une chirurgie première (112) (113). D'un autre côté, d'autres publications orientent plus vers l'option FIV de première intention (114) (93). Plusieurs facteurs tels que l'âge et l'AMH sont à prendre en compte pour identifier les patientes qui pourraient bénéficier de la FIV de première intention. Dans l'étude de Ballester *et al.*, les patientes prises en charge en AMP et présentant des lésions d'endométriose digestive non opérées présentaient de moins bons résultats lorsque l'AMH était inférieure à 1 ng/mL et lorsque l'âge augmentait (114).

Bien que la majorité des études aillent dans ce sens, une étude récente contredit les données habituelles sur l'âge et l'AMH. En effet, Stochino-Loi *et al.* ont évalué la fertilité, spontanée et en AMP, après chirurgie de l'endométriome et de l'endométriose sévère. Ils ont mis en évidence que ni l'AMH (avec un seuil de 2 ng/mL) ni l'âge (avec un seuil de 38 ans) ne semblaient influencer les chances de grossesses (115). Enfin, l'étude de Bendifallah *et al* serait en faveur d'un traitement chirurgical avant FIV pour les patientes infertiles présentant une endométriose profonde avec atteinte colorectale et des facteurs associés défavorables (âge > 35 ans, AMH < 2 ng/mL ou encore en présence d'une adénomyose) (116). Les patientes ne présentant pas de facteurs associés défavorables sus-cités n'avaient pas d'avantage à une chirurgie avant FIV.

## **5) Conséquences du traitement de l'endométriose sur la réserve ovarienne**

### **a- Conséquences du traitement médical sur la réserve ovarienne**

Le traitement médical de l'endométriose reposant sur un traitement hormonal à long terme visant à bloquer la fonction ovarienne, les patientes atteintes d'endométriose restent généralement pendant plusieurs années sous hormonothérapie.

Comme décrit précédemment, plusieurs études se sont intéressées à l'impact du traitement par contraception œstro-progestative ou par agonistes au long cours sur les marqueurs de la réserve ovarienne mais les résultats sont controversés.

Concernant l'impact de la durée du traitement hormonal sur la réserve ovarienne, Kucera *et al.* a démontré l'absence d'effet délétère d'un traitement hormonal prolongé, d'une durée minimale de 10 ans, sur la réserve ovarienne (117).

Néanmoins, il est important de garder à l'esprit que les patientes endométriosiques sous hormonothérapie au long cours ont souvent débuté ce traitement à l'adolescence lorsqu'elles se plaignent de dysménorrhées invalidantes. Les patientes sont alors sous traitement pour une durée le plus souvent indéterminée, au cours de laquelle le vieillissement ovarien physiologique se prolonge et est à l'origine d'une perte folliculaire.

Par conséquent, malgré la difficulté relative à évaluer la réserve ovarienne des patientes endométriosiques sous traitement hormonal au long cours, la plupart des études semblent plutôt démontrer l'innocuité de ce traitement quant à la réserve ovarienne.

### **b- Conséquences du traitement chirurgical sur la réserve ovarienne**

La plupart des études mettent en évidence un impact négatif de la chirurgie de l'endométriome, et plus particulièrement la kystectomie, sur la réserve ovarienne. En effet, plusieurs études retrouvent une baisse de l'AMH significative 1 mois (135), 6 mois (118) et 9 mois après une chirurgie pour endométriome (119). Ce déclin apparaît accru en cas de kystectomie pour endométriomes bilatéraux (136). La méta-analyse de Raffi *et al.* publiée en 2012 portant sur 8 études incluant 237 patientes ayant bénéficié d'une kystectomie ovarienne pour endométriome uni ou bilatéral a montré une chute jusqu'à 40% de l'AMH en post-opératoire (120). Cependant, il faut noter l'hétérogénéité de ces études avec des taux d'AMH mesurés entre 1 et 9 mois

post chirurgie. La même année, Somigliana *et al.* ont également mis en évidence une diminution de l'AMH en post-opératoire chez des patientes opérées d'une kystectomie pour endométriose, cette diminution étant d'autant plus marquée que les patientes ont bénéficié d'une kystectomie bilatérale (121). De plus, Streuli *et al.* retrouvent que la présence d'un endométriose n'altère pas la réserve ovarienne mais c'est le fait d'avoir bénéficié d'une chirurgie pour endométriose qui diminue la réserve ovarienne (122). En effet, sur les 313 patientes atteintes d'endométriose, seules celles ayant eu un antécédent de chirurgie pour endométriose avaient une AMH diminuée.

Néanmoins, selon Vignali *et al.*, la baisse de l'AMH en post-opératoire immédiat d'une kystectomie uni ou bilatérale serait temporaire avec une AMH normale dans les 12 mois post opératoire. Les 12 patientes opérées d'une kystectomie bilatérale avaient néanmoins une baisse de l'AMH plus importante que les 10 patientes opérées d'une kystectomie unilatérale (123).

La méta-analyse de Muzii *et al.* a évalué l'impact de la chirurgie pour endométriose sur les résultats du CFA (124). Elle n'a pas mis en évidence de différence significative entre l'ovaire porteur d'un endométriose avant et après la chirurgie. L'ovaire porteur d'endométriose avait certes un CFA plus bas que l'ovaire controlatéral sain, mais ce résultat n'a pas été affecté par la chirurgie.

## **IV. Préservation de la fertilité**

### **1) Généralités**

La préservation de la fertilité (PF) féminine consiste en la réalisation de différentes techniques permettant de conserver des gamètes lorsqu'une prise en charge médicale ou une pathologie est susceptible d'altérer la fertilité. La PF s'est développée au cours de ces dernières années grâce à l'amélioration des techniques de cryopréservation ovocytaire, notamment la vitrification. En France, la PF s'inscrit

dans les différentes lois de bioéthiques depuis 1994. L'article L. 2141-11, modifié par la loi 2011-814 du 7 juillet 2011, prévoit que : « Toute personne dont la prise en charge médicale est susceptible d'altérer la fertilité, ou dont la fertilité risque d'être prématurément altérée, peut bénéficier du recueil et de la conservation de ses gamètes ou de ses tissus germinaux en vue de la réalisation ultérieure, à son bénéfice, d'une assistance médicale à la procréation ou en vue de la préservation de la restauration de sa fertilité. »

## 2) Indications de préservation de la fertilité

La PF a initialement été développée pour les jeunes patientes atteintes de pathologies cancéreuses. Cependant, le cadre législatif a permis d'ouvrir largement l'éventail des indications pour couvrir, outre le cancer, des situations médicales bénignes susceptibles d'altérer la fonction gonadique par elles-mêmes ou par le fait des traitements nécessaires (médicaux ou chirurgicaux). La question se pose donc pour les pathologies dont l'histoire naturelle concourt à plus ou moins brève échéance, à une insuffisance ovarienne ou plus généralement à une altération de la fertilité. A ce jour, de nombreuses indications de PF sont donc proposées (*Figure 5*).

Indications de PF
❖ <b>Oncologiques, nécessitant un traitement gonadotoxique</b>
- Maladies hématologiques (leucémies, lymphome de Hodgkin, lymphome non Hodgkinien)
- Cancer du sein
- Sarcomes
- Autres cancers pelviens
❖ <b>Non oncologiques</b>
- Maladies systémiques nécessitant un traitement gonadotoxique
- Pathologies ovariennes (Tumeurs bénignes bilatérales, endométriome, risque de torsion ovarienne)
- Risque d'insuffisance ovarienne prématurée (antécédents familiaux, syndrome de Turner)
❖ <b>Raisons personnelles</b> (âge, désir de grossesse repoussé à plus tard)

**Figure 5:** Indications de PF (*Adapté de Donnez et al.*) (125)

La PF « sociétale », c'est-à-dire pour que les femmes puissent conserver leurs ovocytes sans raison médicale autre que de prévenir la chute de la fertilité liée à l'âge n'est pas autorisée en France.

### **3) Techniques de préservation de la fertilité**

Plusieurs techniques de PF féminines sont actuellement disponibles. La technique la plus établie est actuellement la vitrification d'ovocytes ou d'embryons après stimulation ovarienne. Ainsi, la cryopréservation de tissu ovarien, la congélation d'ovocytes ou d'embryons après MIV, la suppression ovarienne par agonistes de la GnRH restent à ce jour considérées comme expérimentales.

#### **a- Prévention médicamenteuse par agonistes de la GnRH**

Les mécanismes physiopathologiques à l'origine de l'utilisation des agonistes de la GnRH sont multiples (126): diminution du nombre de follicules en croissance et maintien des follicules à l'état quiescent, effet direct protecteur des agonistes de la GnRH sur les ovaires, diminution de la vascularisation ovarienne avec apport moindre des substances cytotoxiques, up-regulation des molécules anti-apoptotiques. Cependant, ce rationnel est remis en question car il est reconnu que l'entrée en croissance des follicules primordiaux est indépendante des gonadotrophines.

Cette stratégie de PF présente par ailleurs des avantages tels que l'absence d'intervention chirurgicale, ou l'induction d'une aménorrhée. Elle provoque une stimulation ovarienne relative, seulement liée à l'effet flare-up. La tolérance et les effets indésirables restent toutefois à prendre en compte. En effet, les agonistes de la GnRH induisent un syndrome climatérique lié à l'hypo-œstrogénie induite avec bouffées de chaleur et sécheresse vaginale qui peut être invalidant. Un déficit de la minéralisation osseuse peut également survenir lors d'un traitement prolongé.

Si certains auteurs considèrent l'utilisation des agonistes de la GnRH comme une technique efficace de PF (127)(128)(129), leur efficacité reste controversée (130)(131)(132). En conséquence, les recommandations de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) soulignent l'absence de preuves suffisantes de leur efficacité en tant que méthode de PF (133). Leur utilisation en PF doit donc s'inscrire dans le cadre d'une démarche éclairée de la patiente avec participation à des essais cliniques et en association avec d'autres techniques de PF.

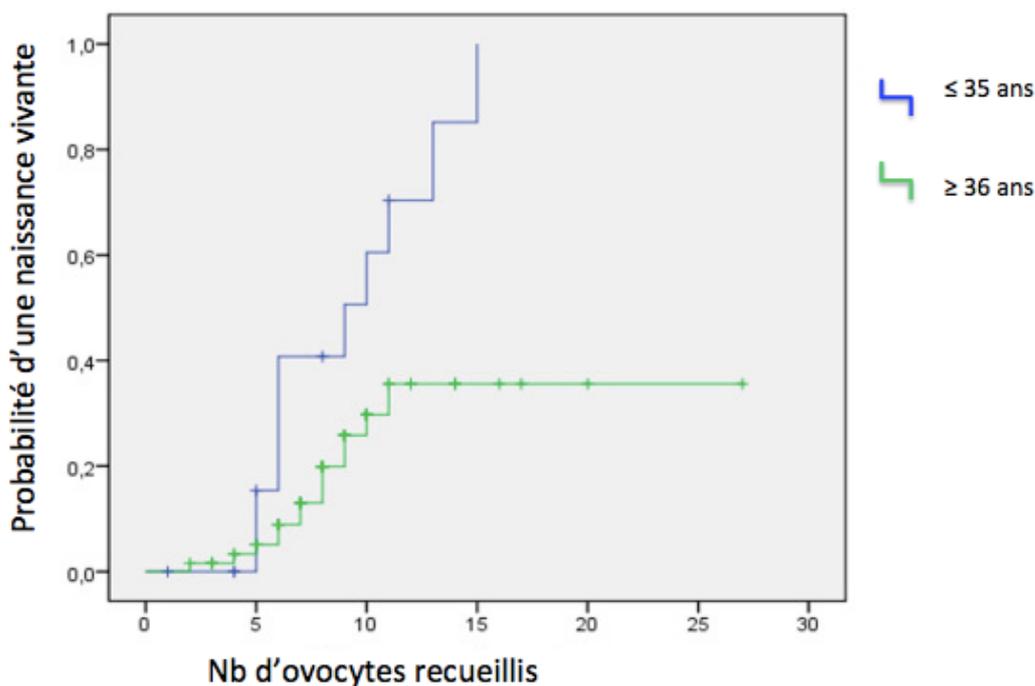
### **b- Cryopréservation ovocytaire ou embryonnaire après stimulation de l'ovulation**

La cryopréservation embryonnaire existe depuis une trentaine d'années et est utilisée quotidiennement dans les centres d'assistance médicale à la procréation. Cette technique a été pendant longtemps la seule considérée comme non expérimentale en PF. Actuellement, la congélation ovocytaire peut être proposée comme une technique de choix, du fait de résultats en constante amélioration (134). Le principe repose sur une hyperstimulation ovarienne contrôlée grâce à l'injection de gonadotrophines exogènes puis d'une vitrification des ovocytes matures recueillis.

