



HAL
open science

Préservation de la fertilité dans l'endométriose : étude de 52 cas en Aquitaine

Emmanuelle Marie

► **To cite this version:**

Emmanuelle Marie. Préservation de la fertilité dans l'endométriose : étude de 52 cas en Aquitaine. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-02982713

HAL Id: dumas-02982713

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02982713>

Submitted on 28 Oct 2020

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.

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME

D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 07 janvier 2020

Par Emmanuelle MARIE

Née le 06 janvier 1990 à Nancy

Préservation de la fertilité dans l'endométriose : Étude de 52 cas en Aquitaine

Directrice de thèse :

Madame le Docteur Géraldine CHAUVIN

Membres du jury :

Monsieur le Professeur Claude HOCHE

Madame le Docteur Lucie CHANSEL-DEBORDEAUX

Monsieur le Professeur Clément JIMENEZ

Madame le Docteur Jennifer CARRIERE

Madame le Docteur Géraldine CHAUVIN

Président

Rapporteur

Juge

Juge

Juge

REMERCIEMENTS

Au président du Jury

Monsieur le Professeur Claude HOCHE

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Chef de pôle de Gynécologie, Obstétrique et médecine de la reproduction

Chef de service de Gynécologie Médicale, chirurgicale et médecine de la reproduction

CHU de Bordeaux

Vous me faites l'honneur de présider le jury de cette thèse.

Je vous remercie pour votre rigueur et votre enseignement lors des EPP et consultations doublées le mardi après-midi, toujours très enrichissantes.

Soyez assuré de mon profond respect et de ma sincère gratitude.

A ma directrice de thèse

Madame le Docteur Géraldine CHAUVIN

Praticien Hospitalier – Médecin référent de l'endométriiose

Service de chirurgie gynécologique

CHU de Bordeaux

Merci d'avoir accepté de diriger ce travail de thèse, de m'avoir accordé votre confiance et m'avoir guidée dans sa réalisation. Merci pour votre disponibilité au cours de sa préparation, pour votre franchise et votre gentillesse.

Trouvez ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

Aux membres du Jury

Monsieur le Professeur Clément JIMENEZ
Professeur des Universités - Praticien Hospitalier
Service de biologie de la reproduction
CHU de Bordeaux

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Votre expérience et ouverture d'esprit dans ce domaine sont des qualités que j'admire. Veuillez trouver ici l'assurance de ma reconnaissance.

Madame le Docteur Jennifer CARRIERE
Praticien Hospitalier
Service d'assistance médicale à la procréation – Gynécologie
CHU de Bordeaux.

Je te remercie d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse. Merci pour ton dynamisme et ta gentillesse lors des semestres passés en AMP.
Je tiens à te témoigner tout mon respect et mon admiration pour ton travail.

Au rapporteur

Madame le Docteur Lucie CHANSEL-DEBORDEAUX
Maître de Conférences Universitaires - Praticien Hospitalier
Service de biologie de la reproduction
CHU de Bordeaux

Un immense merci pour ce semestre passé à tes côtés en biologie de la reproduction. Tes connaissances sans limites dans ce domaine et ton questionnement permanent sur son évolution ont participé à mon attrait pour cette spécialité passionnante.
Merci pour ta gentillesse et ta disponibilité. Merci d'avoir accepté de rapporter ce travail.
Je tiens à te témoigner ici toute ma reconnaissance.

Au service de procréation médicalement assistée du CHU de Bordeaux

Madame le Professeur Claudine MATHIEU, Merci pour votre implication tout au long de notre formation. Vous avez su nous orienter au mieux dans nos choix d'internat et nous vous en sommes très reconnaissantes. Veuillez croire en ma profonde gratitude.

Madame le Docteur Sandrine FRANTZ : Je vous remercie pour votre enseignement au cours de nos semestres passés en AMP, toujours avec dynamisme et intérêt majeur pour votre profession.

Madame le Docteur Marie LAMBERT : Marie, merci pour ta gentillesse et ta rigueur. Ton intérêt pour la gynécologie et l'AMP transpirent dans ton travail au quotidien et se ressentent dans ta relation avec tes patientes. Tu es un exemple de réussite dans cette discipline qui m'est chère.

A mes anciennes chefs de clinique : Aurore Tesson, Diane Bernière-Ludwig, Marie Cherberogrellety, Juliette Chauvel, Marie Perrissin-Fabert, Camille Forget, Dounia Baïta : merci pour votre gaieté, votre grande patience et bienveillance auprès de vos internes. Et bien sûr aux nouvelles chefs de clinique Clotilde Lacour, Marie Diaz, Sophie Jouvét que je n'ai pas eu la chance d'avoir comme formatrices mais tout aussi investies !

A toute l'équipe de sages-femmes de PMA : Heureusement que vous êtes là pour tenir la baraque ! Merci pour votre bonne humeur au quotidien.

A Francine et Laetitia, merci pour votre patience, votre aide et votre implication dans ce service. Pour tous ces courriers mal rangés, pardonnez-moi ...

Au service de biologie de la reproduction du CHU de Bordeaux

Madame le Docteur Aline PAPAXANTHOS : Merci de nous ouvrir les portes de votre service et de vos consultations si spécialisées et passionnantes. Je retiendrai de votre pratique la rigueur, la quiétude et la pondération. L'intérêt que vous portez à votre travail me fascine.

Madame le Docteur Volcy SOULA : Merci pour votre grande gentillesse et de votre disponibilité pour toutes nos questions. C'était un réel plaisir de travailler avec vous.

A tous les techniciens qui travaillent méticuleusement tous les jours par amour des gamètes !

A toute l'équipe du CECOS ainsi qu'à mes anciens cointernes et chefs de cliniques: Juliette, Mathilde, Julian, Elvina et Adeline, merci d'avoir participé à rendre ce semestre si chouette.

A mes anciens maîtres de stage

Madame le Docteur Hélène TISSOT - Service de gynécologie du CH de Langon

Merci de m'avoir accueillie lors de mon premier semestre et d'avoir su me faire apprécier cette spécialité dès le début.

Monsieur le Docteur Éric ROUSSEAU - Service de gynécologie du CH de Dax

Et toute l'équipe de médecins et sages-femmes de Dax.

Monsieur le Professeur Antoine TABARIN – Service d'endocrinologie du CHU de Bordeaux

Et à toute l'équipe d'endocrinologie avec laquelle il a été si agréable et formateur de travailler. A mes chefs de clinique et co-internes : Amandine, Fred, Olivia, Hélène, Elisabeth, Yaël, merci d'avoir rendu ce semestre si enrichissant et si joyeux.

A mes maîtres de stage en Gynécologie Libérale :

Anouch Bonnefoi, Andrée Moncla, Pascale Mazière et Sandrine Brugère. Merci de m'avoir accueillie dans vos cabinets respectifs si douilllets. Je n'ai plus peur de l'avenir grâce à vous !

A mes cointernes et amies de Gynécologie

Nina, ta bienveillance, ta bonne humeur implacable et ton calme sont un bonheur au quotidien. Je regrette que nous n'ayons plus de semestres à passer ensemble, tu es un rayon de soleil pour tout le monde ! Et à nos petits Léon (les plus beaux, évidemment).

Manoue, notre informaticienne en chef, merci pour ta présence toujours très gaie et réconfortante (et ton humour parfois si déplacé mais si drôle) ! J'aime tant nos repas du midi près de «ton» palais Gallien entre deux remplacements.

Julie, notre hyperactive préférée. Merci pour ta gentillesse, ton dynamisme et tes carrés de chocolat au café si salvateurs ! Je te souhaite le meilleur avec Louis.

Ariane, notre grand cru 2018, quel bonheur de t'avoir rencontrée. Ta joie de vivre, ton originalité et ton intelligence font de toi une personne incontournable. Que nos courses à pieds-débriefing le long des quais se poursuivent encore et encore !

Tiphaine, notre machine de guerre. Tant de neurones et de gentillesse cumulés dans un si petit corps ! Bravo pour ton parcours.

Myrtille et Elisabeth, merci pour votre douceur et votre gentillesse. C'était un réel plaisir de passer ce semestre avec vous.

Que nos amitiés et soirées-repas entre futures gynécologues médicales perdurent !

A ma famille et mes amis

A mes deux grands amours, Paul & Léon

Paul, toutes ces années passées ensemble, l'externat puis l'internat et ces épreuves difficiles que l'on a surmontées à deux. Je ne saurais te remercier pour tout l'amour que tu nous portes, ta bienveillance et tes innombrables qualités. Merci d'être toujours là pour moi, de nous rendre la vie si facile et de nous faire rire.

Je mesure la chance de partager ma vie avec une personne comme toi.

A toutes ces belles années plus légères qui nous attendent ...

A mon petit prince, Léon, dont je suis si fière. Ton dynamisme et ta joie de vivre m'épatent. Tu es une tornade de bonheur au quotidien.

A mes parents,

Béa et PYM ! Merci de nous avoir permis de grandir dans un milieu douillet et si ouvert d'esprit. Je ne crois pas pouvoir dire que vous m'avez donné envie de faire médecine avec vos emplois du temps de ministres (!!). Maman, merci de nous avoir apporté tout ce que tu aimais et notamment la musique. Merci pour ta patience et merci d'être toujours présente pour nous, nous ne sommes pas si faciles ...

Papa, merci de toujours nous remettre les pieds sur terre. Ton intégrité et ton calme absolu sont des forces que j'admire beaucoup. Merci d'avoir passé des soirées entières à m'aider sur mes statistiques avec ton logiciel de magicien !

On vous aime.

A mes frères adorés,

A Nico, mon grand frère vadrouilleur. La Thaïlande puis le Népal depuis maintenant 7 ans ? 8 ans ? J'admire votre parcours avec Camille. Vous êtes un exemple de liberté et de tolérance et je n'ai nul doute que Lila et Max emprunteront votre voie si singulière, ainsi que votre belle ouverture vers le monde.

A Loïc, mon petit frère si brillant (et si perché!). Je suis très fière du parcours que tu entreprends en informatique et qui semble tant t'épanouir. Je te souhaite le meilleur et je sais que ces années à venir seront belles...

A mamie Claire, papi Jacques et toute la famille Garat,

Pour toutes ces vacances passées ensemble, dans le pays basque, au ski, en Martinique (et j'en passe) dont je garde d'excellents souvenirs. Je vous embrasse.

A mamie Gaby et papi Yves, merci pour votre soutien inconditionnel et votre gentillesse si sincères durant toutes ces années. Je ne peux vous exprimer toute ma gratitude en quelques mots. Nos vacances sur le sable de Vendée nous marqueront à vie. Je vous aime.

A Brigitte, ma tante formidable et à *Juliette, Abi, Shana et Raphaël*, cette nouvelle petite famille si chouette !

A ma belle-famille,

A Michèle, que nous avons vue partir trop tôt... Où que vous soyez, je sais que vous faites rayonner votre monde là-haut.

A Patrice, merci pour tout ce que vous faites et avez fait. Merci pour nos échanges, vos conseils et cadeaux livresques que j'apprécie tant!

A Marianne & Edouard, Guillaume & Clotilde, Pierre & Anne-Claire.

A toutes nos vacances passées et à venir en votre compagnie avec toute notre tribu d'excités !

A Victoire, mon amie de toujours. Merci d'être toujours là pour moi depuis nos 15 ans. Nos années de lycée, les vacances dans le sud ou en Vendée, la fac à Nancy, puis l'internat à Bordeaux, bientôt nos vies de médecins toujours côte à côte. Je suis si fière de t'avoir comme amie. Tu es la plus belle personnalité à jamais rencontrée et adoptée. Merci d'être si attentionnée et prévenante, mais aussi et surtout si drôle (et un peu folle !)

Merci de me supporter encore quelques longues années ...

A Antoine, je suis ravie de partager nos soirées couples avec une personne aussi chouette que toi. Merci de rendre notre Vicou heureuse. A tout le bonheur qui vous attend !