Tous les protocoles de stimulation sont possibles mais l'utilisation des antagonistes de la GnRH sera privilégiée car ils ont une durée courte, et peuvent être démarrés en urgence quelque soit la phase du cycle menstruel. Leur utilisation est facile et ils permettent un déclenchement de l'ovulation par agonistes de la GnRH ce qui limite le risque de syndrome d'hyperstimulation ovarienne. Seules les femmes bénéficiant d'un traitement de fond par agonistes de la GnRH seront stimulées selon des protocoles dits longs. Le processus de vitrification, a récemment supplanté la congélation lente, tant pour les embryons que pour les ovocytes. Elle consiste en une descente très rapide en température à l'aide de très fortes doses d'agents cryoprotecteurs, sans formation de cristaux de glace, ce qui permet l'obtention d'excellents taux de survie lors de la décongélation.

Le choix d'une cryopréservation d'embryons et d'ovocytes doit se faire après une discussion éclairée avec la patiente. Si la patiente est en couple et souhaite préserver des embryons, elle ne pourra les réutiliser qu'avec son partenaire actuel, les conséquences d'une telle décision poussant souvent les patientes à partager la cohorte des ovocytes, une part en cryopréservation embryonnaire, une part en vitrification ovocytaire. Le prérequis reste alors l'obtention d'une cohorte ovocytaire suffisante.

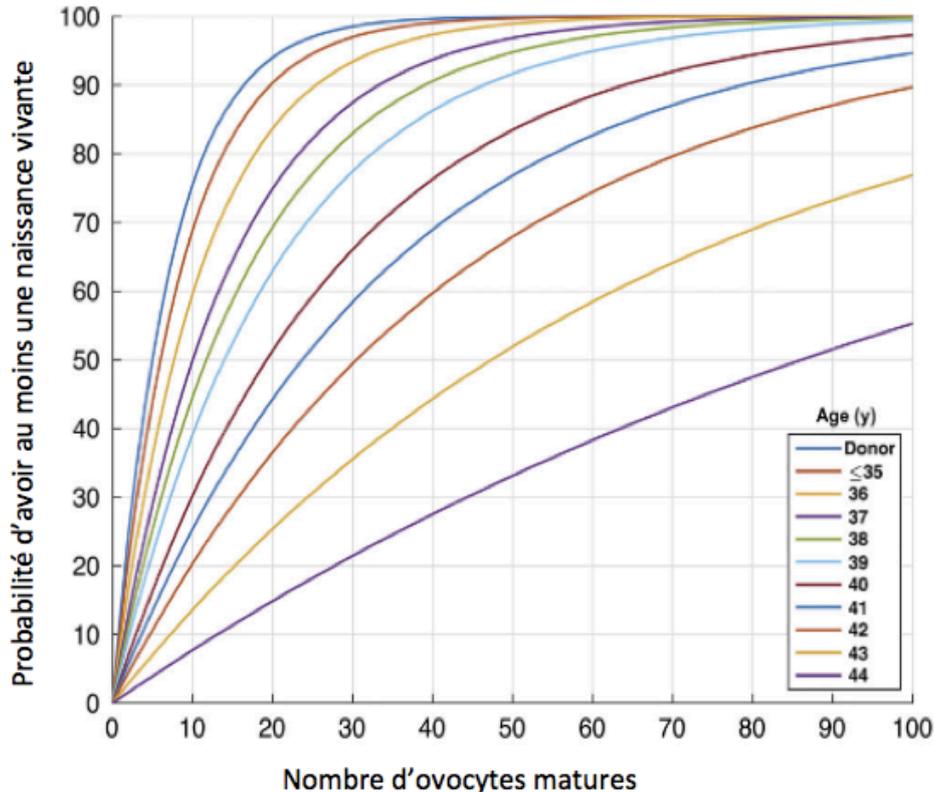
La principale question qui se pose est le nombre d'ovocytes matures congelés nécessaires pour obtenir une grossesse. D'après Cobo *et al.*, le nombre d'ovocytes nécessaires afin d'obtenir une naissance vivante varie considérablement en fonction de l'âge, le seuil étudié étant posé à 36 ans (135). Ainsi, avant 35 ans, la probabilité d'avoir une naissance avec 8 ovocytes recueillis est de 40,8% alors qu'elle n'est que de 19,9% après 36 ans. D'autre part, cette probabilité augmente fortement lorsque l'on passe de 5 à 8 ovocytes chez les moins de 35 ans (de 15,4% à 40,8%, soit un gain de 8,4% par ovocyte recueilli supplémentaire) mais beaucoup plus lentement chez les plus de 36 ans (de 5,1% à 19,9% soit un gain de 4,9% par ovocyte recueilli supplémentaire) (Figure 6).



	≤ 35 ans		≥ 36 ans
Nb ovocytes	Probabilité de naissance vivante (IC 95%)	Nb ovocytes	Probabilité de naissance vivante (IC 95%)
5	15.4 (-4.2-35)	5	5.1 (-0.6-10.7)
8	40.8 (13.2-68.4)	8	19.9 (8.7-31.1)
9	50.6 (31.6-79.6)	9	25.8 (12.7-38.9)
10	60.5 (34.5-89.5)	10	29.7 (15.2-34.2)
15	85.2 (60.5-100)	15	35.6 (18.4-52.8)

**Figure 6:** Nombre d'ovocytes nécessaires pour l'obtention d'une naissance vivante en fonction de l'âge (*Adapté de Cobo et al.*) (135)

Par ailleurs, une étude récente de Goldman *et al.* a mis en place un nomogramme permettant d'évaluer la probabilité d'avoir une naissance vivante en fonction du nombre d'ovocytes matures recueillis et de l'âge des patientes (*Figure 7*). Ce chiffre dépend fortement de l'âge de la patiente au moment de la vitrification ovocytaire (136).

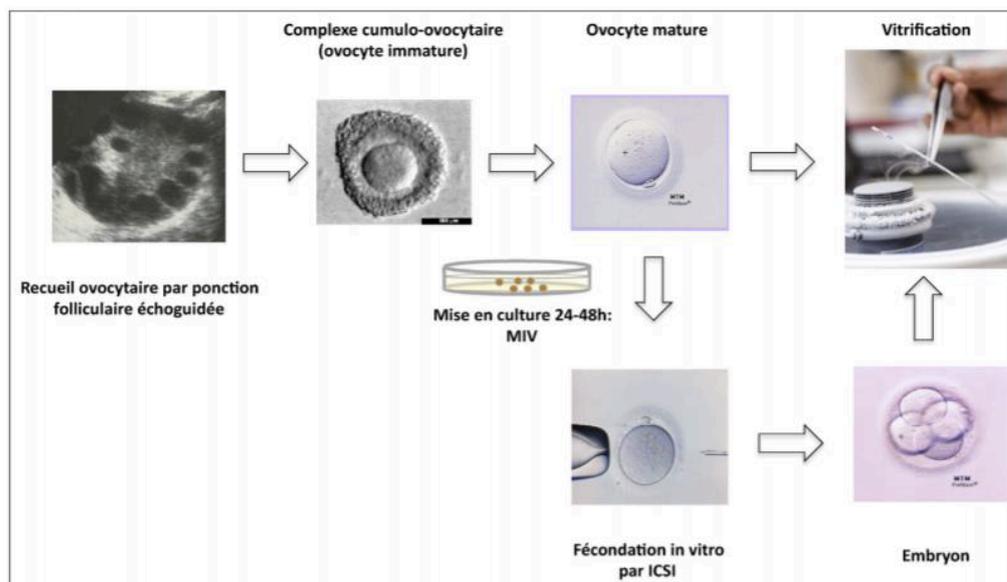


**Figure 7:** Nomogramme prédictif d'une naissance vivante en fonction du nombre d'ovocytes matures congelés et de l'âge (*Adapté de Goldman et al.*) (136)

### **c- Maturation ovocytaire in vitro**

La maturation ovocytaire *in vitro* (MIV) consiste à recueillir des ovocytes non matures à partir de petits follicules antraux, puis de les faire maturer *in vitro* au laboratoire. Le prélèvement d'ovocytes peut se faire par ponction échoguidée par voie vaginale ou au laboratoire sur une pièce de cortex ovarien (Figure 8). Cette technique peut être pratiquée sans délai et sans stimulation ovarienne préalable, quelle que soit la phase du cycle menstruel.

Cette technique a initialement été développée pour les patientes présentant un syndrome des ovaires polykystiques chez qui le risque de syndrome d'hyperstimulation ovarienne est important (137). Cependant, ses différents avantages en ont fait une technique particulièrement intéressante en PF. Cette technique de PF est préférentiellement réalisée chez les patientes ayant une indication urgente de PF ou présentant une contre-indication à la stimulation ovarienne. La majorité des études sur les résultats de la MIV proviennent de patientes présentant un SOPK. Dans cette situation, les résultats en terme de grossesses cliniques et naissances vivantes semblent moins bons que ceux obtenus après FIV conventionnelle (138).

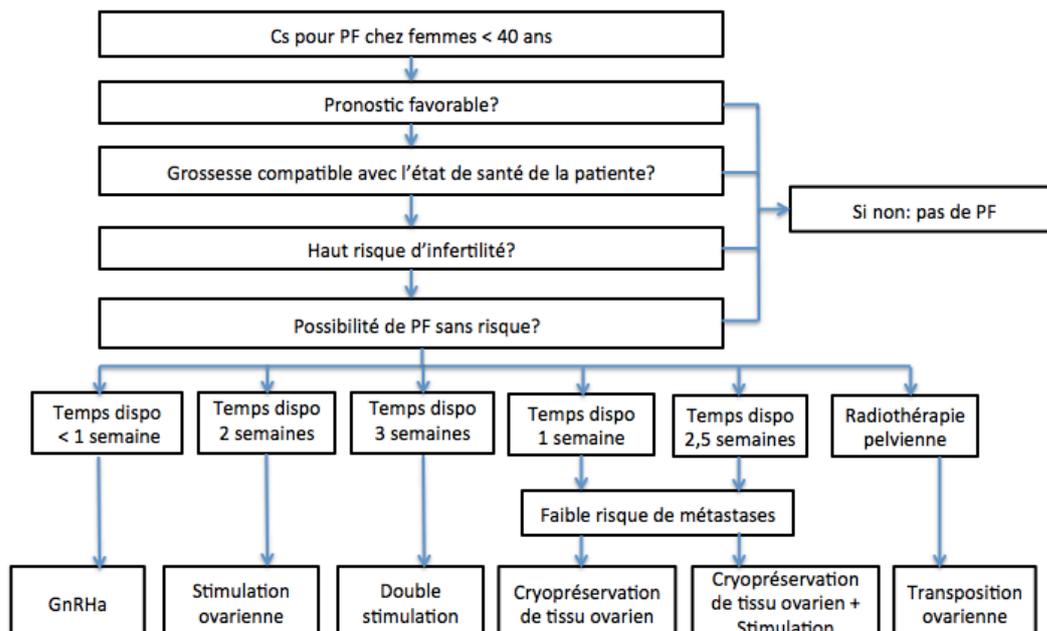


**Figure 8:** Etapes de la réalisation d'une MIV (139)

#### d- Cryopréservation de tissu ovarien

La cryopréservation de tissu ovarien consiste en un prélèvement chirurgical, par cœlioscopie, de tissu ovarien contenant des follicules primordiaux en vue d'une réimplantation future. Au moment de la réutilisation, la greffe peut être réalisée de manière orthotopique dans le pelvis (ovaire restant, ligament large...) ou hétérotopique (avant-bras, abdomen...). Cette technique offre la possibilité d'être réalisée en urgence et sans stimulation ovarienne préalable. Elle représente la seule technique offrant la possibilité d'une restitution de la fonction ovarienne endocrine et exocrine après greffe. Cette technique peut se combiner avec un recueil d'ovocytes immatures en vue de MIV et vitrification ovocytaire ou embryonnaire. A ce jour, plus de 100 naissances ont été rapportées suite à la greffe de cortex ovarien (140).

Le choix de réaliser ou non une PF puis de la technique à proposer dépend de plusieurs facteurs comme l'âge de la patiente et sa réserve ovarienne au moment des traitements, le type de pathologie et de prise en charge prévue. Un arbre décisionnel a récemment été proposé (141)(Figure 9).