A mes amies d'amour : Sarah, Cécile, Alice, Marine, Delphine, Pauline. La distance n'y fera rien, nos retrouvailles aux quatre coins de la France sont toujours des moments formidables, emprunts d'une bienveillance (et de folie) si salvateurs pour moi ! Je vous aime !

A Léonie, Augustin et Samuel, le début d'une sacrée bande de loulous.

A l'équipe de champions : Thibaut, Josset, Pertuy, Laroche, Charlou, Gaetan, Jean-Charles, Jacquet, Bonnavia, Silvère que nous voyons trop peu ! Je garde des souvenirs impérissables de notre externat à Nancy grâce à vous tous. Heureusement qu'il y a des mariages à venir pour nous réunir !

A Mathilde et Simon,

Merci pour votre enthousiasme, votre gentillesse et drôlerie au quotidien. Je suis si heureuse de l'avenir (proche) qui vous attend, vous êtes un couple (et des amis) en or, nous avons de la chance de vous avoir près de nous.

A Julianne, et à nos retrouvailles gustatives ! Je suis ravie d'avoir une amie Sage-femme aussi chouette et drôle que toi sur Bordeaux à conseiller ! Je te souhaite le meilleur.

Ce travail est organisé sous forme d'un rappel général préalable puis d'un article scientifique, soumis à publication.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS.....	2
LISTE DES ABRÉVIATIONS	11
LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX	12
INTRODUCTION GÉNÉRALE	13
PREMIERE PARTIE : RAPPELS.....	14
1 ENDOMÉTRIOSE : GÉNÉRALITÉS.....	15
1.1 Épidémiologie.....	15
1.2 Définition	15
1.3 Physiopathologie.....	16
1.3.1 Historique des hypothèses.....	16
1.3.2 Mécanismes biologiques nécessaires au développement des lésions	18
1.4 Diagnostic	19
1.4.1 Clinique.....	19
1.4.2 Imagerie.....	20
1.4.3 Cœlioscopie diagnostique et analyse histologique	23
1.5 Stadification.....	25
1.5.1 Le score ASRM (American Society for Reproductive Medicine).....	25
1.5.2 La classification de FOATI	25
1.5.3 Le score EFI (Endometriosis Fertility Index)	25
1.6 Prise en charge de l'endométriose	26
1.6.1 Médicale.....	26
1.6.2 Chirurgicale	27
1.6.3 En Assistance Médicale à la Procréation	27
2 RETENTISSEMENT DE L'ENDOMÉTRIOSE SUR LA FERTILITÉ	31
2.1 Modifications anatomiques.....	31
2.2 Rôle de l'inflammation péritonéale.	31
2.3 Altération de la réceptivité endométriale	32
2.4 Altération de la réserve ovarienne.....	32
2.5 Altération de la qualité ovocytaire et embryonnaire.....	34
2.6 Impact des chirurgies itératives	36
3 MÉTHODES DE PRÉSERVATION DE LA FERTILITÉ DANS L'ENDOMÉTRIOSE	39
3.1 Chirurgicales.....	39
3.2 L'utilisation des agonistes de la GnRH	40
3.3 En Assistance Médicale à la Procréation	41

3.3.1	La vitrification d’ovocytes matures après stimulation ovarienne et la congélation embryonnaire	41
3.3.2	La cryoconservation de cortex ovarien.....	46
	DEUXIEME PARTIE : NOTRE ÉTUDE.....	48
1	INTRODUCTION	49
2	MATÉRIELS ET MÉTHODES.....	51
2.1	Population étudiée.....	51
2.2	Protocoles de stimulation hormonale	53
2.3	Méthodes d’évaluation.....	54
2.4	Méthodes statistiques	54
3	RÉSULTATS	55
3.1	Caractéristiques de la population	55
3.2	Caractéristiques générales des stimulations	57
3.3	Prédiction du nombre d’ovocytes vitrifiés.....	58
3.4	Analyses complémentaires.....	63
3.5	Évaluation de la satisfaction des patientes à l’aide d’un questionnaire	66
4	DISCUSSION	68
5	CONCLUSION	74
6	CONFLITS D’INTÉRÊTS	74
	RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	75
	ANNEXES	82
	SERMENT D’HIPPOCRATE	104

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ABM : Agence de biomédecine

AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens

AMH : Hormone antimüllérienne

AMP : Assistance médicale à la procréation

ASRM : American Society for Reproductive Medicine

CFA : Compte des follicules antraux

CTO : Cryopréservation de tissu ovarien

DIU : Dispositif intra-utérin

DO : Don d'ovocytes

E2 : Estradiol

EFI : Endometriosis Fertility Index

EVA : Échelle Visuelle Analogique

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

ICSI : Intra-cytoplasmic sperm injection

IUI : Insémination Intra-Utérine

IMC : Indice de masse corporelle

IOP : Insuffisance Ovarienne Précoce

LH : Hormone lutéinisante

MIV : Maturation in vitro

PF : Préservation de la fertilité

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

RO : Réserve ovarienne

ROS : Espèces réactives de l'oxygène

VO : Vitriification ovocytaire

LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

Figure 1 : Localisations préférentielles des lésions d'endométriose profonde

Figure 2 : Aspect des lésions en imagerie

Figure 3 : Aspect des lésions en coéloscopie

Figure 4 : Aspect histologique de lésions endométriosiques (ligaments utéro-sacrés)

Figure 5 : Théorie du « Burn-out » folliculaire

Figure 6 : Mécanismes intra-ovariens d'altération de la qualité ovocytaire

Figure 7 : Mécanismes associés à la perte folliculaire au cours de la chirurgie ovarienne

Figure 8 : Stimulation et maturation folliculaire

Figure 9 : Ponction ovarienne écho-guidée

Figure 10 : Ovocyte mature et vitrification ovocytaire

Figure 11 : Transfert embryonnaire intra-utérin

Figure 12 : Cryopréservation de cortex ovarien

Figure 13 : Évolution du recours à la PF au CHU de Bordeaux

Figure 14 : Diagramme de flux

Figure 15 : Représentation, dans les groupes avec réponses faible, intermédiaire ou satisfaisante, des valeurs moyennes (et écart-types) des concentrations initiales en AMH et CFA et de la dose totale de gonadotrophines

Figure 16 : Courbes ROC évaluant les capacités des valeurs d'AMH et de dose totale de gonadotrophines à prédire les résultats insatisfaisants d'un cycle de PF (ovocytes vitrifiés ≤ 3)

Figure 17 : Histogramme du score EVA de satisfaction globale des patientes concernant leur prise en charge

Tableau 1 : Bibliographie des cas rapportés de PF dans l'endométriose

Tableau 2 : Caractéristiques de la population

Tableau 3 : Caractéristiques générales des stimulations

Tableau 4 : Analyses de corrélations univariées (ANOVA) avec le résultat des cycles de stimulation répartis en 3 catégories (réponse faible, intermédiaire, satisfaisante) pour les différents paramètres considérés.

Tableau 5 : Résultats des analyses de régressions linéaires univariées et multivariées menées pour prédire le nombre d'ovocytes vitrifiés par cycle

Tableau 6 : Paramètres associés à des variations d'AMH et de gonadotrophines dans notre population

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Depuis décembre 2006 (décret d'application de la loi de 2004), les techniques de préservation de fertilité appartiennent au domaine commun. Toute patiente se doit d'être informée des risques d'infertilité liés à son traitement ainsi que des techniques de préservation pouvant être appliquées dans son cas.

L'article L2141-11, modifié par la loi 2011-814 du 7 juillet 2011 prévoit que « Toute personne dont la prise en charge médicale est susceptible d'altérer, 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 aide médicale à la procréation, ou en vue de la préservation et de la restauration de sa fertilité » (1).

Différentes techniques de préservation sont actuellement disponibles en France :

- la congélation d'ovocytes matures ou la congélation embryonnaire après stimulation ovarienne
- La congélation d'ovocytes après maturation in vitro (MIV)
- la cryoconservation de cortex ovarien
- le blocage ovarien par agoniste de la GnRH
- la transposition ovarienne

Ces techniques sont communément admises en oncologie, domaine dans lequel les thérapeutiques sont parfois à haut risque gonadotoxique.

Elles restent encore insuffisantes dans certaines pathologies bénignes dont le risque est plus insidieux, c'est le cas de l'endométriose.

PREMIERE PARTIE : RAPPELS

1 ENDOMÉTRIOSE : GÉNÉRALITÉS

1.1 Épidémiologie

L'endométriose est une pathologie gynécologique bénigne fréquente dont l'ampleur médiatique ne cesse de s'accroître. Elle concernerait actuellement une femme sur dix en âge de procréer et 40% des femmes souffrant de douleurs pelviennes chroniques (2). L'incidence annuelle chez les femmes de 15 à 49 ans serait de 0,1% (3). Elle représente un problème de santé publique de par son incidence et par le coût engendré par sa prise en charge médicale et chirurgicale. Une étude prospective multicentrique a montré que le coût annuel total moyen de la prise en charge était de 9579 euros par patiente (4).

L'endométriose a longtemps été méconnue et reste souvent diagnostiquée tardivement. Une étude multicentrique en 2011 retrouvait un délai entre le début des symptômes et le diagnostic de 6,7 ans (5).

1.2 Définition

L'endométriose présente une définition histologique : elle est caractérisée par la présence de tissu endométrial en dehors de la cavité utérine. Ceci engendre des lésions composées de cellules qui possèdent les mêmes caractéristiques que celles de la muqueuse utérine et se comportent comme elles sous l'influence des hormones ovariennes. Ces lésions vont donc proliférer, saigner et laisser des cicatrices fibreuses à chaque cycle menstruel.

Il existe plusieurs types d'atteinte :

- L'endométriose superficielle, dont les lésions sont limitées au péritoine
- L'endométriose profonde (Figure1), dont les lésions infiltrant l'espace sous-péritonéal sur plus de 5 mm d'épaisseur ou les viscères (rectum, vagin, utérus, vessie, intestin)
- Le kyste endométriosique de l'ovaire (ou endométriome)
- L'adénomyose, caractérisée par la présence de glandes endométriales et de stroma dans l'épaisseur du myomètre.

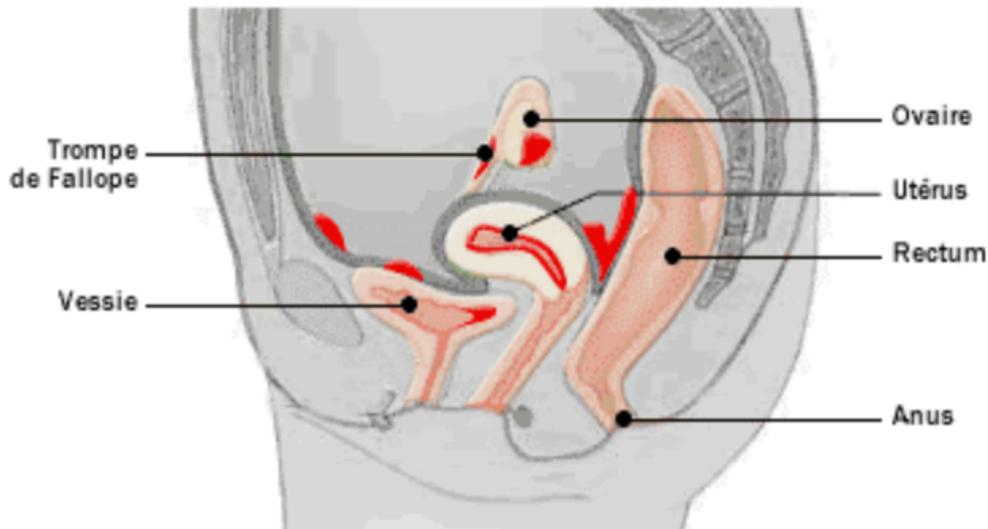


Figure 1 : Localisations préférentielles de l'endométriose profonde
<http://www.docplayer/endometriose>

1.3 Physiopathologie

L'origine de l'endométriose semble multifactorielle, résultant de l'action combinée de facteurs génétiques, environnementaux, et liés aux menstruations.