**Figure 9 :** Arbre décisionnel de PF (Adapté de Schüring et al. ) (141)

## OBJECTIFS

Une consultation spécialisée de préservation de la fertilité est, de nos jours, largement proposée aux femmes jeunes atteintes d'un cancer. Cependant, de nouvelles indications ont vu le jour dans le cadre de pathologies bénignes. En particulier, les patientes atteintes d'endométriose sont de plus en plus fréquemment identifiées comme étant des candidates potentielles à une PF. En effet, l'endométriose est non seulement pourvoyeuse d'infertilité mais est aussi susceptible d'altérer la réserve ovarienne *per se* ou suite au traitement chirurgical. Si les premiers cas de PF chez les femmes atteintes d'endométriose ont été rapportés en 2009, peu de données sur la PF dans cette indication sont actuellement disponibles. Notamment, il n'existe pas de consensus sur les indications de PF dans un contexte d'endométriose.

L'objectif de ce travail était de réaliser une étude observationnelle décrivant une cohorte de femmes jeunes présentant une endométriose et ayant eu recours à une technique de PF dans un centre de référence. Le but était d'évaluer les résultats dans cette indication puis de déterminer chez quelle patiente atteinte d'endométriose il serait intéressant de proposer préférentiellement une PF et quel serait le moment le plus opportun par rapport à la prise en charge de cette pathologie.

## **MATERIEL ET METHODES**

### **I. Population étudiée**

Il s'agit d'une étude de cohorte, observationnelle, rétrospective et unicentrique.

Soixante-deux patientes ayant consulté dans le service de Médecine de la Reproduction et Préservation de la fertilité du CHU de Jean Verdier entre novembre 2013 et mars 2017 pour PF dans le cadre d'une endométriose ont été incluses dans cette étude.

Toutes les patientes ont bénéficié d'une évaluation de l'endométriose adaptée avec une IRM, une échographie 3D ou une chirurgie. Ainsi, les patientes étaient classées selon le phénotype d'endométriose présenté : superficielle, profonde ou endométriome. Les patientes présentant un ou plusieurs endométriomes ainsi qu'une endométriose pouvaient être classées dans 2 groupes. Les patientes qui présentaient un antécédent de chirurgie pour endométriose ou opérées d'un endométriome étaient également identifiées.

### **II. Consultation de préservation de la fertilité**

Au cours de la consultation dédiée à la PF, les patientes ont rencontré un gynécologue, un biologiste et éventuellement un anesthésiste en fonction de leur choix de mode d'anesthésie. Par ailleurs, après discussion, les patientes en couples décidaient en accord avec leur conjoint, de congeler des ovocytes matures et/ou des embryons.

Un bilan de réserve ovarienne, incluant une échographie pelvienne transvaginale et un prélèvement sanguin veineux pour les dosages hormonaux avec notamment l'AMH, ont été réalisés le jour de la première consultation de préservation de PF.

### **III. Protocole de stimulation**

La majorité des patientes ont bénéficié d'un protocole utilisant les antagonistes de la GnRH.

La dose de départ de FSH exogène recombinante (Gonal F<sup>®</sup>, Merck Serono, France) était définie en fonction des caractéristiques de la patiente: âge, indice de masse corporelle (IMC), AMH et CFA. La FSH recombinante était débutée au dosage initial pendant au moins 5 jours puis ajustée en fonction du taux d'œstradiol et du nombre de follicules en croissance. L'antagoniste de la GnRH était initié entre le 5<sup>ème</sup> et le 8<sup>ème</sup> jour, le plus souvent le 6<sup>ème</sup> jour de la stimulation.

Le déclenchement de l'ovulation était réalisé par l'injection d'une activité LH par hCG recombinante (Ovitrelle<sup>®</sup> 250 µg) ou agoniste de la GnRH (Decapeptyl<sup>®</sup> 0.2 mg), dès que plus de 4 follicules pré-ovulatoires (16-22 mm de diamètre) étaient observés.

La ponction ovocytaire transvaginale échoguidée était réalisée sous anesthésie générale ou locale selon le désir de la patiente, 36 h après le déclenchement. Les ovocytes matures, identifiés par la présence d'un globule polaire après décoronisation, étaient vitrifiés. Une partie ou la totalité de la cohorte pouvait être fécondés par ICSI. Les embryons obtenus étaient ensuite congelés au 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> jour de développement.

### **IV. Echographie pelvienne et dosages hormonaux**

L'échographie d'évaluation de la réserve ovarienne, était réalisée grâce à une sonde endovaginale de 5.0-9.0 MHz (Voluson 730 Expert, General Electric Medical Systems, Paris, France). L'objectif de l'examen échographique était de recenser le nombre et la taille de tous les follicules de 3 à 22 mm de diamètre moyen (moyenne des 2 diamètres orthogonaux) dans chaque ovaire et de visualiser la présence et la

taille des endométriomes éventuels. Le mode harmonique permettait d'améliorer la résolution de l'image et d'avoir une meilleure visualisation de la limite des follicules.

L'AMH était mesurée grâce à une méthode immuno-enzymatique (AMH Gen II ELISA, Beckman Coulter, Etats-Unis). Toutes les étapes respectaient les recommandations du fabricant. Le seuil de détection était de 0.1 ng/mL. La moyenne des coefficients de variation inter-analyse était de 5.6% et la moyenne intra-analyse était de 4.0%.

## **V. Analyse statistique**

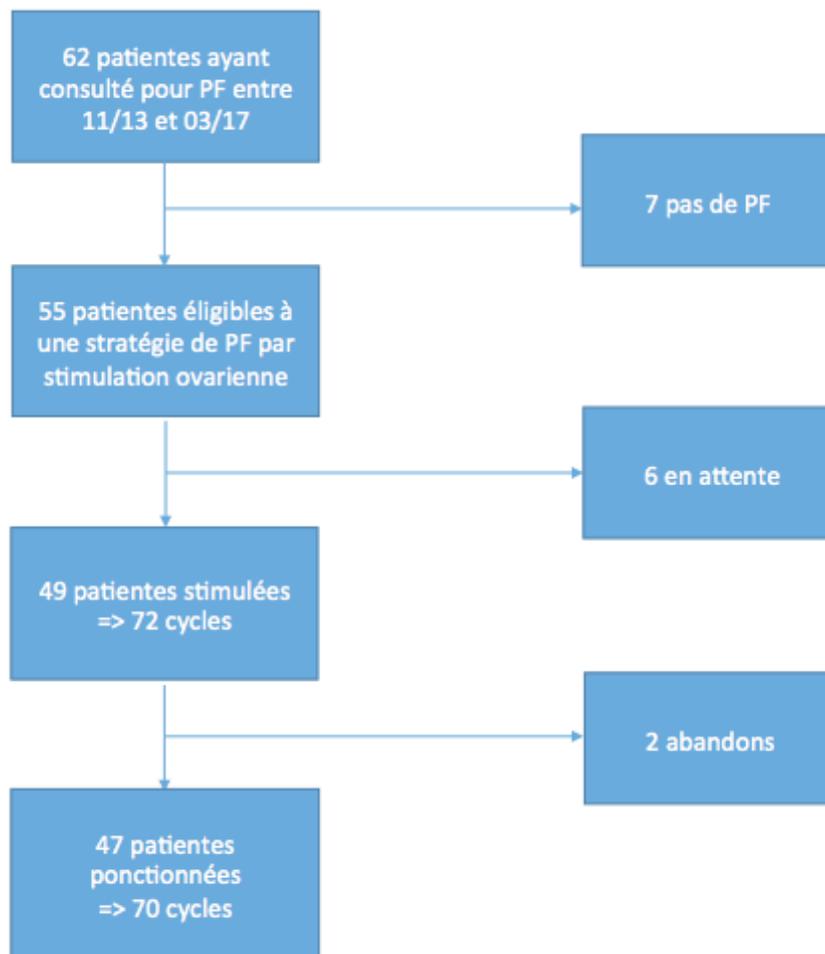
L'indicateur de tendance centrale utilisé était la moyenne et l'indicateur de dispersion était la déviation standard (DS) pour les données paramétriques. Les comparaisons statistiques entre les groupes ont été réalisées à l'aide de tests non-paramétriques de Wilcoxon-Mann Whitney dans le cas où la distribution n'était pas normale ou de tests t de Student avec correction de Welsh si la distribution était normale. Un seuil fixe de 5 % a été retenu pour le risque de première espèce.

## RESULTATS

### I. Diagramme de l'étude

Entre Novembre 2013 et Mars 2017, 62 patientes ont consulté en vue d'une PF (Figure 9).

Sept patientes n'ont pas souhaité réaliser de stimulation en vue d'une PF et 6 patientes n'avaient pas encore réalisé de stimulation au moment de notre étude. Deux patientes ont abandonné en cours de stimulation et n'ont pas été déclenchées. Sur les 47 patientes ponctionnées, une seule patiente a souhaité congeler deux embryons en plus de ses ovocytes.



**Figure 10:** Diagramme de l'étude

## II. Caractéristiques de la population

L'âge moyen des 49 patientes incluses était de  $33.9 \pm 4.5$  ans. Les taux moyens d'AMH et de CFA étaient respectivement de  $2.3 \pm 1.8$  ng/ml et  $13.0 \pm 10.4$  follicules.

Vingt-deux patientes avaient de l'endométriiose profonde, et 11 patientes avaient également un endométriome. Deux patientes avaient de l'endométriiose superficielle uniquement et 1 patiente avait de l'endométriiose superficielle associée à une endométriome. Au total, 35 patientes étaient porteuses d'un endométriome parmi lesquelles 21 patientes présentaient un endométriome unilatéral. L'endométriome était associé à de l'endométriiose profonde chez 9 patientes, et à de l'endométriiose superficielle chez 1 patiente.

Les données sont résumées dans le Tableau 1 et 2.

**Tableau 1:** Caractéristiques générales de la population

<b>Nombre de patientes</b>	<b>49</b>
<b>Age</b> (années)	$33.9 \pm 4.5$
<b>IMC</b> (kg/m <sup>2</sup> )	$22.1 \pm 4.4$
<b>Statut marital</b> Célibataire	32 (65)
<b>Addiction tabagique (n,(%))</b> Absence de tabagisme Tabagisme actif	37 (75.5) 12 (24.5)
<b>Réserve ovarienne</b> AMH (ng/mL) CFA	$2.3 \pm 1.8$ $13.0 \pm 10.4$

**Tableau 2: Caractéristiques de l'endométriose des patientes**

<b>Phénotype de l'endométriose</b>	
Superficielle (n, (%))	2 (4.1)
Endométriome (n, (%))	35 (71.4)
Profonde (n, (%))	22 (44.9)
Adénomyose (n, (%))	3 (6.1)
<b>Endométriome (n)</b>	35
Unilatéral (n, (%))	21 (60.0)
Bilatéral (n, (%))	14 (40.0)
> 4cm (n, (%))	13 (37.1)
<b>ATCD de chirurgie</b>	23 (47)
ATCD de chirurgie pour endométriome	16 (69.5)
Unilatéral	13 (81.2)
Bilatéral	3 (18.3)
<b>Nombre de cycles de stimulation</b>	
1	33 (67.3)
2	10 (20.4)
3	5 (10.2)
4	1 (2)
<b>Nombre d'ovocytes matures vitrifiés / patientes ayant eu une ponction</b>	10.7 ± 4.9 9 (1-25)

### **III. Caractéristiques générales des stimulations**

Au total, 70 cycles de stimulation ont été analysés. Ainsi, 16 patientes ont bénéficié de plusieurs tentatives (entre 2 et 4). Dix patientes ont fait 2 tentatives, 5 patientes ont fait 3 tentatives et 1 patiente, présentant un endométriome bilatéral a fait 4 tentatives.

Soixante-quatre protocoles antagonistes et 6 protocoles par agonistes (5 protocoles longs et 1 protocole court) ont été réalisés. Au total, la dose moyenne de gonadotrophines au départ était de  $338 \pm 119$  UI. La durée moyenne de la

stimulation était de  $11.1 \pm 2.7$  jours et la dose totale de gonadotrophines utilisée était de  $3634 \pm 1656$  UI, sans différence selon le phénotype d'endométriase présenté ou d'antécédent de chirurgie.

Les cycles ont été déclenchés par hCG recombinante (n=54), par 10.000 UI d'hCG (n=8) ou par agoniste de la GnRH (n=8).

Le nombre moyen d'ovocytes recueillis était de  $9.5 \pm 6.1$  ovocytes et le nombre moyen d'ovocytes matures par cycle était de  $7.2 \pm 4.9$  ovocytes.

**Tableau 3: Caractéristiques de la stimulation en fonction du phénotype de l'endométriase**

Caractéristiques	Total	Phénotype de l'endométriase				
		Pas d'endométriome	Endométriome	Profonde	ATCD de chirurgie pour endométriome	
					Non	Oui
N	70	21	49	29	43	27
<b>Caractéristiques des patientes</b>						
Age (années) <sup>a,*</sup>	34.1±4.4	33.9±4.7	34.1±4.3	32.8± 4.4	34.6± 4.5	32.3± 4.2
IMC (kg/m <sup>2</sup> ) <sup>a</sup>	22.4±4.3	22.7±2.4	22.2±4.8	23.1±3.5	23.1±4.2	21.4±4.2
AMH (ng/mL) <sup>a</sup>	2.2±1.6	2.1±1.9	2.3±1.5	2.4±1.7	2.4±1.8	2.3±1.4
CFA <sup>a</sup>	12.3±9.7	14.1±11.9	11.5±8.5	12.6±8.9	14.8±9.1	8.2 ±4.8*
<b>Caractéristiques de la stimulation</b>						
Dose initiale de Gonadotrophines (UI) <sup>a</sup>	338±119	346±137	335±112	335±115	327±118	355±121
Dose totale de Gonadotrophines (UI) <sup>a</sup>	3634±1656	3795±2033	3565±1485	3687±1748	3456±1677	3917±1613
Durée de la stimulation (jours) <sup>a</sup>	11.1±2.7	11.2±3.0	11.1±2.6	11.3±2.7	10.8±2.8	11.6±2.6
Taux d'E2 le jour du déclenchement (pg/ml) <sup>a</sup>	1505±1307	1372±1172	1563±1010	1655±1284	1704±1168	1196±779
Nb d'ovocytes recueillis (n) <sup>a</sup>	9.5±6.1	9.7±6.7	9.5±5.9	10.4±5.9	11.2±6.5	6.8±4.4*
Nb d'ovocytes en métaphase II (n) <sup>a</sup>	7.2±4.9	8.0±5.2	6.8±4.8	8.3±4.4	8.3±5.2	5.3±3.7*
Taux de maturation (%)	75.7±21.7	83.1±15.3	72.5±23.3	83.3±14.5	75.9±19.3	75.3±25.3
FORT* (%) <sup>a</sup>	56.7±46.9	58.3±44.9	55.9±44.3	65.8±60.7	57.6±52.7	55.1±36.8
< 4 ovocytes en métaphase II (n, %)	13 (18.5)	3 (14.2)	10 (20.4)	4 (13.7)	5 (11.6)	8 (29.6)

<sup>a</sup> : Moyenne ± DS

\* : p< 0.01

#### **IV. Résultats des stimulations en fonction du phénotype d'endométriose**

Nous avons également évalué les résultats de la stimulation en fonction du phénotype d'endométriose présenté et de l'antécédent d'une chirurgie pour endométriose. Les résultats sont rapportés dans le Tableau 2.

Aucune différence significative n'a été retrouvée dans l'analyse des paramètres de la stimulation selon les phénotypes de l'endométriose ou les caractéristiques de l'endométriome.

Les doses initiales de gonadotrophines étaient identiques quel que soit le phénotype d'endométriose présenté ( $335 \pm 112$  UI pour les cycles avec endométriomes et  $335 \pm 112$  UI pour les cycles avec endométriose profonde). Les taux de maturation ovocytaire semblaient plus importants pour les cycles avec endométriose profonde ( $83.3 \pm 14.5\%$ ) en comparaison aux cycles avec endométriomes ( $72.5 \pm 23.3\%$ ) ; mais ces résultats n'étaient pas significatifs.

Les résultats de la stimulation ovarienne étaient altérés chez les patientes ayant un antécédent de chirurgie pour endométriome en comparaison aux patientes n'ayant jamais eu de chirurgie ovarienne. En effet, ces patientes avaient un nombre d'ovocytes recueillis significativement plus bas ( $6.8 \pm 4.4$  vs.  $11.2 \pm 6.5$ ,  $p < 0.01$ ) entraînant un nombre d'ovocytes matures significativement diminués ( $5.3 \pm 3.7$  vs.  $8.3 \pm 5.2$ ,  $p < 0.01$ ).

## DISCUSSION

L'objectif de cette étude observationnelle était d'évaluer les résultats de la PF lorsqu'elle était réalisée pour une indication d'endométriose. Dans cette série, le nombre moyen d'ovocytes matures congelés par cycle était de  $7.2 \pm 4.9$ . Par ailleurs, aucune complication n'a été rapportée. A notre connaissance, il s'agit de la première étude de cohorte portant exclusivement sur la PF pour une indication d'endométriose.

L'endométriose est reconnue, depuis peu, comme une indication de PF à part entière (134). En effet, c'est une pathologie souvent pourvoyeuse d'infertilité dont la prise en charge, essentiellement lorsqu'elle est chirurgicale, est susceptible d'altérer la fertilité. Ainsi l'endométriose s'inscrit tout à fait dans les indications de PF telles qu'elles sont stipulées dans la loi de bioéthique (142). Un temps dédié pour aborder cette problématique est nécessaire et doit désormais faire partie du parcours de soins des patientes atteintes d'endométriose afin d'optimiser leur prise en charge globale. Cette consultation de PF, réalisée par un personnel initié, permet d'informer les patientes sur les risques d'altération de la réserve ovarienne et de la fertilité et éventuellement de proposer une technique de PF, en accord avec l'équipe médico-chirurgicale. Au cours de l'entretien, l'interrogatoire approfondi des patientes, en couple ou célibataires, permet de se renseigner sur un projet parental actuel ou futur. L'évaluation de la réserve ovarienne à l'aide d'une échographie pelvienne transvaginale permettant d'obtenir le CFA, associée aux dosages hormonaux sériques est impérative afin de sélectionner les patientes pour lesquelles la PF s'adresse préférentiellement. Une information éclairée sur les différentes techniques de PF, leurs enjeux et leurs risques ainsi que les incertitudes sur leur future utilisation doit être délivrée. La personnalisation de la consultation et la décision de PF sont alors prises conjointement avec la patiente, selon son statut endométriosique, son âge et sa réserve ovarienne, après un délai de réflexion systématique.

L'une des principales questions qui se pose alors est le moment où la consultation et surtout la technique de PF doivent être réalisées. Notre étude a montré une moins bonne réponse à la stimulation pour les patientes ayant un antécédent de chirurgie pour endométriose. Les résultats étaient en revanche comparables selon le phénotype de l'endométriose et la présence d'un endométriose. Les études évaluant la réponse à la stimulation dans un contexte d'endométriose retrouvent des résultats similaires (143) (144). La présence d'endométrioses ne semble pas être un facteur de risque d'échec de stimulation mais les antécédents de kystectomies (surtout itératives et bilatérales) sont responsables d'une diminution de la réserve ovarienne et d'une augmentation des besoins en gonadotrophines (57). De plus, Harada *et al.* ont mis en évidence une diminution des ovocytes récupérés au niveau des ovaires opérés d'une kystectomie pour endométriose en comparaison à l'ovaire sain contro-latéral ( $2.2 \pm 2.0$  vs.  $5.1 \pm 3.3$ ,  $p = 0.009$ ) (145). Ces données sont par conséquent en faveur d'une PF avant la chirurgie pour endométriose. En revanche, il a été montré que la présence d'un endométriose pouvait altérer la qualité ovocytaire (146). De plus, la présence d'un endométriose au moment de la ponction peut rendre le geste plus difficile et être pourvoyeur de complications. Ainsi, l'indication de PF avant ou après la chirurgie reste débattue (147) (76) (148) et de nouvelles études sont donc nécessaires afin d'établir des recommandations claires à ce sujet.

Le choix de la technique de PF à mettre en place dans cette indication est un autre enjeu. Plusieurs techniques de PF ont été rapportées chez des femmes présentant une endométriose. Oktay et Oktem ont rapporté le premier cas d'auto-transplantation de tissu ovarien en 1999 chez une patiente endométriosique de 28 ans souffrant d'insuffisance ovarienne prématurée (149). De plus, une première naissance après greffe de tissu ovarien congelé dans un cas d'ovariectomie bilatérale pour endométriose a été rapportée (150). Cependant, même si la cryopréservation de cortex ovarien est une technique de PF qui semble rapporter de bons résultats (140), elle est encore considérée comme expérimentale. Par ailleurs, les endométrioses sont susceptibles de récidiver et la greffe d'un tissu potentiellement

atteint par cette pathologie est questionnable. Ainsi, nous avons opté, chez nos patientes, pour une vitrification ovocytaire ou embryonnaire après stimulation de l'ovulation. Cette technique est la seule qui n'est pas considérée comme expérimentale et se doit d'être proposée en première intention. Le premier cas de PF par cryopréservation ovocytaire chez une patiente atteinte d'endométriose a été rapporté en 2009 (151). Depuis, plusieurs cas ont été rapportés dans la littérature (134). Par ailleurs, la stimulation de l'ovulation dans un contexte d'endométriose est caractérisée par une bonne tolérance avec de faibles taux de complications et d'effets secondaires. Les études ne rapportent pas d'accélération de l'évolution de l'endométriose ni d'augmentation des récurrences après la chirurgie (105). Les abcès post ponctions ovariennes restent très rares (108) (152). Cependant, étant donné la gravité de ces abcès, une antibioprophylaxie est recommandée dans ce contexte et les patientes doivent être systématiquement informées des complications éventuelles, en particulier lorsque plusieurs cycles de stimulation vont être réalisés. Enfin, concernant l'intensité des douleurs en cours de stimulation, celles-ci ne semblent pas exacerbées y compris chez les patientes présentant des lésions profondes (110). Ainsi, la cryopréservation ovocytaire après stimulation ovarienne représente la technique de PF de référence dans cette indication.

Si une cryopréservation ovocytaire après stimulation est proposée, le principal enjeu est alors le nombre d'ovocytes matures à vitrifier afin d'apporter des chances « raisonnables » de grossesse aux patientes. Il a récemment été rapporté que le nombre optimal d'ovocytes à obtenir afin d'envisager une grossesse chez les femmes âgées de moins de 36 ans candidates à une PF était de 8-10 ovocytes et de plus de 15 ovocytes chez les femmes plus âgées (135). Ainsi, le nombre d'ovocytes à cryopréserver est largement dépendant de l'âge des patientes au moment de la tentative. Ces données, obtenues à partir de femmes indemnes de toute pathologie, ne peuvent être extrapolées aux patientes atteintes d'endométriose chez qui la qualité ovocytaire reste débattue (143) (146). Ainsi, le nombre idéal d'ovocytes matures à obtenir chez les patientes endométriosiques reste inconnu. Chez les femmes infertiles atteintes d'endométriose, Carrillo *et al.* ont mis en évidence la

nécessité de recueillir entre 12 et 20 ovocytes par patientes afin d'avoir une chance réelle de grossesse future (153). Par conséquent, le nombre d'ovocytes à congeler pour permettre des chances de grossesses raisonnables chez des patientes présentant une endométriose semble être plus important que chez les femmes indemnes. Dans un contexte d'endométriose, la PF est rarement réalisée en urgence. Plusieurs cycles de stimulations peuvent donc être proposés afin d'augmenter le nombre d'ovocytes vitrifiés. En effet, dans notre étude 16 patientes ont bénéficié de plusieurs tentatives.

Le choix du protocole de stimulation peut aussi faire débat. Classiquement, les protocoles utilisés chez les femmes atteintes d'endométriose sont des protocoles longs utilisant des agonistes de la GnRH. Néanmoins, la prescription de protocoles utilisant les antagonistes de la GnRH est devenue la référence en terme de PF féminine, principalement liée au fait qu'elle rend possible un déclenchement de l'ovulation par GnRH $\alpha$ , s'affranchissant ainsi du risque de syndrome d'hyperstimulation ovarienne. Dans notre centre, nous avons stimulé les patientes à l'aide de protocoles antagonistes ou agonistes longs en fonction des traitements au long cours des patientes au moment de leur consultation. La question de la sécurité d'utilisation dans le cadre d'une PF d'un protocole agoniste long avec impossibilité de déclenchement de l'ovulation par un agoniste peut se poser. Cependant, dans la mesure où les patientes endométriosiques candidates à la PF présentaient une baisse de la réserve ovarienne, le risque de développer un syndrome d'hyperstimulation ovarienne restait limité. Néanmoins, si à l'avenir la PF devait être proposée à toutes les femmes atteintes d'endométriose, le choix du protocole de stimulation ovarienne devrait faire l'objet d'une réflexion particulière afin de proposer le plus adapté à la prise en charge de ces patientes.

Une des limites de notre étude est l'effectif réduit de patientes. La PF avec cryopréservation ovocytaire est une technique récente, initialement développée pour les jeunes femmes atteintes de cancers. L'extension aux pathologies non oncologiques a été proposée plus récemment ce qui a restreint le nombre de patientes pour notre étude. Le principal écueil de ce travail est le manque de

données concernant la réutilisation des gamètes. En effet, aucune patiente ayant eu recours à une PF pour endométriose dans notre centre n'a demandé, à ce jour, l'utilisation de ces gamètes. Par conséquent, n'ayant pas de résultats concernant les taux de grossesses obtenues à la suite d'une PF pour endométriose, nous ne connaissons pas véritablement les chances réelles offertes aux patientes à la suite d'une PF. De plus, peu de patientes ont décidé de congeler des embryons. Ainsi l'évaluation du taux de fécondation n'est pas réalisable. Plus de recul est donc nécessaire.