1.3.1 Historique des hypothèses

Depuis plusieurs décennies, de multiples hypothèses ont été élaborées sans qu'aucune ne permette à elle-seule d'expliquer l'ensemble de cette pathologie (6) :

- La théorie de Sampson des règles rétrogrades (7) proposée en 1927, indique que le reflux physiologique de sang par les trompes pendant les menstruations est à l'origine de la greffe de tissu endométrial sur le péritoine. Cette théorie concorde avec les sites les plus fréquents d'endométriose correspondant au trajet du reflux tubaire (fossettes ovariennes, face postérieure du ligament large, racines des ligaments utéro-sacrés, cul de sac de Douglas).

Ceci explique une plus grande prévalence de la maladie chez les patientes présentant une malformation utérine responsable d'une diminution de l'évacuation normale des menstruations (utérus bicornes, utérus cloisonnés).

En revanche, cette théorie n'explique pas les formes extra-pelviennes et sous-péritonéales.

- La théorie de la métaplasie cœlomique proposée par Meyer en 1919, repose sur des données embryologiques. Les canaux müllériens et le péritoine pelvien dérivant du même épithélium, cette théorie suggère que les cellules résiduelles de la migration des canaux müllériens maintiennent la capacité de se développer en lésions endométriosiques sous l'influence oestrogénique et autres facteurs encore mal définis.

Ceci permet d'expliquer les cas d'endométriose sans reflux menstruel, notamment les rares cas d'endométriose chez l'homme (8).

- La théorie métastatique soumet l'idée que les implants endométriaux ectopiques sont le résultat de la dissémination lymphatique ou hémotogène de cellules endométriales (9). Cette théorie permet d'expliquer l'endométriose extra-pelvienne : cérébrale, pulmonaire, musculaire.

- La théorie de l'induction soutient qu'un stimulus inductif endogène, tel qu'un facteur hormonal ou immunologique, favorise la différenciation des cellules péritonéales en cellules de l'endomètre (6).

- La théorie des cellules souches suggère que des cellules progénitrices circulantes issues de la moelle osseuse se transforment en cellules endométriales en des sites variables, secondairement aux menstruations rétrogrades (10).

1.3.2 Mécanismes biologiques nécessaires au développement des lésions

L'étude de Halme *et al.* en 1984 a démontré que du sang était présent de façon habituelle et physiologique dans le liquide péritonéal chez 90% des femmes avec des trompes saines (11). Pourtant, seulement 10% de ces femmes développeront une endométriose. Ainsi, il semblerait que le reflux menstruel soit le premier élément à l'origine du développement de la maladie mais il n'explique pas à lui seul le développement et la prolifération des lésions.

S'ensuit une cascade d'évènements nécessaire au développement des lésions :

- L'endomètre eutopique des femmes endométriosiques serait le siège d'anomalies moléculaires favorisant le détachement de fragments d'endomètre, leur survie en dehors de la cavité utérine et leur prolifération (12).
- L'adhésion des cellules endométriales à la surface du péritoine serait favorisée par une surexpression d'enzymes protéolytiques et de facteurs d'adhésion.
- L'altération du milieu hormonal jouerait un rôle primordial dans le développement des lésions. Il existe chez ces patientes une sensibilité accrue aux œstrogènes liée à la présence de récepteurs aux œstrogènes sur les cellules ainsi que la présence d'aromatases au niveau de l'endomètre ectopique (enzymes responsables de la conversion des androgènes en œstrogènes). Il s'y associe un déficit en récepteurs à la progestérone entraînant une résistance à cette hormone (13)(14).
- L'endomètre ectopique sécrèterait de façon anormalement importante de multiples cytokines et facteurs de croissance permettant la survie des implants endométriosiques par le biais d'une vascularisation propre, ainsi qu'un échappement immunitaire (15).
- L'inflammation chronique serait une des principales caractéristiques du tissu endométriosique. Le liquide péritonéal des femmes atteintes présente en effet une augmentation nette des prostaglandines et des cytokines pro-inflammatoires en comparaison avec les femmes témoins (16) (17).

1.4 Diagnostic

1.4.1 Clinique

L'endométriose est une pathologie dont le retentissement sur la qualité de vie peut être extrêmement invalidant.

La manifestation des douleurs est variable d'une femme à l'autre, et ce, quelles que soient les localisations lésionnelles et le stade de la maladie.

Les principaux symptômes évocateurs de l'endométriose devant être recherchés à l'interrogatoire sont :

- Les dysménorrhées intenses (évaluées par une EVA supérieure ou égale à 8, un absentéisme fréquent, une résistance aux antalgiques de niveau 1)
- Les dyspareunies profondes
- Les douleurs à la défécation à recrudescence cataméniale et troubles du transit cataméniaux
- Les signes fonctionnels urinaires à recrudescence cataméniale
- L'infertilité

L'examen vaginal au speculum permet parfois la visualisation de lésions bleutées et/ou fibreuses rétractiles témoignant d'une atteinte vaginale.

Le toucher vaginal permet dans certains cas la palpation de nodules au niveau des ligaments utéro-sacrés ou du cul de sac de Douglas, de mettre en évidence une douleur à la mise en tension des ligaments utéro-sacrés, un utérus rétroversé, une masse annexielle ou encore une fixation des annexes.

L'absence d'éléments évocateurs ne permet pas d'éliminer une endométriose et la réalisation d'examens complémentaires est guidée par la symptomatologie de la patiente.

1.4.2 Imagerie

Ces examens doivent être réalisés par un médecin référent, les lésions d'endométriose pouvant être parfois difficiles à mettre en évidence (Figure 2) :

i. L'échographie pelvienne endovaginale

L'échographie pelvienne est un excellent examen pour le diagnostic d'endométriome. Le plus souvent, l'image est celle d'un kyste arrondi, homogène, avec un fin piqueté échogène. Parfois, les endométriomes peuvent se présenter sous la forme de kystes à paroi plus épaisse, avec des caillots et du sédiment en leur sein, les rendant plus hétérogènes. Le doppler confirmera l'absence de vascularisation intra-kystique.

La réalisation de l'échographie de façon dynamique peut permettre la mise en évidence de phénomènes adhérentiels. Cependant, les lésions d'endométriose profonde les plus fréquentes sont très difficiles à visualiser en échographie (atteinte du cul de sac vaginal postérieur, des ligaments utéro-sacrés). Ainsi, l'absence de lésion visible à l'échographie n'élimine pas le diagnostic d'endométriose profonde.

ii. L'IRM pelvienne

L'IRM pelvienne sera réalisée en cas d'échographie pelvienne négative et de symptomatologie évocatrice d'endométriose profonde ou afin de réaliser le bilan d'extension de la maladie. Elle reste un examen de seconde intention en raison de son coût et de son accessibilité limitée. Elle permet notamment de caractériser le signal hémorragique des lésions, de mettre en évidence de petites lésions profondes et des ligaments utéro-sacrés, de diagnostiquer la présence d'endométriomes y compris les kystes endométriosiques atypiques.

En revanche, l'IRM ne permet pas un diagnostic satisfaisant des lésions d'endométriose superficielle dont le *gold standard* est la coéloscopie.

Les séquences réalisées pour le diagnostic sont des séquences multi-planaires T2 et T1 avec et sans saturation de graisse, l'injection de gadolinium étant optionnelle, notamment pour caractériser une masse annexielle complexe.

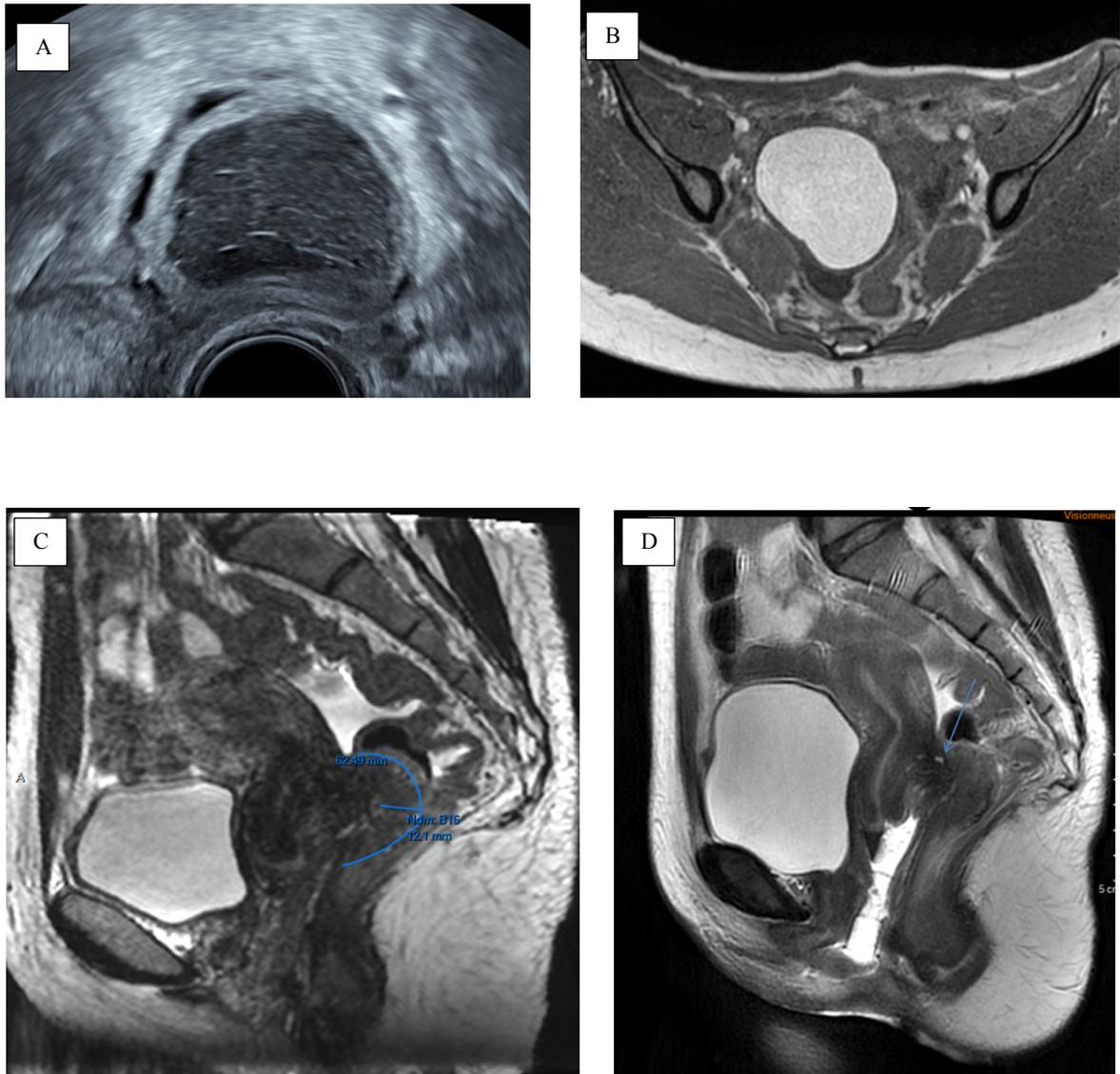


Figure 2 : Aspect des lésions en imagerie

A : Aspect échographique d'un endométriome / B : Aspect IRM d'un endométriome /

C : Atteinte digestive en IRM / D : Atteinte cul de sac de Douglas en IRM

Imageries du centre d'imagerie de la femme, CHU de Bordeaux Dr Birajlal

iii. Exploration d'une atteinte digestive

L'écho-endoscopie rectale (EER) ou le colo-scanner seront réalisés dès lors que l'IRM et l'échographie pelvienne ne permettront pas de conclure sur l'envahissement du colon, afin de caractériser les localisations recto-sigmoïdiennes pour la première ou bien les localisations coliques plus en amont pour la seconde.