A ce jour, il n'existe pas de recommandations précises concernant la PF dans un contexte d'endométriose. Deux points consensuels se dégagent cependant de la littérature. D'une part, les techniques chirurgicales visant à épargner le tissu ovarien sain et les traitements médicamenteux susceptibles de diminuer l'incidence des récurrences d'endométrioses doivent être priorités dans toutes les situations et constituent la première mesure de PF. D'autre part, la congélation d'ovocytes semble être la technique de PF la plus adaptée. Somigliana *et al.* ont néanmoins proposé un tableau de validité des stratégies de PF en cas d'endométriose (154). D'après leur travail, les deux indications majeures de PF sont la présence d'endométrioses bilatérales ou l'antécédent de chirurgie pour endométriose avec récurrence contralatérale nécessitant une chirurgie. En effet, il est clairement établi qu'une chirurgie touchant aux ovaires a un impact négatif sur la réserve ovarienne (120). De plus, une méta-analyse récente a reporté un taux de récurrence important après la chirurgie : 20% à 2 ans et entre 40 et 50% à 5 ans (155). En revanche, Somigliana *et al.* considèrent que l'intérêt de PF en cas d'endométriose profonde sans atteinte ovarienne ou en présence d'un endométriose unilatéral isolé est moindre avec une probabilité de réutilisation des ovocytes ou des embryons plus faible (154). La PF devrait cependant pouvoir être envisagée chez les patientes de plus de 30 ans dont la réserve ovarienne est altérée. Une surveillance de ces patientes pourrait alors être proposée mais la PF s'inscrirait alors plutôt dans un contexte sociétal que dans une véritable indication médicale (153). Des études

prospectives sont donc indispensables pour clarifier les indications réelles de PF en cas d'endométriose.

## CONCLUSION

L'indication de préservation de la fertilité pour endométriose est aujourd'hui largement reconnue et acceptée et cette étude confirme la faisabilité d'une vitrification ovocytaire dans cette situation. Cependant, plusieurs questions sont encore sans réponse comme le meilleur protocole à utiliser, le moment le plus opportun ou le nombre optimal d'ovocytes à cryopréserver. Ainsi, l'établissement de recommandations claires concernant la préservation de la fertilité chez ces femmes est complexe mais nécessaire.

Le principal enjeu est probablement de définir à quelle patiente une technique de préservation de la fertilité doit être proposée. En effet, l'endométriose est une pathologie fréquente touchant plus de 170 millions de femmes dans le monde. Bien que la nécessité de préservation de la fertilité chez ces patientes soit réelle, la proposer à toutes les femmes atteintes d'endométriose aurait un impact clinique, logistique et financier conséquent. Tant que de véritables recommandations ne sont pas définies, les indications de préservation de la fertilité doivent être discutées en concertation multidisciplinaire afin de proposer une prise en charge personnalisée optimale. Le choix de la technique doit prendre en compte l'âge des patientes, la présence ou non d'endométriose en particulier en cas d'ovaire unique, la progression de la maladie et le besoin ou l'antécédent de chirurgie ovarienne. De plus, la consultation doit systématiquement aborder les bénéfices et les risques de la stimulation, en particulier en cas de risque de faible réponse.

Si les arguments concernant la réalité de l'altération de la fertilité dans le cadre de l'endométriose sont nombreux, les recommandations font défaut concernant les stratégies de préservation de la fertilité dans cette indication. De nouvelles études, notamment médico-économiques, sont nécessaires afin de définir la place de la préservation de la fertilité dans le parcours de soin des femmes atteintes d'endométriose.

## BIBLIOGRAPHIE

1. de Ziegler D, Borghese B, Chapron C. Endometriosis and infertility: pathophysiology and management. *Lancet Lond Engl.* 2010 Aug 28;376(9742):730–8.
2. Missmer SA, Cramer DW. The epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2003 Jan 1;30:1–19.
3. Mahmood TA, Templeton A. Prevalence and genesis of endometriosis. *Hum Reprod.* 1991 Apr 1;6(4):544–9.
4. Simoens S, Dunselman G, Dirksen C, Hummelshoj L, Bokor A, Brandes I, et al. The burden of endometriosis: costs and quality of life of women with endometriosis and treated in referral centres. *Hum Reprod Oxf Engl.* 2012 May;27(5):1292–9.
5. Sherri L. Darrow author, John E. Vena author, Ronald E. Batt author, Maria A. Zielezny author, Arthur M. Michalek author, Sharon Selman author. Menstrual Cycle Characteristics and the Risk of Endometriosis. *Epidemiology.* 1993;(2):135.
6. Lafay Pillet M-C, Schneider A, Borghese B, Santulli P, Souza C, Streuli I, et al. Deep infiltrating endometriosis is associated with markedly lower body mass index: a 476 case–control study. *Hum Reprod.* 2012 Jan;27(1):265–72.
7. Borghese B, Sibiude J, Santulli P, Lafay Pillet M-C, Marcellin L, Brosens I, et al. Low Birth Weight Is Strongly Associated with the Risk of Deep Infiltrating Endometriosis: Results of a 743 Case-Control Study. *PLoS ONE.* 2015 Feb;10(2):1–11.
8. Chapron C, Souza C, de Ziegler D, Lafay-Pillet M-C, Ngô C, Bijaoui G, et al. Smoking habits of 411 women with histologically proven endometriosis and 567 unaffected women. *Fertil Steril.* 2010 Nov;94(6):2353–5.
9. Simpson JL, Elias S, Malinak LR, Buttram VC Jr. Heritable aspects of endometriosis. I. Genetic studies. *Am J Obstet Gynecol.* 1980 Jun 1;137(3):327–31.
10. Peritoneal Endometriosis, Due to the Menstrual Dissemination of Endometrial Tissue into the Peritoneal Cavity. Dr. John A. Sampson, Albany, N. Y., read a paper on. (For original article see October, 1927, issue, page 422.). *Am J Obstet Gynecol.* 1928 Jan 1;15:101–10.
11. R. Meyer. Über den stand der frage der adenomyositis und adenomyoma in allgemeinen und insbesondere über adenomyositis und adenomyometritis sarcomatosa. *Zentrbl Gynäkol.* 1919;43.

12. Merrill JA. Endometrial induction of endometriosis across Millipore filters. *Am J Obstet Gynecol.* 1966 Mar 15;94(6):780–90.
13. Javert CT. Observations on the pathology and spread of endometriosis based on the theory of benign metastasis. *Am J Obstet Gynecol.* 1951 Sep;62(3):477–87.
14. Figueira PGM, Abrão MS, Krikun G, Taylor H. Stem cells in endometrium and their role in the pathogenesis of endometriosis. *Ann N Y Acad Sci.* 2011 Mar 15;1221(1):10.
15. Endometriosis. *Lancet.* 2004 Nov 13;364(9447):1789–99.
16. Wingfield M, Macpherson A, Healy DL, Rogers PA. Cell proliferation is increased in the endometrium of women with endometriosis. *Fertil Steril.* 1995 Aug;64(2):340–6.
17. Poppe K, Glinoe D, Van Steirteghem A, Tournaye H, Devroey P, Schiettecatte J, et al. Thyroid dysfunction and autoimmunity in infertile women. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* 2002 Nov;12(11):997–1001.
18. Laschke MW, Menger MD. In vitro and in vivo approaches to study angiogenesis in the pathophysiology and therapy of endometriosis. *Hum Reprod Update.* 2007 Aug 7;13(4):331–42.
19. Meng-Hsing Wu, Kuei-Yang Hsiao, Shaw-Jenq Tsai. Endometriosis and possible inflammation markers. *Gynecol Minim Invasive Ther Vol 4 Iss 3 Pp 61-67 2015.* 2015;(3):61.
20. Zeitoun K, Takayama K, Sasano H, Suzuki T, Moghrabi N, Andersson S, et al. Deficient 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 expression in endometriosis: failure to metabolize 17beta-estradiol. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 Dec;83(12):4474–80.
21. Hurd WW. Criteria that indicate endometriosis is the cause of chronic pelvic pain. *Obstet Gynecol.* 1998 Dec 1;92(6):1029–32.
22. Fauconnier A, Chapron C, Dubuisson J-B, Vieira M, Dousset B, Bréart G. Relation between pain symptoms and the anatomic location of deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril.* 2002 Oct;78(4):719–26.
23. Koninckx PR, Meuleman C, Oosterlynck D, Cornillie FJ. Diagnosis of deep endometriosis by clinical examination during menstruation and plasma CA-125 concentration\*\*Supported by Centocor Diagnostics, Malvern, Pennsylvania and by Ipsen N.V., Gent, Belgium.††Presented in part at the 23rd Annual Meeting of the American Association of Gynecological Laparoscopists, New York, New York, October 18 to 23, 1994 and presented at the 50th Annual Meeting of The American Fertility Society, San Antonio, Texas, November 5 to 10, 1994. *Fertil Steril.* 1996 Feb 1;65(2):280–7.

24. Nisenblat V, Bossuyt PMM, Farquhar C, Johnson N, Hull ML. Imaging modalities for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Feb 26;2:CD009591.
25. Thomassin-Naggara I, Fedida B, Sadowski E, Chevrier M-C, Chabbert-Buffet N, Ballester M, et al. Complex US adnexal masses during pregnancy: Is pelvic MR imaging accurate for characterization? *Eur J Radiol*. 2017 Aug 1;93(Supplement C):200–8.
26. Chapron C, Dubuisson JB, Chopin N, Foulot H, Jacob S, Vieira M, et al. L'endométriose pelvienne profonde : prise en charge thérapeutique et proposition d'une « classification chirurgicale ». *Gynécologie Obstétrique Fertil*. 2003 Mar 1;31(3):197–206.
27. Chapron C, Boucher E, Fauconnier A, Vieira M, Dubuisson J-B, Vacher-Lavenu M-C. Anatomopathological lesions of bladder endometriosis are heterogeneous. *Fertil Steril*. 2002 Oct;78(4):740–2.
28. Yuge A, Nasu K, Matsumoto H, Nishida M, Narahara H. Collagen gel contractility is enhanced in human endometriotic stromal cells: a possible mechanism underlying the pathogenesis of endometriosis-associated fibrosis. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2007 Apr;22(4):938–44.
29. Anaf V, Simon P, El Nakadi I, Fayt I, Buxant F, Simonart T, et al. Relationship between endometriotic foci and nerves in rectovaginal endometriotic nodules. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2000 Aug;15(8):1744–50.
30. Keichel S, Barcena de Arellano M-L, Reichelt U, Riedlinger WFJ, Schneider A, Köhler C, et al. Lymphangiogenesis in deep infiltrating endometriosis. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2011 Oct;26(10):2713–20.
31. Groisman GM, Meir A. CD10 Is Helpful in Detecting Occult or Inconspicuous Endometrial Stromal Cells in Cases of Presumptive Endometriosis. *Arch Pathol Lab Med*. 2003 Aug;127(8):1003–6.
32. Redwine DB. Ovarian endometriosis: a marker for more extensive pelvic and intestinal disease. *Fertil Steril*. 1999 Aug;72(2):310–5.
33. Chapron C, Bourret A, Chopin N, Dousset B, Leconte M, Amsellem-Ouazana D, et al. Surgery for bladder endometriosis: long-term results and concomitant management of associated posterior deep lesions. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2010 avril;25(4):884–9.
34. 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 Oxf Engl*. 2006 juillet;21(7):1839–45.
35. Revised American Fertility Society classification of endometriosis: 1985. *Fertil Steril*. 1985 Mar;43(3):351–2.

36. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril*. 1997 May;67(5):817–21.
37. Adamson GD, Pasta DJ. Endometriosis fertility index: the new, validated endometriosis staging system. *Fertil Steril*. 2010 Oct 1;94(5):1609–15.
38. McGee EA, Hsueh AJW. Initial and Cyclic Recruitment of Ovarian Follicles. *Endocr Rev*. 2000 Apr 1;21(2):200–14.
39. Monniaux D, Michel P, Postel M, Clément F. Multi-scale modelling of ovarian follicular development: From follicular morphogenesis to selection for ovulation. *Biol Cell*. 2016 Jun 1;108(6):149–60.
40. Arce J-C, La Marca A, Mirner Klein B, Nyboe Andersen A, Fleming R. Antimüllerian hormone in gonadotropin releasing-hormone antagonist cycles: prediction of ovarian response and cumulative treatment outcome in good-prognosis patients. *Fertil Steril*. 2013 May 1;99(6):1644–53.e1.
41. Hagen CP, Vestergaard S, Juul A, Skakkebaek NE, Andersson A-M, Main KM, et al. Low concentration of circulating antimüllerian hormone is not predictive of reduced fecundability in young healthy women: a prospective cohort study. *Fertil Steril*. 2012 Dec 1;98(6):1602–8.e2.
42. Steiner AZ, Pritchard D, Stanczyk FZ, Kesner JS, Meadows JW, Herring AH, et al. Association Between Biomarkers of Ovarian Reserve and Infertility Among Older Women of Reproductive Age. *JAMA*. 2017 Oct 10;318(14):1367–76.
43. Peigné M, Decanter C. Serum AMH level as a marker of acute and long-term effects of chemotherapy on the ovarian follicular content: a systematic review. *Reprod Biol Endocrinol*. 2014 Mar;12(1):26–35.
44. La Marca A, Stabile G, Arsenio AC, Volpe A. Serum anti-Müllerian hormone throughout the human menstrual cycle. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2006 Dec;21(12):3103–7.
45. Scheffer GJ, Broekmans FJM, Dorland M, Habbema JDF, Looman CWN, te Velde ER. Antral follicle counts by transvaginal ultrasonography are related to age in women with proven natural fertility. *Fertil Steril*. 1999 Nov 1;72(5):845–51.
46. Shebl O, Ebner T, Sommergruber M, Sir A, Tews G. Anti müllerian hormone serum levels in women with endometriosis: a case-control study. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol*. 2009 Nov;25(11):713–6.
47. Pacchiarotti A, Frati P, Milazzo GN, Catalano A, Gentile V, Moscarini M. Evaluation of serum anti-Müllerian hormone levels to assess the ovarian reserve in women with severe endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014 Jan;172:62–4.

48. 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.* 2013 Dec;98(12):E1961–6.
49. Hagen CP, Sørensen K, Anderson RA, Juul A. Serum levels of antimüllerian hormone in early maturing girls before, during, and after suppression with GnRH agonist. *Fertil Steril.* 2012 Nov 1;98(5):1326–30.
50. Hagen CP, Sørensen K, Anderson RA, Juul A. Original article: Serum levels of antimüllerian hormone in early maturing girls before, during, and after suppression with GnRH agonist. *Fertil Steril.* 2012 Nov 1;98:1326–30.
51. Pasquino AM, Pucarelli I, Accardo F, Demiraj V, Segni M, Di Nardo R. Long-term observation of 87 girls with idiopathic central precocious puberty treated with gonadotropin-releasing hormone analogs: impact on adult height, body mass index, bone mineral content, and reproductive function. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Jan;93(1):190–5.
52. Marschalek J, Ott J, Husslein H, Kuessel L, Elhenicky M, Mayerhofer K, et al. The impact of GnRH agonists in patients with endometriosis on prolactin and sex hormone levels: a pilot study. *Eur J Obstet Gynecol.* 2015 Dec 1;195:156–9.
53. Bentzen JG, Forman JL, Pinborg A, Lidegaard Ø, Larsen EC, Friis-Hansen L, et al. Ovarian reserve parameters: a comparison between users and non-users of hormonal contraception. *Reprod Biomed Online.* 2012 Dec 1;25(6):612–9.
54. Kallio S, Puurunen J, Ruokonen A, Vaskivuo T, Piltonen T, Tapanainen JS. Antimüllerian hormone levels decrease in women using combined contraception independently of administration route. *Fertil Steril.* 2013 Apr 1;99(5):1305–10.
55. Streuli I, Fraise T, Pillet C, Ibecheole V, Bischof P, de Ziegler D. Serum antimüllerian hormone levels remain stable throughout the menstrual cycle and after oral or vaginal administration of synthetic sex steroids. *Fertil Steril.* 2008 Aug;90(2):395–400.
56. Li HWR, Wong CYG, Yeung WSB, Ho PC, Ng EHY. Serum anti-müllerian hormone level is not altered in women using hormonal contraceptives. *Contraception.* 2011 Jun;83(6):582–5.
57. Streuli I, de Ziegler D, Gayet V, Santulli P, Bijaoui G, de Mouzon J, et al. In women with endometriosis anti-Müllerian hormone levels are decreased only in those with previous endometrioma surgery. *Hum Reprod.* 2012 Nov;27(11):3294–303.
58. Taylor RN, Lebovic DI, Mueller MD. Angiogenic factors in endometriosis. *Ann N Y Acad Sci.* 2002 Mar;955:89.

59. Ruder EH, Hartman TJ, Blumberg J, Goldman MB. Oxidative stress and antioxidants: exposure and impact on female fertility. *Hum Reprod Update*. 2008 Jul;14(4):345.
60. Vinatier D, Orazi G, Cosson M, Dufour P. Theories of endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2001 May 1;96(1):21–34.
61. Lebovic DI, Chao VA, Taylor RN. Peritoneal macrophages induce RANTES (regulated on activation, normal T cell expressed and secreted) chemokine gene transcription in endometrial stromal cells. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Mar;89(3):1397–401.
62. Szczepańska M, Skrzypczak J, Kamieniczna M, Kurpisz M. Antizona and antisperm antibodies in women with endometriosis and/or infertility. *Fertil Steril*. 2001 Jan;75(1):97–105.
63. Kao LC, Germeyer A, Tulac S, Lobo S, Yang JP, Taylor RN, et al. Expression profiling of endometrium from women with endometriosis reveals candidate genes for disease-based implantation failure and infertility. *Endocrinology*. 2003 Jul;144(7):2870–81.
64. Dassen H, Punyadeera C, Kamps R, Delvoux B, Van Langendonck A, Donnez J, et al. Estrogen metabolizing enzymes in endometrium and endometriosis. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2007 Dec;22(12):3148–58.
65. Burney RO, Talbi S, Hamilton AE, Vo KC, Nyegaard M, Nezhat CR, et al. Gene expression analysis of endometrium reveals progesterone resistance and candidate susceptibility genes in women with endometriosis. *Endocrinology*. 2007 Aug;148(8):3814–26.
66. Brizek CL, Schlaff S, Pellegrini VA, Frank JB, Worrilow KC. Increased incidence of aberrant morphological phenotypes in human embryogenesis--an association with endometriosis. *J Assist Reprod Genet*. 1995 Feb;12(2):106–12.
67. Falconer H, Sundqvist J, Gemzell-Danielsson K, Von Schoultz B, D'Hooghe TM, Fried G. IVF outcome in women with endometriosis in relation to tumour necrosis factor and anti-Müllerian hormone. *Reprod Biomed Online Reprod Healthc Ltd*. 2009 Apr;18(4):582–8.
68. Uncu G, Kasapoglu I, Ozerkan K, Seyhan A, Oral Yilmaztepe A, Ata B. Prospective assessment of the impact of endometriomas and their removal on ovarian reserve and determinants of the rate of decline in ovarian reserve. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2013 Aug;28(8):2140–5.
69. Shi J, Leng J, Cui Q, Lang J. Follicle loss after laparoscopic treatment of ovarian endometriotic cysts. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet*. 2011 Dec;115(3):277–81.

70. Kitajima M, Dolmans M-M, Donnez O, Masuzaki H, Soares M, Donnez J. Enhanced follicular recruitment and atresia in cortex derived from ovaries with endometriomas. *Fertil Steril*. 2014 Apr;101(4):1031–7.
71. Kalich-Philosoph L, Roness H, Carmely A, Fishel-Bartal M, Ligumsky H, Paglin S, et al. Cyclophosphamide triggers follicle activation and “burnout”; AS101 prevents follicle loss and preserves fertility. *Sci Transl Med*. 2013 May 15;5(185):185ra62.
72. Gavish Z, Spector I, Peer G, Schlatt S, Wistuba J, Roness H, et al. Follicle activation is a significant and immediate cause of follicle loss after ovarian tissue transplantation. *J Assist Reprod Genet*. 2018 Jan;35(1):61–9.
73. Yamaguchi K, Mandai M, Toyokuni S, Hamanishi J, Higuchi T, Takakura K, et al. Contents of endometriotic cysts, especially the high concentration of free iron, are a possible cause of carcinogenesis in the cysts through the iron-induced persistent oxidative stress. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2008 Jan 1;14(1):32–40.
74. Badawy SZA, Etman A, Cuenca V, Kaufman L, Montante A. Concentration of Nitric Oxide in Chocolate Cyst Fluid. *J Gynecol Surg*. 2001 Winter;17(4):115–8.
75. Van Langendonck A, Casanas-Roux F, Donnez J. Oxidative stress and peritoneal endometriosis. *Fertil Steril*. 2002 May;77(5):861–70.
76. Hamdan M, Dunselman G, Li TC, Cheong Y. The impact of endometrioma on IVF/ICSI outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2015 Dec 11;21(6):809.
77. Vercellini P, Somigliana E, Viganò P, Abbiati A, Daguati R, Crosignani PG. 4: Endometriosis: current and future medical therapies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2008 Jan 1;22:275–306.
78. Vercellini P, Crosignani P, Somigliana E, Viganò P, Frattaruolo MP, Fedele L. “Waiting for Godot”: a commonsense approach to the medical treatment of endometriosis. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2011 Jan;26(1):3–13.
79. de Ziegler D, Gayet V, Aubriot FX, Fauque P, Streuli I, Wolf JP, et al. Use of oral contraceptives in women with endometriosis before assisted reproduction treatment improves outcomes. *Fertil Steril*. 2010 Dec;94(7):2796–9.
80. Haute Autorité de Santé - Prise en charge de l'endométriose [Internet]. [cited 2018 Feb 23]. Available from: [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2819733/fr/prise-en-charge-de-l-endometriose](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2819733/fr/prise-en-charge-de-l-endometriose)
81. Dousset B, Leconte M, Borghese B, Millischer A-E, Roseau G, Arkwright S, et al. Complete surgery for low rectal endometriosis: long-term results of a 100-case prospective study. *Ann Surg*. 2010 mai;251(5):887–95.

82. Borghese B, Santulli P, Streuli I, Lafay-Pillet M-C, de Ziegler D, Chapron C. État des connaissances: Récidive de la douleur après chirurgie pour endométriose profonde : pourquoi ? Que faire ? Recurrence Pain Surg Deep Infiltrating Endometr Does It Happen Manage Engl. 2014 Jan 1;43:12–8.
83. Marcoux S, Maheux R, Bérubé S. Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. Canadian Collaborative Group on Endometriosis. N Engl J Med. 1997 juillet;337(4):217–22.
84. Parazzini F. Ablation of lesions or no treatment in minimal-mild endometriosis in infertile women: a randomized trial. Gruppo Italiano per lo Studio dell'Endometriosi. Hum Reprod Oxf Engl. 1999 May;14(5):1332–4.
85. Al-Inany HG. Evidence may change with more trials: concepts to be kept in mind. Hum Reprod Oxf Engl. 2000 Nov;15(11):2447–8.
86. Hughes EG, Fedorkow DM, Collins JA. A quantitative overview of controlled trials in endometriosis-associated infertility. Fertil Steril. 1993 May;59(5):963–70.
87. Kolanska K, Cohen J, Bendifallah S, Salleret L, Antoine J-M, Chabbert-Buffet N, et al. Pregnancy outcomes after controlled ovarian hyperstimulation in women with endometriosis-associated infertility: GnRH-agonist versus GnRH-antagonist. J Gynecol Obstet Hum Reprod. 2017 Nov 1;46(9):681–6.
88. Fedele L, Bianchi S, Marchini M, Villa L, Brioschi D, Parazzini F. Superovulation with human menopausal gonadotropins in the treatment of infertility associated with minimal or mild endometriosis: a controlled randomized study. Fertil Steril. 1992 Jul;58(1):28–31.
89. Deaton JL, Gibson M, Blackmer KM, Nakajima ST, Badger GJ, Brumsted JR. A randomized, controlled trial of clomiphene citrate and intrauterine insemination in couples with unexplained infertility or surgically corrected endometriosis. Fertil Steril. 1990 Dec;54(6):1083–8.
90. Tummon IS, Asher LJ, Martin JSB, Tulandi T. Randomized controlled trial of superovulation and insemination for infertility associated with minimal or mild endometriosis. Fertil Steril. 1997 Jul 1;68(1):8–12.
91. Chaffkin LM, Nulsen JC, Luciano AA, Metzger DA. A comparative analysis of the cycle fecundity rates associated with combined human menopausal gonadotropin (hMG) and intrauterine insemination (IUI) versus either hMG or IUI alone. Fertil Steril. 1991 Feb;55(2):252–7.
92. Boujenah J, Cedrin-Durnerin I, Herbemont C, Sifer C, Poncelet C. Non-ART pregnancy predictive factors in infertile patients with peritoneal superficial endometriosis. Eur J Obstet Gynecol. 2017 Apr 1;211:182–7.