Ils doivent être réalisés systématiquement devant l'existence de rectorragies, de symptômes fonctionnels digestifs douloureux cataméniaux, de l'existence d'une volumineuse lésion postérieure.

Ils permettent de prendre connaissance de l'atteinte ou non de la musculature, de la distance des lésions avec la marge anale, de leur caractère sténosant ou non, uni ou multi focal, qui sont autant d'éléments indispensables à une prise en charge chirurgicale optimale.

La coloscopie n'est pas recommandée et ne sera utile que pour éliminer un éventuel diagnostic différentiel.

iv. Exploration d'une atteinte urinaire

L'échographie vésicale doit se faire avec une vessie en semi-réplétion pour détecter les lésions situées dans le cul-de-sac vésico-utérin où elles envahissent la vessie de façon extrinsèque. L'échographie rénale ou l'IRM avec des coupes hautes sur les loges rénales permettent de dépister de façon fiable les dilatations pyélocalicielles, celles-ci étant retrouvées dans 50 à 60% des endométrioses urinaires et dans 5% des endométrioses profondes postérieures (NP3). La cystoscopie permet le diagnostic visuel des lésions d'endométriose par la mise en évidence de lésions typiques de type nodulaire, rouge ou bleuâtre, dans la moitié des cas (NP4). A ce jour, aucune étude n'a comparé la cystoscopie à l'imagerie dans le diagnostic de l'endométriose urinaire (3).

1.4.3 Coelioscopie diagnostique et analyse histologique

C'est l'examen de dernière intention en cas de bilan négatif et de lésions évocatrices d'endométriose, du fait de son caractère invasif (Figure 3). En effet, certaines lésions ne sont visibles qu'en coelioscopie, d'autant plus que l'IRM et l'échographie pelvienne ne permettent pas un diagnostic satisfaisant des lésions d'endométriose superficielle (NP2). Seule la coelioscopie diagnostique permet d'éliminer l'endométriose en l'absence de lésions macroscopiquement visibles (3).

Les lésions d'endométriose sont caractérisées par une grande hétérogénéité clinique et anatomique permettant de distinguer trois entités : l'endométriose superficielle (implants blanchâtres ou bleutés superficiels), l'endométriose profonde (lésions pénétrant d'au moins 5 mm le péritoine et les viscères) et l'endométriose ovarienne (kyste ovarien dont le contenu hémattique présente une teinte chocolat caractéristique).

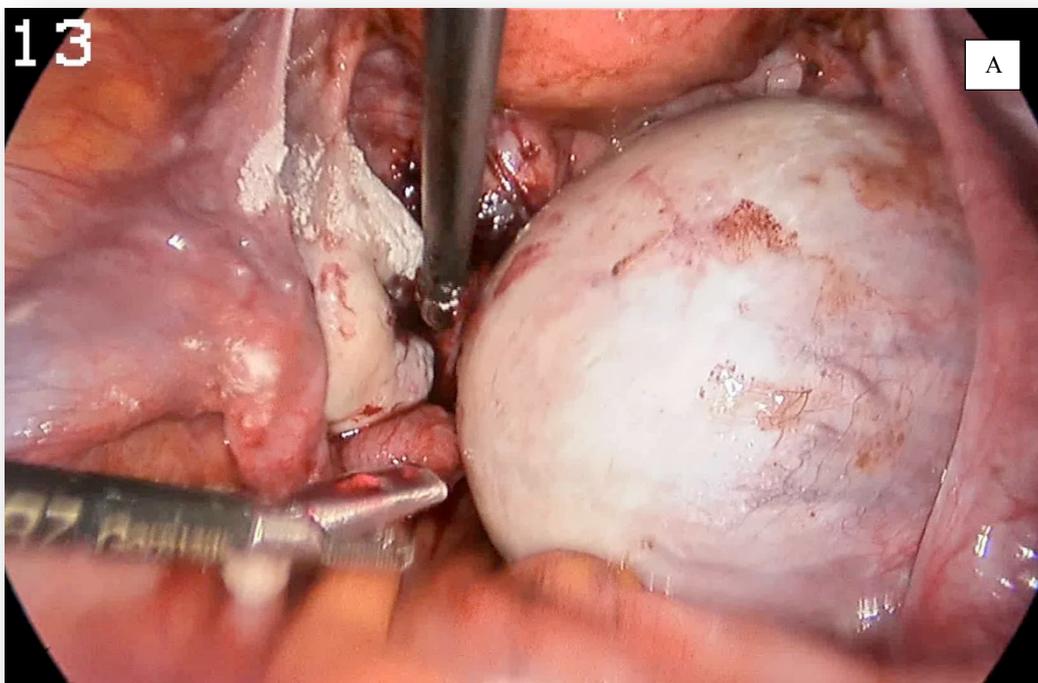


Figure 3 : Aspect des lésions en coelioscopie

A : Endométriome

Images service de chirurgie gynécologique CHU de Bordeaux, Dr Chauvin

La réalisation de biopsies dirigées adressées en anatomopathologie est nécessaire pour confirmer le diagnostic (Figure 4). Ce dernier sera posé devant la présence de glandes endométriales et/ou d'un épithélium endométrial au sein d'un tissu conjonctif appelé stroma. Le stroma analysé est le siège de nombreuses cellules inflammatoires et du système immunitaire. L'immunohistochimie permet de caractériser au mieux les lésions ectopiques grâce à un marquage spécifique des cellules stromales endométriales par l'anticorps anti-CD10.

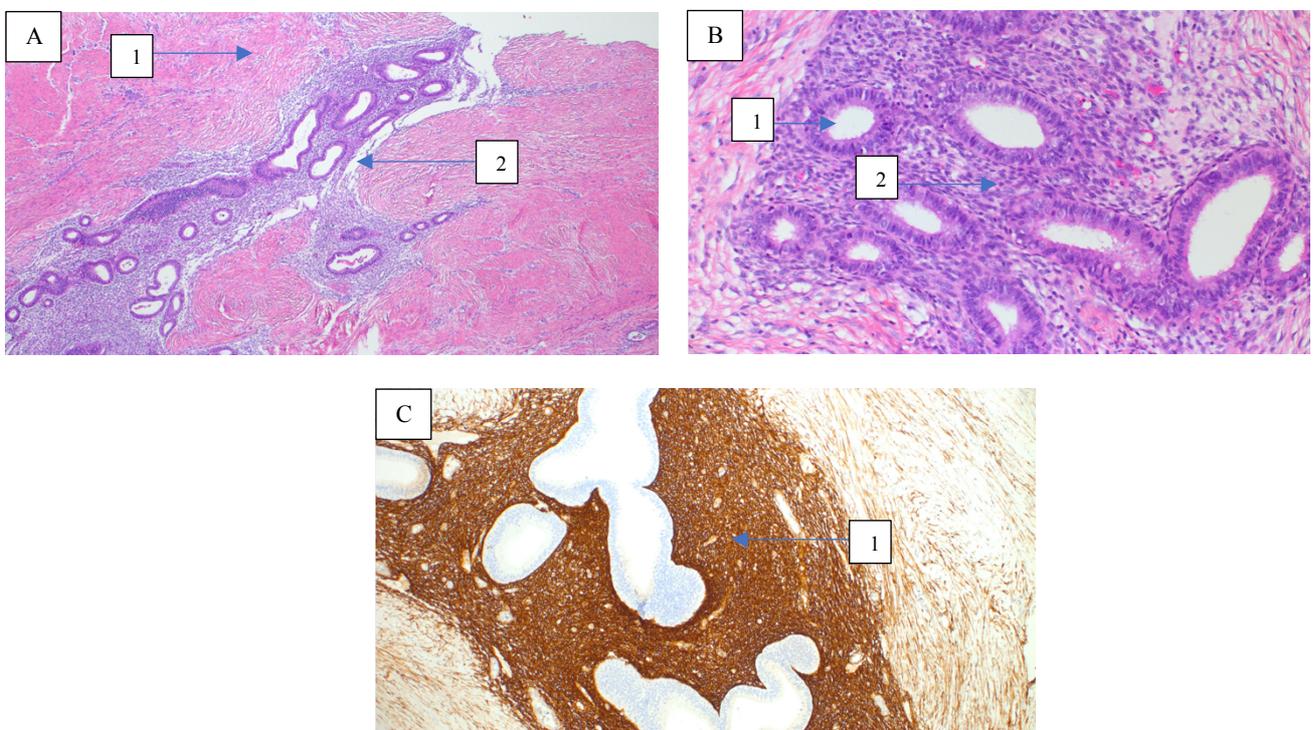


Figure 4 : Aspect histologique de lésions endométriosiques (ligaments utéro-sacrés)

- A. 1. tissu conjonctivo-musculaire ligament utéro-sacré 2.Foyer endométriosique (x20)
- B. 1. Glandes épithéliales endométriales 2. Stroma endométrial (x200)
- C. 1. Immunohistochimie : marquage des cellules du stroma endométrial par l'anticorps anti-CD10.

Images service d'anatomo-pathologie CHU de Nancy

1.5 Stadification

Les systèmes de classification actuels, bien que non exempts de critiques et dont la reproductibilité reste discutable, doivent être utilisés (18). Ils ne peuvent être réalisés qu'après évaluation chirurgicale des lésions.

1.5.1 Le score ASRM (American Society for Reproductive Medicine)

L'American Fertility Society (AFS) publie en 1979 la première classification consensuelle basée sur les recommandations d'un comité d'experts. Ce score a ensuite été révisé en 1985 et 1996, il prend alors le nom de score ASRM du fait du changement de nom de la société et constitue la forme la plus aboutie et la plus utilisée des classifications de l'endométriose.

Le score se calcule en fonction de la présence ou non de lésions péritonéales, ovariennes, d'adhérences annexielles touchant les ovaires ou les trompes, ainsi que l'oblitération du cul de sac de Douglas. Ce score aboutit à 4 stades de sévérité croissante: endométriose minime, modérée, moyenne et sévère (Annexe 1).

1.5.2 La classification de FOATI

La classification de FOATI (pour Foyer, Ovaire, Adhérence, Trompe, Inflammation) a été établie en 1994 par le groupe d'étude de l'endométriose (GEE), révisée en 2010 et renommée FOATIaRVS (pour adénomyose et Recto Vaginal Space) (19). Elle a l'avantage de prendre en compte la composante inflammatoire des lésions et est dite évolutive dans le temps. L'inconvénient est que son utilisation est presque exclusivement française (Annexe 2).

1.5.3 Le score EFI (Endometriosis Fertility Index)

Créé en 2010, le score EFI a pour objectif de prédire l'obtention d'une grossesse spontanée à la suite d'une chirurgie. Il inclut des critères cliniques et chirurgicaux mais ne tient pas compte de la réserve ovarienne ou du type de chirurgie effectuée (Annexe 3).

1.6 Prise en charge de l'endométriose

1.6.1 Médicale

Le traitement médical repose essentiellement sur des traitements hormonaux ayant pour objectif de bloquer la fonction ovarienne. Leur effet n'est malheureusement que suspensif et transitoire mais permet de réduire fortement la dysménorrhée (baisse de l'EVA de 3 à 9 points sur 10) (NP1), les dyspareunies et les douleurs pelviennes chroniques (NP3) (3).

Les traitements recommandés en première intention selon les recommandations HAS de 2017 sont :

- la contraception par oestroprogestatifs
- le DIU au lévonorgestrel à 52mg (Mirena®)

Les traitements hormonaux de seconde intention sont :

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

Ces traitements doivent être orientés par les contre-indications et le choix de la patiente. L'administration des traitements en continu en cas de dysménorrhée est à privilégier (3).