93. Mathieu d'Argent E, Coutant C, Ballester M, Dessolle L, Bazot M, Antoine J-M, et al. Results of first in vitro fertilization cycle in women with colorectal endometriosis compared with those with tubal or male factor infertility. *Fertil Steril*. 2010 Nov;94(6):2441–3.
94. 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*. 2005 Oct;20(10):2698–704.
95. Sallam HN, Garcia-Velasco JA, Dias S, Arici A. Long-term pituitary down-regulation before in vitro fertilization (IVF) for women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jan 25;(1):CD004635.
96. Dunselman G a. j., Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, De Bie B, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis†. *Hum Reprod*. 2014 Mar;29(3):400.
97. Senapati S, Sammel MD, Morse C, Barnhart KT. Impact of endometriosis on in vitro fertilization outcomes: an evaluation of the Society for Assisted Reproductive Technologies Database. *Fertil Steril*. 2016 Jul 1;106(1):164–71.e1.
98. Rodriguez-Purata J, Coroleu B, Tur R, Carrasco B, Rodriguez I, Nolasco Barri P. Endometriosis and IVF: are agonists really better? Analysis of 1180 cycles with the propensity score matching. *Gynecol Endocrinol*. 2013 Sep;29(9):859–62.
99. Olivennes F, Feldberg D, Liu HC, Cohen J, Moy F, Rosenwaks Z. Endometriosis: a stage by stage analysis--the role of in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 1995 Aug;64(2):392–8.
100. Doody MC, Gibbons WE, Buttram VC Jr. Linear regression analysis of ultrasound follicular growth series: evidence for an abnormality of follicular growth in endometriosis patients. *Fertil Steril*. 1988 Jan;49(1):47–51.
101. Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI, Al-Inany HG, Aboulghar MM. The outcome of in vitro fertilization in advanced endometriosis with previous surgery: A case-controlled study. *Am J Obstet Gynecol*. 2003 Feb 1;188(2):371–5.
102. Kawwass JF, Crawford S, Session DR, Kissin DM, Jamieson DJ. Endometriosis and assisted reproductive technology: United States trends and outcomes 2000-2011. *Fertil Steril*. 2015 Jun;103(6):1537–43.
103. Somigliana E, Garcia-Velasco JA. Treatment of infertility associated with deep endometriosis: definition of therapeutic balances. *Fertil Steril*. 2015 Oct 1;104(4):764–70.

104. Coccia ME, Rizzello F, Gianfranco S. Does Controlled Ovarian Hyperstimulation in Women with a History of Endometriosis Influence Recurrence Rate? *J Womens Health* 15409996. 2010 Nov;19(11):2063–9.
105. Benaglia L, Somigliana E, Santi G, Scarduelli C, Ragni G, Fedele L. IVF and endometriosis-related symptom progression: insights from a prospective study. *Hum Reprod*. 2011 Sep;26(9):2368.
106. Anaf V, El Nakadi I, Simon P, Englert Y, Peny MO, Fayt I, et al. Sigmoid endometriosis and ovarian stimulation. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2000 Apr;15(4):790–4.
107. van Os HC, Roozenburg BJ, Janssen-Caspers HA, Leerentveld RA, Scholtes MC, Zeilmaker GH, et al. Vaginal disinfection with povidon iodine and the outcome of in-vitro fertilization. *Hum Reprod Oxf Engl*. 1992 Mar;7(3):349–50.
108. Bennett SJ, Waterstone JJ, Cheng WC, Parsons J. Complications of transvaginal ultrasound-directed follicle aspiration: a review of 2670 consecutive procedures. *J Assist Reprod Genet*. 1993 Jan;10(1):72–7.
109. Benaglia L, Cardellicchio L, Guarneri C, Paffoni A, Restelli L, Somigliana E, et al. IVF outcome in women with accidental contamination of follicular fluid with endometrioma content. *Eur J Obstet Gynecol*. 2014 Oct 1;181:130–4.
110. Santulli P, Bourdon M, Presse M, Gayet V, Marcellin L, Prunet C, et al. Endometriosis-related infertility: assisted reproductive technology has no adverse impact on pain or quality-of-life scores. *Fertil Steril*. 2016 Apr 1;105(4):978–87.e4.
111. Barri PN, Coroleu B, Tur R, Barri-Soldevila PN, Rodriguez I. Endometriosis-associated infertility: surgery and IVF, a comprehensive therapeutic approach. *Reprod Biomed Online Reprod Healthc Ltd*. 2010 Aug;21(2):179–85.
112. 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*. 2015 Mar;30(3):558–68.
113. Ballester M, Roman H, Mathieu E, Touleimat S, Belghiti J, Daraï E. Prior colorectal surgery for endometriosis-associated infertility improves ICSI-IVF outcomes: results from two expert centres. *Eur J Obstet Gynecol*. 2017 Feb 1;209:95–9.
114. Ballester M, d'Argent EM, Morcel K, Belaisch-Allart J, Nisolle M, Daraï E. Cumulative pregnancy rate after ICSI-IVF in patients with colorectal endometriosis: results of a multicentre study. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2012 Apr;27(4):1043–9.

115. Stochino-Loi E, Darwish B, Mircea O, Touleimat S, Millochau J-C, Abo C, et al. Does preoperative antimüllerian hormone level influence postoperative pregnancy rate in women undergoing surgery for severe endometriosis? *Fertil Steril*. 2017 Mar;107(3):707–13.e3.
116. Bendifallah S, Roman H, Mathieu d'Argent E, Touleimat S, Cohen J, Darai E, et al. Colorectal endometriosis-associated infertility: should surgery precede ART? *Fertil Steril*. 2017 Sep 1;108(3):525–31.e4.
117. Kucera R, Ulcova-Gallova Z, Topolcan O. Effect of long-term using of hormonal contraception on anti-Müllerian hormone secretion. *Gynecol Endocrinol*. 2016 May;32(5):383.
118. Leyendecker G, Wildt L, Mall G. The pathophysiology of endometriosis and adenomyosis: tissue injury and repair. *Arch Gynecol Obstet*. 2009 Oct;280(4):529.
119. Biacchiardi CP, Piane LD, Camanni M, Deltetto F, Delpiano EM, Marchino GL, et al. Laparoscopic stripping of endometriomas negatively affects ovarian follicular reserve even if performed by experienced surgeons. *Reprod Biomed Online*. 2011 Dec;23(6):740–6.
120. Raffi F, Metwally M, Amer S. The impact of excision of ovarian endometrioma on ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Sep;97(9):3146–54.
121. Somigliana E, Berlanda N, Benaglia L, Viganò P, Vercellini P, Fedele L. Surgical excision of endometriomas and ovarian reserve: a systematic review on serum antimüllerian hormone level modifications. *Fertil Steril*. 2012 Dec;98(6):1531–8.
122. Streuli I, de Ziegler D, Gayet V, Santulli P, Bijaoui G, de Mouzon J, et al. In women with endometriosis anti-Müllerian hormone levels are decreased only in those with previous endometrioma surgery. *Hum Reprod*. 2012 Nov;27(11):3294–303.
123. Vignali M, Mabrouk M, Ciocca E, Alabiso G, Barbasetti di Prun A, Gentilini D, et al. Surgical excision of ovarian endometriomas: Does it truly impair ovarian reserve? Long term anti-Müllerian hormone (AMH) changes after surgery. *J Obstet Gynaecol Res*. 2015 Nov;41(11):1773–8.
124. Muzii L, Di Tucci C, Di Felicianantonio M, Marchetti C, Perniola G, Panici PB. The effect of surgery for endometrioma on ovarian reserve evaluated by antral follicle count: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2014 Oct 10;29(10):2190–8.
125. Donnez J, Dolmans M-M. Fertility Preservation in Women. *N Engl J Med*. 2018 25;378(4):400–1.

126. Thomin A, Torre A, Daraï É, Chabbert-Buffet N. Rôle des agonistes de la GnRH dans la préservation de la fertilité féminine. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. 2014 Apr 1;43(4):267–74.
127. Blumenfeld Z, Zur H, Dann EJ. Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Cotreatment During Chemotherapy May Increase Pregnancy Rate in Survivors. *The Oncologist*. 2015 Nov;20(11):1283–9.
128. Munhoz RR, Pereira AAL, Sasse AD, Hoff PM, Traina TA, Hudis CA, et al. Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists for Ovarian Function Preservation in Premenopausal Women Undergoing Chemotherapy for Early-Stage Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2016 Jan;2(1):65–73.
129. Moore HCF, Unger JM, Phillips K-A, Boyle F, Hitre E, Porter D, et al. Goserelin for ovarian protection during breast-cancer adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med*. 2015 Mar 5;372(10):923–32.
130. Kim SS, Lee JR, Jee BC, Suh CS, Kim SH, Ting A, et al. Use of hormonal protection for chemotherapy-induced gonadotoxicity. *Clin Obstet Gynecol*. 2010 Dec;53(4):740–52.
131. Oktay K, Sönmezer M, Oktem O, Fox K, Emons G, Bang H. Absence of conclusive evidence for the safety and efficacy of gonadotropin-releasing hormone analogue treatment in protecting against chemotherapy-induced gonadal injury. *The Oncologist*. 2007 Sep;12(9):1055–66.
132. Elgindy E, Sibai H, Abdelghani A, Mostafa M. Protecting Ovaries During Chemotherapy Through Gonad Suppression: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2015 Jul;126(1):187–95.
133. Loren AW, Mangu PB, Beck LN, Brennan L, Magdalinski AJ, Partridge AH, et al. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2013 Jul 1;31(19):2500–10.
134. Garcia-Velasco JA, Domingo J, Cobo A, Martínez M, Carmona L, Pellicer A. Five years' experience using oocyte vitrification to preserve fertility for medical and nonmedical indications. *Fertil Steril*. 2013 Jun;99(7):1994–9.
135. Cobo A, García-Velasco JA, Coello A, Domingo J, Pellicer A, Remohí J. Oocyte vitrification as an efficient option for elective fertility preservation. *Fertil Steril*. 2016 Mar;105(3):755–64.e8.
136. Goldman RH, Racowsky C, Farland LV, Munné S, Ribustello L, Fox JH. Predicting the likelihood of live birth for elective oocyte cryopreservation: a counseling tool for physicians and patients. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2017 01;32(4):853–9.

137. Trounson A, Wood C, Kausche A. In vitro maturation and the fertilization and developmental competence of oocytes recovered from untreated polycystic ovarian patients. *Fertil Steril*. 1994 Aug;62(2):353–62.
138. Gremeau A-S, Andreadis N, Fatum M, Craig J, Turner K, McVeigh E, et al. In vitro maturation or in vitro fertilization for women with polycystic ovaries? A case-control study of 194 treatment cycles. *Fertil Steril*. 2012 Aug;98(2):355–60.
139. Comtet M, Sonigo C, Valdelièvre C, Sermondade N, Sifer C, Grynberg M. Préservation de la fertilité dans le cancer du sein : où en est-on en 2014 ? *Bull Cancer (Paris)*. 2015 May 1;102(5):443–53.
140. Jensen AK, Macklon KT, Fedder J, Ernst E, Humaidan P, Andersen CY. 86 successful births and 9 ongoing pregnancies worldwide in women transplanted with frozen-thawed ovarian tissue: focus on birth and perinatal outcome in 40 of these children. *J Assist Reprod Genet*. 2017 Mar;34(3):325–36.
141. Schüring AN, Fehm T, Behringer K, Goeckenjan M, Wimberger P, Henes M, et al. Practical recommendations for fertility preservation in women by the FertiPROTEKT network. Part I: Indications for fertility preservation. *Arch Gynecol Obstet*. 2018 Jan;297(1):241–55.
142. Loi no 94-548 du 1er juillet 1994 relative au traitement des données nominatives ayant pour fin la recherche dans le domaine de la santé et modifiant la loi no 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés ; • Loi no 94653 du 29 juillet 1994, relative au respect du corps humain, JO 30 juillet ; • Loi no 94654 du 29 juillet 1994, relative au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps humain, à l'assistance médicale à la procréation et au diagnostic prénatal, JO 30 juillet.
143. Mahnaz Ashrafi, Taravat Fakheri, Kiandokht Kiani, Maria Sadeghi, Mohammad Reza Akhoond. Impact of The Endometrioma on Ovarian Response and Pregnancy Rate in In Vitro Fertilization Cycles. *Int J Fertil Steril Vol 8 Iss 1 Pp 29-34 2014*. 2014;(1):29.
144. Esinler I, Bozdog G, Aybar F, Bayar U, Yarali H. Outcome of in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection after laparoscopic cystectomy for endometriomas. *Fertil Steril*. 2006 Jun;85(6):1730–5.
145. Harada M, Takahashi N, Hirata T, Koga K, Fujii T, Osuga Y. Laparoscopic excision of ovarian endometrioma does not exert a qualitative effect on ovarian function: insights from in vitro fertilization and single embryo transfer cycles. *J Assist Reprod Genet*. 2015 May;32(5):685–9.
146. Sanchez A m., Viganò P, Somigliana E, Panina-Bordignon P, Vercellini P, Candiani M. The distinguishing cellular and molecular features of the endometriotic ovarian cyst: from pathophysiology to the potential