Les thérapeutiques antalgiques sont à évaluer au cas par cas. La prescription d'AINS au long cours n'est pas recommandée en raison d'effets secondaires importants gastriques et rénaux. Aucune donnée ne permet actuellement d'évaluer l'efficacité des opioïdes de palier 2 ou 3 dans l'endométriose douloureuse. Si une origine neuropathique de la douleur est suspectée, un traitement spécifique est recommandé.

1.6.2 Chirurgicale

Le choix d'une prise en charge chirurgicale sera guidé par l'intensité des douleurs, l'inefficacité des traitements médicamenteux, le désir de grossesse éventuel, la récurrence ou la localisation à risque des lésions.

La voie d'abord coelioscopique est recommandée en première intention et permet de déterminer la sévérité de la maladie à l'aide du score ASRM. Les anomalies coelioscopiques seront également prises en compte pour le calcul du score EFI qui permet de prédire l'obtention d'une grossesse hors AMP.

Le défi d'une telle chirurgie repose sur l'exérèse complète des lésions afin de réduire au maximum les récurrences et soulager la symptomatologie douloureuse, tout en conservant l'intégrité fonctionnelle des organes envahis ou adjacents, ainsi que la fertilité.

1.6.3 En Assistance Médicale à la Procréation

L'endométriose est retrouvée chez 25 à 40% des patientes infertiles, nécessitant donc fréquemment une prise en charge en AMP (20).

Plusieurs techniques d'AMP peuvent être utilisées dans cette indication, la prise en charge doit être pluridisciplinaire et dépend du stade de la maladie, du phénotype des lésions, de la symptomatologie de la patiente et du bilan du couple infertile.

1.6.3.1 Stimulations ovariennes et inséminations intra-utérines (IIU)

L'efficacité de la stimulation ovarienne associée ou non à une IIU dans un contexte d'endométriose, a été largement étudiée. Plusieurs études randomisées bien conduites mais de faibles effectifs ont observé de meilleurs taux de grossesses en IIU après chirurgie pour endométriose pelvienne superficielle (21) (22).

Le bénéfice de l'IIU après stimulation ovarienne par rapport à la stimulation ovarienne simple ou à l'IIU sans stimulation ovarienne est documentée dans des populations trop hétérogènes.

Le bénéfice propre de l'IUI par rapport à la stimulation ovarienne qui lui est souvent associée est donc peu étudié.

La plupart des auteurs observent de moins bons résultats en cas d'endométriose modérée à sévère suggérant un nombre plus limité de tentatives d'IUI avant un passage en FIV (23)(24). Ainsi, la stimulation ovarienne par gonadotrophines associée à une IUI est indiquée en cas d'infertilité chez des patientes présentant des lésions minimales ou légères d'endométriose, à condition que la perméabilité tubaire et que la RO soient conservées, et en l'absence de facteurs spermatiques défavorables.

Un maximum de 3 à 6 cycles d'IUI avec stimulation est souhaitable avant d'envisager un passage en FIV (25).

1.6.3.2 Fécondation in vitro

En présence d'une infertilité associée à des lésions d'endométriose profonde ou d'endométriomes, une prise en charge immédiate en FIV +/- ICSI sera souvent proposée.

- Quels protocoles ?

Une méta-analyse Cochrane de 2010 retrouvait une supériorité des protocoles agonistes de la GnRH chez les patientes atteintes d'endométriose, mettant ainsi de côté l'utilisation des protocoles antagonistes dans cette indication (26). Depuis cette publication, plusieurs études ont retrouvé des résultats similaires avec l'utilisation de protocoles antagonistes, notamment lorsque celui-ci est associé à un traitement hormonal permettant un blocage ovarien efficace avant la stimulation hormonale pour FIV.

Ainsi, l'étude de Purata *et al.* en 2013 compare ces deux protocoles de stimulation pour 1180 patientes atteintes d'endométriose et retrouve des taux de grossesses obtenus en FIV similaires dans les deux groupes (27). L'étude de De Ziegler *et al.* retrouve, de plus, un bénéfice d'une contraception oestroprogestative en continu 6-8 semaines avant la FIV sur le résultat, et ce quel que soit le stade de la maladie (28).

Des études complémentaires sont nécessaires afin de comparer l'efficacité d'un traitement prolongé par agoniste de la GnRH à celle d'une contraception oestroprogestative avant stimulation pour FIV en cas d'endométriose. Les données actuelles sont insuffisantes pour recommander l'un plus que l'autre (29).

- Quels résultats ?

La méta-analyse de Barnhart *et al.* en 2002 a montré que les femmes infertiles atteintes d'endométriose avaient de moins bons résultats en FIV que les femmes présentant une anomalie tubaire, ainsi qu'une réponse ovarienne plus faible et des taux d'implantation et de grossesse réduits. Plus l'atteinte était sévère, plus le résultat en FIV décroissait (30).

Deux méta-analyses plus récentes, étudiant les résultats de la FIV dans l'endométriose, retrouvaient un taux de naissances vivantes similaire pour les patientes présentant une atteinte minimale à modérée en comparaison avec les autres indications de FIV. En revanche, les résultats étaient significativement inférieurs avec un nombre d'ovocytes, des taux d'implantation et de naissances vivantes inférieurs pour les atteintes moyennes à sévères en comparaison aux autres indications (31)(32).

Cependant, les avis restent divergents car certaines études retrouvent des résultats différents avec des taux de grossesse équivalents, y compris pour les endométrioses sévères. C'est le cas de la publication américaine de Kawwass *et al.* en 2015 qui comparait les taux de grossesses dans les indications « endométriose » et « infertilité masculine », et retrouvait 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 (33).

- Quel impact ?

L'endométriose étant une pathologie hormono-dépendante, la question de l'impact éventuel de la stimulation hormonale sur la progression des lésions se pose de façon récurrente. De nombreuses études se sont penchées sur ce sujet et les conclusions sont actuellement rassurantes. L'étude de Benaglia *et al.* en 2011 évaluait la maladie 3 à 6 mois après un cycle de FIV en l'absence de grossesse, sur les symptômes cliniques et l'échographie. Aucune modification de taille des endométriomes et nodules péritonéaux profonds n'était retrouvée chez les 64 patientes incluses et la symptomatologie douloureuse semblait stable (34). L'étude de Coccia *et al.* en 2010 étudiait 177 patientes opérées pour endométriose. Parmi elles, 90 ont bénéficié d'une AMP tandis que 87 n'en ont pas eu. Les taux de récurrence de la maladie étaient comparables entre les groupes (35).

De plus, la stimulation hormonale en vue d'une FIV n'exacerbe pas les douleurs et n'altère pas les scores de qualité de vie chez les patientes endométriosiques comme le montre l'étude de Santulli *et al.* en 2016 (36).

La seconde question est celle de l'impact de l'endométriose sur la difficulté de réalisation de la ponction folliculaire au bloc opératoire. En effet, l'accessibilité des ovaires peut être compliquée par la présence d'adhérences ainsi que de remaniements anatomiques liés aux lésions elles-mêmes. De plus, la présence d'un ou plusieurs éventuel(s) endométriome(s) expose davantage au risque infectieux, rendant nécessaires des mesures de prévention d'abcès tubo-ovariens (désinfection à la Bétadine, antibioprophylaxie systématique au moment de la ponction). Néanmoins, l'incidence des abcès tubo-ovariens post-ponctions reste relativement faible, évaluée entre 0 et 1,7% (37).

L'effraction d'un endométriome en cours de ponction pourrait avoir un impact sur la qualité des ovocytes ponctionnés par la suite. En effet, l'étude de Benaglia *et al.* en 2014 retrouve un meilleur taux de développement embryonnaire mais associé à un taux de grossesse plus bas (38). Les recommandations actuelles sont donc l'arrêt transitoire de la ponction en cas de perforation d'un endométriome suivi d'un rinçage abondant de l'aiguille avant de poursuivre le geste.

D'autres complications peuvent survenir telles qu'un risque de perforation intestinale ou d'occlusion. Ceci a été étudié par la revue de la littérature de Setúbal *et al.* qui retrouvait quelques cas d'occlusion intestinale pendant le parcours de FIV au moment des stimulations et pour des endométrioses dites sévères (39).

L'étude de Brosens *et al.* retrouvait également une prévalence plus importante de l'endométriose chez les patientes ayant présenté des hémopéritoines spontanés sévères pendant la grossesse après FIV sans qu'aucun lien de causalité n'ait pu être mis en évidence (40). Ces complications sont souvent des case reports et restent des événements rares (29).

2 RETENTISSEMENT DE L'ENDOMÉTRIOSE SUR LA FERTILITÉ

2.1 Modifications anatomiques

L'endométriose est pourvoyeuse d'adhérences pelviennes du fait de son caractère inflammatoire, en particulier pour les stades III et IV, et ces adhérences seront accentuées par les chirurgies itératives. Ceci peut entraîner des distorsions anatomiques et une infertilité par obstruction tubaire.

De plus, la présence d'endométriomes engendre un étirement mécanique prolongé sur l'ovaire, entraînant ainsi une distension du tissu ovarien et diminuant la quantité de tissu ovarien fonctionnel disponible (41).

2.2 Rôle de l'inflammation péritonéale.

L'inflammation péritonéale induite par l'endométriose est responsable d'un microenvironnement défavorable à une conception et au développement embryonnaire sur de multiples points.

Tout d'abord, elle inhibe la mobilité spermatique, ceci étant dû à une élévation de l'activité macrophagique et à la présence de cytokines et prostaglandines (42).

Les facteurs inflammatoires altèrent également la mobilité tubaire. L'étude de Lyons *et al.* a prouvé que la fréquence des battements ciliaires de l'épithélium tubaire était significativement inférieure lorsque ce dernier était incubé avec le liquide péritonéal de femmes atteintes d'endométriose par rapport au groupe témoin (43).

L'ensemble de ces modifications biochimiques entraîne une augmentation du stress oxydatif local qui aurait une action néfaste sur la fertilité, impactant ainsi le développement et la viabilité embryonnaire (44).

2.3 Altération de la réceptivité endométriale

Les anomalies de l'endomètre eutopique chez les femmes atteintes d'endométriose contribuent au défaut d'implantation. Il existe une dérégulation des récepteurs à la progestérone, entraînant une résistance à la progestérone responsable d'une baisse de la réceptivité endométriale ainsi qu'un dysfonctionnement de la phase lutéale (45).

De nombreuses études proposent l'expression de gènes aberrants au niveau de l'endomètre comme possible cause du défaut d'implantation chez ces patientes (Voie Wnt, Hoxa10/HOXA10 ...) mais ceci reste du domaine de la recherche (45).

De plus, les taux de lymphocytes et d'anticorps IgG et IgA dirigés contre l'endomètre seraient augmentés chez les patientes présentant une endométriose et auraient des répercussions sur la réceptivité endométriale et sur l'implantation embryonnaire (46).

Enfin, des auto-anticorps dirigés contre des antigènes endométriaux existeraient et seraient présents à des taux plus importants en cas d'endométriose (47).

2.4 Altération de la réserve ovarienne

Les patientes atteintes d'endométriose présentent fréquemment une chute progressive de la RO, due à l'inflammation locale générée par la présence d'un ou plusieurs endométriomes.

Deux études histologiques ont montré des altérations de type fibrosique au sein du cortex ovarien adjacent aux endométriomes ainsi qu'une densité folliculaire significativement plus pauvres (48)(49). Dans ces deux études, les patientes étaient porteuses de volumineux endométriomes (6 cm) ce qui peut expliquer ces résultats du fait de l'altération de l'élasticité et de la compression du tissu ovarien.