- endometrioma-mediated damage to the ovary. *Hum Reprod Update*. 2014 Mar;20(2):217.
147. 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*. 2013 May 1;99(6):1714–9.
  148. Somigliana E, Benaglia L, Paffoni A, Busnelli A, Vigano P, Vercellini P. Risks of conservative management in women with ovarian endometriomas undergoing IVF. *Hum Reprod Update*. 2015 Aug 7;21(4):486.
  149. Oktay K, Oktem O. Ovarian cryopreservation and transplantation for fertility preservation for medical indications: report of an ongoing experience. *Fertil Steril*. 2010 Feb;93(3):762–8.
  150. Donnez J, Squifflet J, Dolmans M-M, Martinez-Madrid B, Jadoul P, Van Langendonck A. Orthotopic transplantation of fresh ovarian cortex: a report of two cases. *Fertil Steril*. 2005 Oct;84(4):1018.
  151. Elizur SE, Chian R-C, Holzer HEG, Gidoni Y, Tulandi T, Tan SL. Cryopreservation of oocytes in a young woman with severe and symptomatic endometriosis: a new indication for fertility preservation. *Fertil Steril*. 2009 Jan;91(1):293.e1–3.
  152. Younis JS, Ezra Y, Laufer N, Ohel G. Late manifestation of pelvic abscess following oocyte retrieval, for in vitro fertilization, in patients with severe endometriosis and ovarian endometriomata. *J Assist Reprod Genet*. 1997 Jul;14(6):343–6.
  153. Carrillo L, Seidman DS, Cittadini E, Meirow D. The role of fertility preservation in patients with endometriosis. *J Assist Reprod Genet*. 2016 Mar;33(3):317–23.
  154. 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*. 2015 Jun;30(6):1280–6.
  155. Guo S-W. Recurrence of endometriosis and its control. *Hum Reprod Update*. 2009 Aug 7;15(4):441–61.

# ANNEXES

## Annexe 1: Score rAFS



### AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE REVISED CLASSIFICATION OF ENDOMETRIOSIS

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

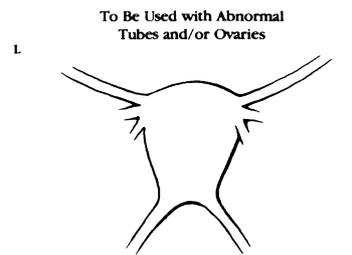
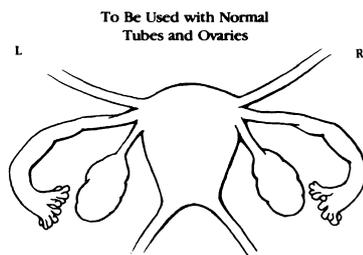
\*If the fimbriated end of the fallopian tube is completely enclosed, change the point assignment to 16.  
 Denote appearance of superficial implant types as red (R), red, red-pink, flamelike, vesicular blobs, clear vesicles), white (CW), opacifications, peritoneal defects, yellow-brown), or black (B) black, hemosiderin deposits, blue]. Denote percent of total described as R\_\_\_\_%, W\_\_\_\_% and B\_\_\_\_%. Total should equal 100%.

Additional Endometriosis: \_\_\_\_\_

Associated Pathology: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_



Score AFS	Stade de l'endométriose	Degré de sévérité
1-5	Stade I	Endométriose Minimale
6-15	Stade II	Endométriose Modérée
16-40	Stade III	Endométriose Moyenne
> 40	Stade IV	Endométriose Sévère

## Annexe 2: Score EFI

**LEAST FUNCTION (LF) SCORE AT CONCLUSION OF SURGERY**

Score	Description	Left	Right
4	= Normal	<input type="text"/>	<input type="text"/>
3	= Mild Dysfunction	<input type="text"/>	<input type="text"/>
2	= Moderate Dysfunction	<input type="text"/>	<input type="text"/>
1	= Severe Dysfunction	<input type="text"/>	<input type="text"/>
0	= Absent or Nonfunctional	<input type="text"/>	<input type="text"/>

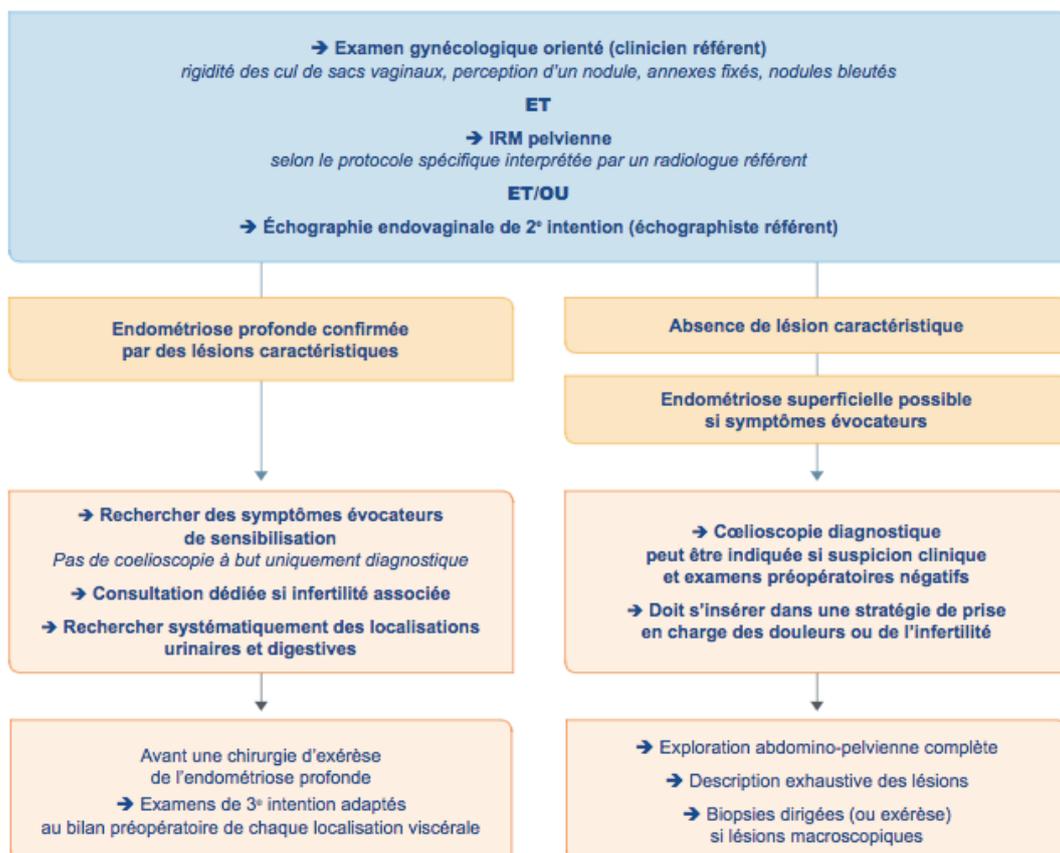
To calculate the LF score, add together the lowest score for the left side and the lowest score for the right side. If an ovary is absent on one side, the LF score is obtained by doubling the lowest score on the side with the ovary.

Lowest Score	<input type="text"/>	+	<input type="text"/>	=	<input type="text"/>
	Left		Right		LF Score

**ENDOMETRIOSIS FERTILITY INDEX (EFI)**

Historical Factors			Surgical Factors				
Factor	Description	Points	Factor	Description	Points		
Age	If age is ≤ 35 years	2	LF Score	If LF Score = 7 to 8 (high score)	3		
	If age is 36 to 39 years	1		If LF Score = 4 to 6 (moderate score)	2		
	If age is ≥ 40 years	0		If LF Score = 1 to 3 (low score)	0		
Years Infertile	If years infertile is ≤ 3	2	AFS Endometriosis Score	If AFS Endometriosis Lesion Score is < 16	1		
	If years infertile is > 3	0		If AFS Endometriosis Lesion Score is ≥ 16	0		
Prior Pregnancy	If there is a history of a prior pregnancy	1	AFS Total Score	If AFS total score is < 71	1		
	If there is no history of prior pregnancy	0		If AFS total score is ≥ 71	0		
Total Historical Factors			Total Surgical Factors				
EFI = TOTAL HISTORICAL FACTORS + TOTAL SURGICAL FACTORS:			<input type="text"/>	+	<input type="text"/>	=	<input type="text"/>
			Historical		Surgical		EFI Score

## Annexe 3: Prise en charge de l'endométriose selon l'HAS 2017



## **PRESERVATION DE LA FERTILITE & ENDOMETRIOSE**

L'endométriose touchant 10 à 20 % de la population est une pathologie fréquemment responsable d'infertilité. L'indication de préservation de la fertilité (PF) dans un contexte d'endométriose est aujourd'hui largement reconnue et acceptée. En revanche, les études évaluant la PF chez les femmes atteintes d'endométriose font défaut. L'objectif de notre étude était d'évaluer les résultats de PF par cryopréservation ovocytaire chez les patientes atteintes d'endométriose afin de leur proposer une prise en charge optimale. Nous avons réalisé une étude de cohorte observationnelle rétrospective entre Novembre 2013 et Mars 2017. 49 patientes entre 21 et 40 ans, atteintes d'endométriose ont été incluses et réparties en 3 groupes en fonction du phénotype d'endométriose présenté (35 patientes présentaient un endométriome, 2 patientes une endométriose superficielle et 22 patientes une endométriose profonde). 70 cycles de stimulation ont été analysés. Le nombre moyen d'ovocytes matures recueillis par patiente était de  $10.7 \pm 4.9$  et de  $7.2 \pm 4.9$  par cycle. Ces paramètres étaient significativement plus bas chez les patientes avec un antécédent de kystectomie pour endométriome ( $6.8 \pm 4.4$  vs.  $11.2 \pm 6.5$  ovocytes recueillis par cycle,  $p < 0.01$  et  $5.3 \pm 3.7$  vs.  $8.3 \pm 5.2$  ovocytes matures,  $p < 0.01$ ). Aucune autre différence significative n'a été objectivée. Cette étude est la première étude portant sur les patientes endométriosiques incluses dans un programme de préservation de la fertilité. A ce jour, il n'existe pas de recommandations précises concernant la PF dans un contexte d'endométriose. De nouvelles études prospectives sont indispensables pour clarifier les indications réelles de PF en cas d'endométriose.

*Mots clés: préservation de la fertilité, endométriose*

## **FERTILITY PRESERVATION & ENDOMETRIOSIS**

Endometriosis is a gynecologic disorder affecting up to 10% of women of reproductive age. Women with endometriosis may represent a suitable group for fertility preservation (FP) since they are at risk for compromised ovarian reserve. However, data on FP in endometriosis patients remains extremely scarce. The present investigation aims to describe the first cohort of endometriosis patients having undergone oocyte vitrification and to draw some preliminary conclusions on FP in this subgroup of women. We performed a retrospective observational cohort study between November 2013 and March 2017. 49 patients, aged 21-40 years, diagnosed with endometriosis, were included. All women were sorted into three groups according to their endometriosis phenotype as follows: 2 had superficial endometriosis, 22 had deep infiltrating endometriosis and 35 had endometrioma. 70 controlled ovarian stimulations cycles were analyzed. The mean number of mature oocytes cryoconserved was  $10.7 \pm 4.9$  per patient and the mean number of recovered and mature oocytes per cycle was  $9.5 \pm 6.1$  and  $7.2 \pm 4.9$ , respectively. These parameters were significantly lower in patients reporting previous endometrioma excision when compared with those without ovarian surgery ( $6.8 \pm 4.4$  vs.  $11.2 \pm 6.5$  oocytes recovered,  $p < 0.01$  and  $5.3 \pm 3.7$  vs.  $8.3 \pm 5.2$  mature oocytes,  $p < 0.01$ ). No other statistical difference for COS outcomes was found according to endometriosis phenotype or endometrioma characteristics. We report hereby, the first series of endometriosis patients included in a FP program. Clear recommendations for FP in women with endometriosis represents a complex task and outcome after thawing will be a major issue to reach this goal.

*Keywords: fertility preservation, endometriosis*