Néanmoins, l'étude Kitajima *et al.* en 2014, retrouve des résultats similaires pour des endométriomes de petite taille. Cette équipe a réalisé chez 13 patientes présentant un endométriome unilatéral de moins de 4 cm, des biopsies bilatérales (à la fois au niveau du cortex sain du côté de l'ovaire porteur de l'endométriome, mais aussi au niveau du cortex controlatéral non atteint). Les résultats de cette étude mettaient en évidence une proportion de follicules primordiaux plus faible du côté de l'ovaire atteint, associée à une augmentation

concomitante et discordante des follicules en croissance entraînant un processus d'activation folliculaire persistant. Ce phénomène est appelé « burn-out folliculaire » (50) (Figure 5).

De plus, la récente méta-analyse de Muzii *et al.* retrouve, en dehors de tout antécédent chirurgical, une altération significative de la RO évaluée par l'AMH chez les patientes présentant des endométriomes en comparaison aux patientes témoins indemnes. Les résultats étaient semblables lorsqu'ils étaient comparés aux patientes atteintes d'autres kystes ovariens bénins (51).

Enfin, une étude de cohorte prospective a montré que les femmes atteintes d'endométriose mais sans antécédent chirurgical, présentaient une ménopause plus précoce en comparaison avec les femmes non atteintes (âge médian de $42,1 \pm 5,1$ ans versus $47,1 \pm 3,5$ ans, $p=0,003$) (52).

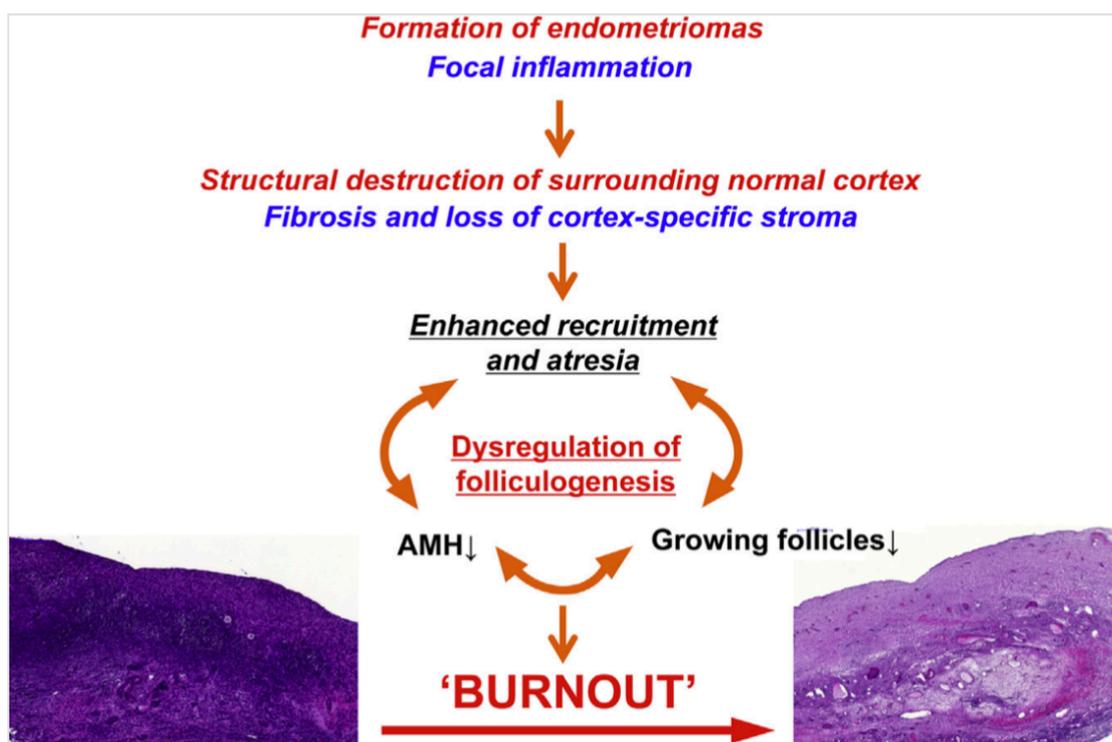


Figure 5 : Théorie du « Burn-out » folliculaire

Kitajima et al. Fertility and Sterility 2014

2.5 Altération de la qualité ovocytaire et embryonnaire

En plus de l'altération quantitative folliculaire, l'endométriose présente un impact négatif sur la qualité ovocytaire. Le potentiel fécondant d'un ovocyte s'acquiert durant son séjour dans le liquide folliculaire. Les mécanismes qui régissent à la fois sa maturation nucléaire et cytoplasmique sont étroitement dépendants de la qualité du dialogue folliculo-ovocytaire au travers des cellules du cumulus. Or, l'endométriose étant une pathologie inflammatoire, il n'est pas exclu que cette inflammation soit délétère pour l'ovocyte (53).

Cette hypothèse a été rapidement supportée par des études portant sur les donneuses d'ovocytes. L'étude de Simon *et al.* en 1994 démontrait que les patientes atteintes d'endométriose avaient la même chance d'implantation et de grossesse que les receveuses non atteintes lorsque les embryons étaient issus de donneuses exemptes de cette pathologie. A l'inverse, les femmes non atteintes qui recevaient des embryons issus d'ovocytes provenant de donneuses atteintes présentaient un taux d'implantation réduit (54).

Il existe une véritable altération de l'environnement intra-folliculaire liée à la maladie.

L'étude de Sanchez *et al.* retrouve une altération de la morphologie et de la fonction du follicule ovarien chez les femmes atteintes d'endométriose.

En effet, l'endométriose peut influencer négativement sur la croissance, la stéroïdogénèse et la fonction des cellules de la granulosa. Ceci est en partie dû à une réduction de l'expression de l'aromatase P450 (enzyme clé de la voie de synthèse de l'œstradiol), une augmentation de génération des espèces réactives de l'oxygène (ROS) intracellulaires et une modification de la signalisation Wnt (famille de glycoprotéines impliquée dans l'embryogénèse) au sein des cellules de la granulosa (55).

Cette altération semble accentuée lors de la présence d'un ou plusieurs endométriomes (Figure 6)..

Un endométriome présente un contenu liquidien hématisé couleur chocolat correspondant à du sang non résorbé provenant d'hémorragies répétées de ces lésions kystiques au cours des cycles menstruels. Ce contenu liquidien joue un rôle important dans l'altération de la qualité ovocytaire (41) puisqu'il renferme du fer libre qui diffuse à travers la paroi du kyste, des ROS, des enzymes protéolytiques et des molécules inflammatoires à des concentrations dix à cent

fois supérieures à celles présentes dans le sang périphérique ou dans d'autres types de kystes bénins (41).

L'étude de Singh *et al.* a comparé des échantillons de liquide folliculaire prélevés chez 200 femmes atteintes d'endométriose à un stade avancé et chez 140 femmes ovulant normalement. Des concentrations élevées d'interleukines-8 et interleukines-10 et d'adrénomédulline chez les femmes atteintes étaient associées à une moins bonne qualité ovocytaire et embryonnaire (56).

La présence de ces molécules en excès n'est pas contrebalancée par les molécules anti-oxydantes, entraînant ainsi un stress oxydatif local et une réponse inflammatoire (57).

Les ovocytes de femmes atteintes d'endométriose sont également plus susceptibles de présenter une morphologie altérée, un contenu mitochondrial cytoplasmique plus faible, et une rupture du fuseau par rapport aux femmes présentant d'autres causes d'infertilité (58)(59).

Enfin, il existe une croissance plus lente des embryons de femmes atteintes d'endométriose ainsi que des taux d'arrêt et d'anomalies de développement plus importants (60) (61).

Ainsi, l'ensemble de ces études suggère que l'endométriose est responsable d'une altération de la qualité ovocytaire, entraînant d'avantages d'anomalies lors du développement embryonnaire et des embryons de moins bonne qualité possédant une qualité d'implantation plus faible (60).

L'étude de Horikawa *et al.* en 2008 a prouvé que l'ovulation était moins fréquente du côté de l'ovaire soumis à une kystectomie chez les patientes qui présentaient une atteinte ovarienne unilatérale (63).

La méta-analyse de Muzii *et al.* a démontré une réduction de 59% de l'AMH six mois après l'excision d'endométriomes. Étonnamment, la chute de l'AMH post-opératoire dans cette étude ne semble pas corrélée avec la quantité de tissu ovarien sain retiré par inadvertance au cours du geste opératoire, suggérant ainsi que la chute de l'AMH est d'avantage liée à des dommages vasculaires (64).

De plus, il a été démontré que le déclin de la RO après chirurgie était proportionnel à la sévérité de l'endométriose et qu'il était plus important lorsqu'une résection bilatérale était réalisée (65). Enfin, la réalisation de chirurgies répétées entraîne d'avantages de dommages sur la RO (66) et l'étude de Coccia *et al.* a permis de démontrer que les patientes ayant des antécédents de chirurgie bilatérale présentent une avance de l'âge au moment du diagnostic de la ménopause (52).

Ce problème de chute de la RO se pose pour les kystes endométriosiques ovariens car ils sont adhérents à la surface de l'ovaire et la difficulté opératoire repose sur la séparation de la capsule de l'endométriome du tissu ovarien sain. En effet, l'ablation d'un kyste dermoïde ou séreux exposerait à l'exérèse associée de 6% de cortex sain en moyenne, alors que ce chiffre peut s'élever jusqu'à 50% dans le cas des endométriomes, suggérant ainsi le caractère inflammatoire des endométriomes (67).

Pendant la chirurgie, une attention particulière doit être portée sur le hile ovarien. Le risque, lors d'une électrocoagulation, est en effet d'engendrer d'importantes lésions vasculaires et de compromettre la RO.

Enfin, une importante adhésiolyse, même sans intervention chirurgicale directe sur les ovaires a été associée à une diminution de la RO. Cela peut provenir d'une lésion du lit vasculaire ovarien entraînant une diminution de la vascularisation sanguine ovarienne post-opératoire (65).

Les mécanismes associés à la perte folliculaire au cours de la chirurgie ovarienne sont imagés figure 7.

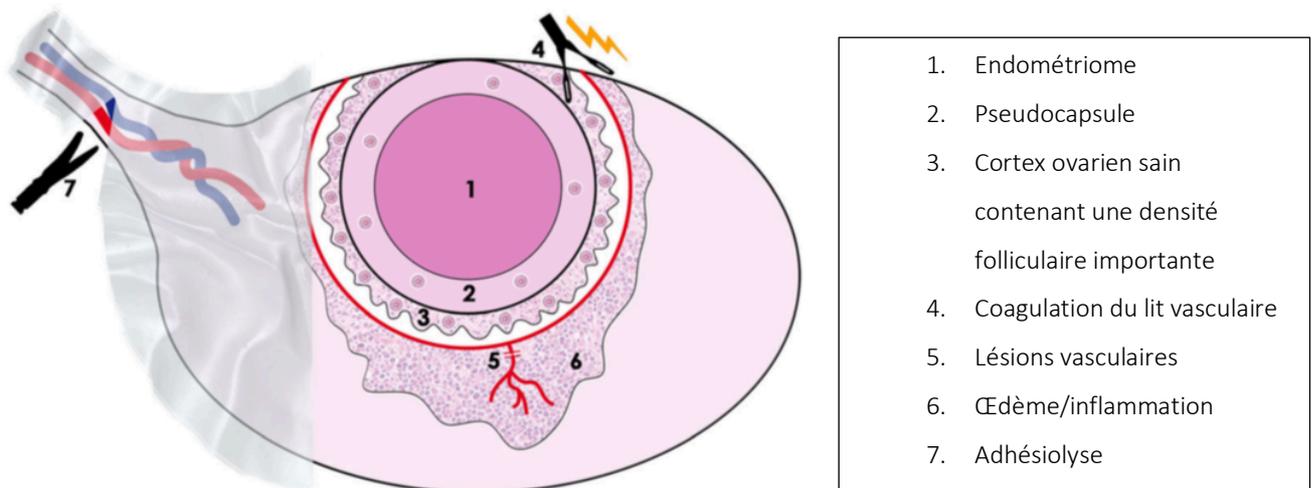


Figure 7 : Mécanismes associés à la perte folliculaire au cours de la chirurgie ovarienne
Carrillo et al. Journal of assisted reproduction and genetics, 2016.

Ainsi, les bénéfices liés à une prise en charge chirurgicale sur la symptomatologie et la restauration autant que possible d'une anatomie pelvienne compatible avec une fertilité spontanée doivent être systématiquement mis en balance avec le risque de réduction de la RO qui semble persister à long terme (3) (59).

3 MÉTHODES DE PRÉSERVATION DE LA FERTILITÉ DANS L'ENDOMÉTRIOSE

En France, les femmes atteintes d'endométriose peuvent bénéficier de techniques de préservation de la fertilité (PF). Cependant, il existe actuellement peu de données sur cette population, en particulier par rapport aux autres indications de PF. Bien que beaucoup d'éléments puissent être traduits de l'oncofertilité, il existe des modifications de la réserve ovarienne et de la qualité ovocytaire propres à l'endométriose. Davantage d'études sont nécessaires afin de confirmer que ces méthodes sont applicables à toutes les femmes atteintes d'endométriose dont la fertilité est à risque d'être altérée (59).

3.1 Chirurgicales

Lorsque la chirurgie ne peut être évitée, la préservation des chances de grossesse commence par le choix de la voie d'abord. La voie laparoscopique augmente la probabilité de conception spontanée par rapport à la laparotomie qui est inductrice d'adhérences pelviennes.

En ce qui concerne la chirurgie des endométriomes, deux méthodes sont actuellement réalisées :

- la kystectomie
- l'ablation à l'énergie thermique (coagulation bipolaire, laser CO2, énergie plasma)

Plusieurs études ont comparé ces deux techniques. En raison des résultats inférieurs en termes de grossesses et de récurrences des endométriomes, démontrés par deux études randomisées réunies dans la méta-analyse de Hart *et al.* (68), la technique de destruction par coagulation bipolaire des endométriomes est déconseillée.

Les résultats des études sont en faveur de l'utilisation de la kystectomie ou excision qui en plus de diminuer le risque de récurrence ainsi que les douleurs, augmenterait la fertilité spontanée des patientes subfertiles (69)(68).

L'intervention doit être réalisée par un chirurgien spécialiste. Il a été démontré que la quantité de tissu ovarien fonctionnel retiré avec la paroi du kyste était inversement proportionnelle à l'expérience du chirurgien (67).

Ainsi, de nouvelles publications ont vu le jour et recommandent d'autres techniques telles que le drainage associé à la vaporisation au laser de la paroi du kyste sans réaliser de *stripping*, ou bien une combinaison de *stripping* et de vaporisation au laser au niveau du hile ovarien, qui seraient ainsi moins néfastes pour l'ovaire (70).

De plus, l'hémostase après kystectomie doit être réalisée délicatement car il a été prouvé qu'une électrocoagulation excessive était associée à une réduction de la RO (71) (72). Celle-ci doit donc être limitée au maximum ou remplacée par l'utilisation de compresses hémostatiques ou une suture présentant un impact moins important sur la RO (73).

3.2 L'utilisation des agonistes de la GnRH

Cette méthode est communément admise en oncologie. Des études suggèrent que les agonistes de la GnRH peuvent maintenir les follicules primordiaux au repos grâce à une inhibition centrale de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Ceci réduirait la sensibilité des follicules aux effets néfastes de la chimiothérapie, réduisant ainsi la probabilité d'insuffisance ovarienne prématurée (74).

Dans l'endométriose, une réduction progressive de la RO due à un recrutement folliculaire accru et à une atrésie est également observée, mimant ainsi les mécanismes de réduction de la RO observés lors des traitements par chimiothérapie.

Ainsi, l'utilisation des agonistes de la GnRH est intéressante dans la PF mais les études sont contradictoires. En effet, l'étude de Yang *et al.* retrouvait une amélioration des taux de grossesse, de la RO et une réduction des récurrences après kystectomie bilatérale, tandis que l'étude récente de Chen *et al.* retrouvait une diminution des taux de grossesse (75) (76).

3.3 En Assistance Médicale à la Procréation

3.3.1 La vitrification d'ovocytes matures après stimulation ovarienne et la congélation embryonnaire

La congélation d'ovocytes matures est la méthode de PF la plus utilisée actuellement dans cette indication. Le développement des méthodes de vitrification a rendu possible et fiable cette procédure qui fait désormais partie intégrante de la stratégie de PF féminine.

L'utilisation courante de cette méthode provient du fait que les ovocytes congelés permettent des taux de réussite en FIV similaires à ceux des ovocytes frais depuis l'utilisation de la méthode de vitrification ovocytaire qui permet une congélation ultra rapide, moins délétère pour l'ovocyte (77) (78). Par ailleurs, les enfants nés à l'issue de la réutilisation des ovocytes vitrifiés ne présentent pas plus d'anomalies congénitales (79).

Ainsi, les sociétés savantes reconnaissent désormais cette technique comme non expérimentale, au même titre que la cryopréservation embryonnaire, qu'elle a d'ailleurs supplantée du fait de moindres problèmes éthiques et moraux (80).

Le traitement de stimulation ovarienne dure en moyenne 12 à 15 jours et consiste en la réalisation d'injections de FSH exogène (figure 8). La durée et la dose journalière de FSH est adaptée à la réponse ovarienne de chaque patiente, à l'aide d'une surveillance échographique et biologique rapprochée de la maturation folliculaire. Dès lors que les follicules sont considérés comme suffisamment matures, un déclenchement de l'ovulation est réalisé (le plus souvent par agoniste de la GnRH dans le cas de la PF, plus rarement par hCG recombinante) et la récupération des ovocytes se fait par aspiration grâce à une ponction ovarienne transvaginale écho guidée, 36h après le déclenchement de l'ovulation, au bloc opératoire sous anesthésie locale ou générale (figure 9). Le liquide folliculaire est alors transmis à l'équipe des biologistes qui isolent les complexes cumulo-ovocytaires au microscope, réalisent leur décoronisation et vitrifient les ovocytes.

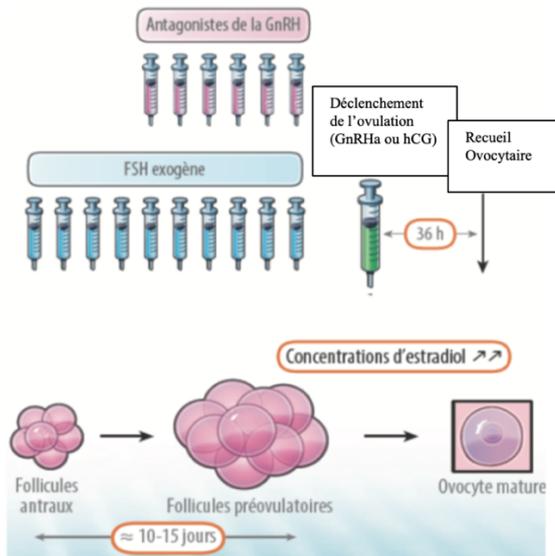


Figure 8 : Stimulation et maturation folliculaire

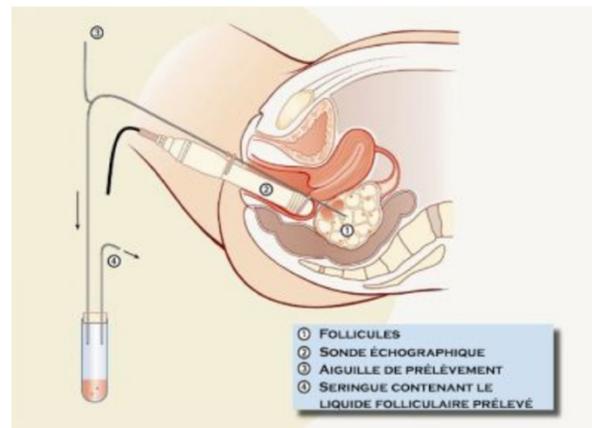


Figure 9 : Ponction ovarienne écho guidée

Contrairement à la technique traditionnelle de congélation lente où un équilibre délicat était maintenu grâce à l'induction de cristaux de glace extracellulaires, la technique de vitrification se concentre sur l'élimination totale de la formation de cristaux de glace dans les solutions extra et intracellulaires (81). Ceci est possible grâce à l'adjonction de fortes doses d'agents cryoprotecteurs, à une descente très rapide de la température en exposant de petits volumes (<1ul) directement à l'azote liquide, entraînant ainsi des taux de survie des ovocytes dévitrifiés par la suite nettement supérieurs (estimés à plus de 80% des ovocytes)(figure 10)(82).

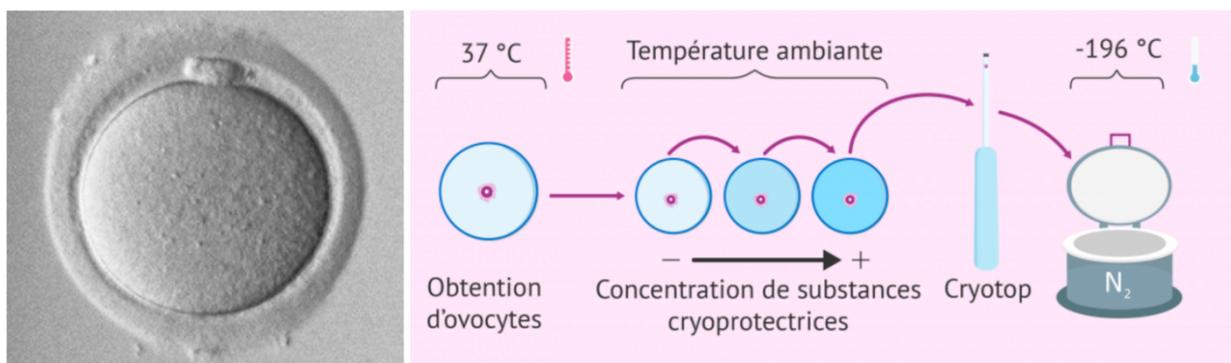


Figure 10: Ovocyte mature (gauche) et technique de vitrification ovocytaire (droite)

Lorsque les patientes font part de leur projet parental, chaque dossier est discuté au cas par cas. Le couple peut être encouragé à essayer d'obtenir une grossesse spontanément. Ceci sera évidemment fonction de l'âge de la patiente, la RO, la perméabilité tubaire avérée par hystérosalpingographie ou cœlioscopie et de la qualité spermatique. Dans d'autres cas, l'utilisation d'emblée des ovocytes vitrifiés pourra être proposée.

L'objectif étant une dévitrification des ovocytes en dernier recours, lorsque les patientes ne répondent pas à la stimulation hormonale du fait d'une baisse trop importante de leur réserve ovarienne induite par la maladie.

Ainsi, les ovocytes seront dévitrifiés et fécondés par ICSI (Intra Cytoplasmic Sperm Injection). Les embryons seront mis en culture, pendant 48-78h voire jusqu'au stade de blastocyste en fonction des politiques des centres et en fonction de chaque cas. Ils seront ensuite transférés dans la cavité utérine après obtention d'un épaissement endométrial suffisant acquis grâce à une supplémentation oestrogénique (figure 11).

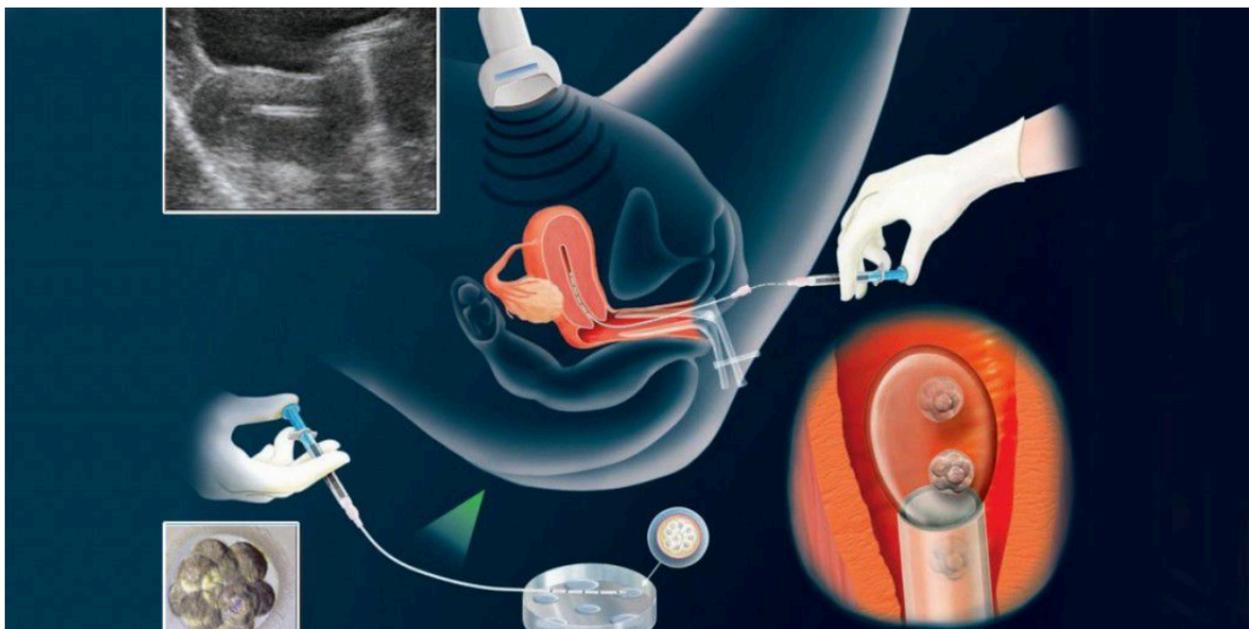


Figure 11 : Transfert embryonnaire intra-utérin

<http://www.cliniqueovo.com>

Le premier cas de congélation ovocytaire a été rapporté en 2009 par Elizur *et al.* (83). La patiente concernée avait déjà subi 4 opérations pour endométriose récidivante dont une ovariectomie unilatérale à 25 ans. Au total, 3 stimulations hormonales ont permis la congélation de 21 ovocytes matures. Leur décongélation n'a pas encore été réalisée et les données sur les chances de grossesse ne sont donc pas encore disponibles.

Garcia Velasco *et al.* en 2013 rapportent également cinq années d'expérience de vitrification ovocytaire pour raisons médicales et non médicales. 38 patientes bénéficiaient d'une PF dans le cadre d'une endométriose sur 560 indications non oncologiques dont 5 auraient déjà dévitrifié leurs ovocytes. Malheureusement, les caractéristiques précises des femmes incluses et l'issue des cinq cas d'ovocytes dévitrifiés n'ont pas été détaillées (84).

En 2016, l'équipe de Cobo *et al.* publiait une étude sur 1468 patientes à propos de la vitrification ovocytaire pour raison médicale autre que oncologique. Seules 31 patientes présentaient une atteinte endométriosique et les particularités de ce sous-groupe n'étaient pas précisées (85).

Enfin, l'équipe de Raad *et al.* en 2018 publiait une cohorte de 49 patientes âgées de 21 à 40 ans, qui avaient bénéficié d'une cryopréservation de leurs ovocytes. La cohorte a été divisée en 3 sous-groupes selon le phénotype de l'endométriose : péritonéale superficielle, profonde, ou présence d'endométriome(s). Le nombre moyen (tous groupes confondu) d'ovocytes ponctionnés et vitrifiés par cycle étaient respectivement de $9,5 \pm 6,1$ et $7,2 \pm 4,9$. Ces résultats étaient significativement plus bas chez les patientes rapportant un antécédent de chirurgie ovarienne pour endométriome par rapport aux autres ($6,8 \pm 4,4$ vs $11,2 \pm 6,5$ ovocytes ponctionnés, $p < 0,01$ et $5,3 \pm 3,7$ vs $8,3 \pm 5,2$ ovocytes vitrifiés, $p < 0,01$) (86).

L'ensemble de ces études est résumé dans le tableau 1 recensant toutes les études rapportant des cas de PF dans l'endométriose.

Tableau 1 : Bibliographie des cas rapportés de PF dans l'endométriase

Référence	Année	Type	Nombre de patientes	Technique	Résultats	Utilisation
Donnez et al. Fertil Steril	2005	Case report	2	CTO	Follicules primordiaux viables et néo-vascularisation prouvés histologiquement	
Elizur et al. Fertil Steril	2009	Case report	1	COH + VO	21 ovocytes (3 COH)	Non
Oktaç et Oktem. Fertil Steril	2010	Case report	1	CTO	Reprise cycles ovulatoires à 9 mois	
García-Velasco et al. Fertil Steril	2013	Rétrospectif	38	COH + VO	<i>Particularités du sous-groupe endométriose non détaillées.</i>	5 patientes auraient réutilisé leurs ovocytes mais aucun résultat publié
Cobo et al. Fertil Steril	2016	Rétrospectif multicentrique	31	COH + VO	<i>Particularités du sous-groupe endométriose non détaillées.</i>	Non
Raad et al. European journal of Obstetrics and Gynecology	2018	Rétrospectif	49 (70 COH)	COH + VO	Nb ovocytes ponctionnés / COS = 9,5 (± 6,1) Nb ovocytes MII / COS = 7,2 (± 4,9) Nb ovocytes MII / patiente ayant bénéficié de 2 COS = 10,7 (±4,9)	Non
Notre étude	2019	Rétrospectif	52 (101 COH)	COH + VO	Nb ovocytes ponctionnés / COS = 7,5 (± 4,7) Nb ovocytes matures vitrifiés / COS = 5,6 (± 3,1)	Dévitrication de l'ensemble des ovocytes pour 2 patientes : pas de grossesse.

COH = Hyperstimulation ovarienne contrôlée ; CTO = Cryopréservation de tissu ovarien ; VO = Vitrification ovocytaire

3.3.2 La cryoconservation de cortex ovarien

Le cortex ovarien sain contient des milliers de follicules primordiaux susceptibles de devenir des follicules dominants contenant des ovocytes matures. La cryoconservation de tissu ovarien (CTO) consiste à prélever un ou plusieurs fragments de cortex généralement durant une laparoscopie. Le stroma est ensuite retiré du tissu cortical, qui est ensuite aliquoté dans des tubes séparés et congelé par méthode de congélation lente. La fertilité pourra ensuite être rétablie en greffant le tissu ovarien dévitrifié sur le tissu ovarien restant ou dans la fosse ovarienne, afin d'optimiser les bénéfices de l'activité paracrine physiologique (Figure 12). Si cela n'est pas possible (par exemple après une ovariectomie bilatérale), des greffes de tissu sous la peau de la paroi abdominale, de l'avant-bras ou du sein ont déjà été réalisées et semblent prometteuses (87) (88).

Le principal obstacle à cette technique reste le stress ischémique subi par le tissu cortical lors de la décongélation, qui peut entraîner une réduction importante du nombre de follicules (89) (90).

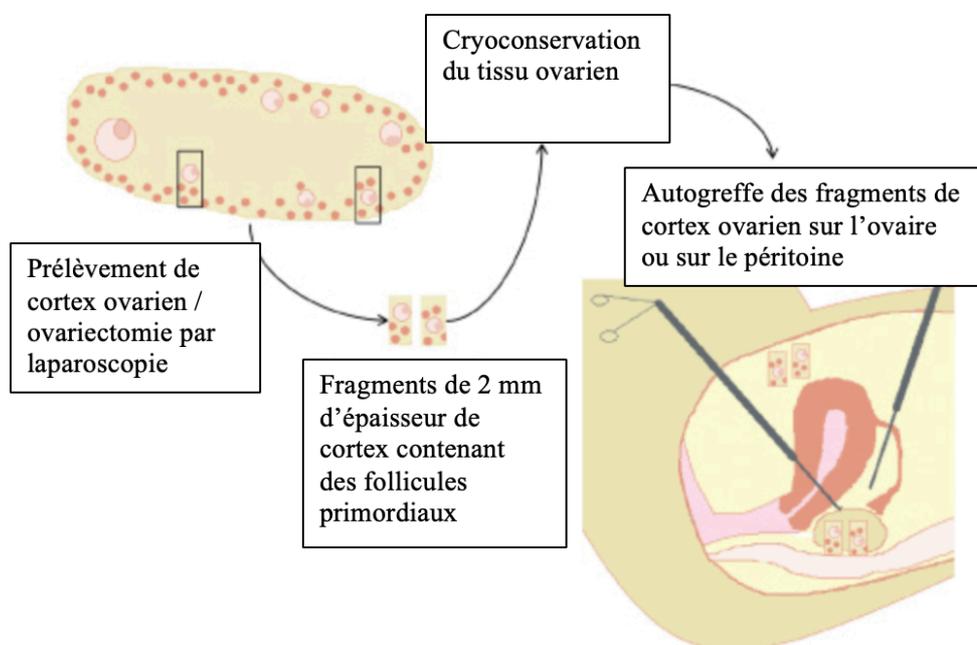


Figure 12 : Cryopréservation de tissu ovarien (CTO)
<http://www.revmed.ch>

Les deux premières grossesses après CTO et transplantation ont été rapportées en 2004 et 2005 (91). Depuis, plus de 130 naissances ont été enregistrées dans le monde (92) avec un taux de réussite publié de 30% après auto-transplantation (93) (94).

Dans l'endométriose, la première étude relatant d'une CTO est celle de Donnez *et al.* en 2005. Deux patientes présentant une récurrence ovarienne de l'endométriose ont bénéficié, à partir d'une ovariectomie unilatérale, d'une greffe de cortex ovarien au niveau de l'ovaire restant. Après 3 mois de traitement par agonistes de la GnRH, des biopsies réalisées sur le tissu greffé retrouvaient un tissu ovarien viable ainsi qu'une néo vascularisation des follicules primordiaux. La même équipe a publié la première naissance après greffe de tissu ovarien congelé après ovariectomie bilatérale pour endométriose (95).

Puis, Oktay et Oktem en 2010 ont rapporté le cas d'une patiente ayant bénéficié d'une CTO à 28 ans, puis d'une transplantation des fragments ovariens au niveau du péritoine pelvien un an plus tard, alors qu'elle présentait une insuffisance ovarienne prématurée. Neuf mois après l'intervention, cette patiente présentait des cycles ovulatoires rétablis (96).

Plusieurs études ont suggéré cette méthode lorsque les patientes devaient subir une ovariectomie, afin que le cortex sain entourant l'endométriome retiré ne soit pas perdu. Cependant, il est à noter que la présence d'un endométriome crée une distension du cortex ovarien adjacent, altérant de façon considérable la densité folliculaire préservée (97)(48).

Malgré des résultats prometteurs, cette méthode est actuellement considérée comme expérimentale et ne doit pas être utilisée en première intention.

Ainsi, la méthode de vitrification ovocytaire semble être actuellement la méthode de PF la plus utilisée dans le monde dans cette indication, nous nous sommes penchés sur les cas réalisés dans notre centre depuis 2000.

DEUXIEME PARTIE : NOTRE ÉTUDE

1 INTRODUCTION

En quelques années, la préservation de fertilité est devenue un élément incontournable dans la prise en charge globale des patientes atteintes d'endométriose.

Ceci est également retrouvé dans notre centre, plaçant cette pathologie en seconde place dans les indications de PF, derrière le cancer du sein (Figure 13).

Sur environ 510 préservations de la fertilité féminines réalisées depuis l'année 2000, 104 étaient réalisées dans le cadre d'une atteinte endométriosique (3 CTO et 101 cycles de stimulation hormonale pour vitrification ovocytaire).

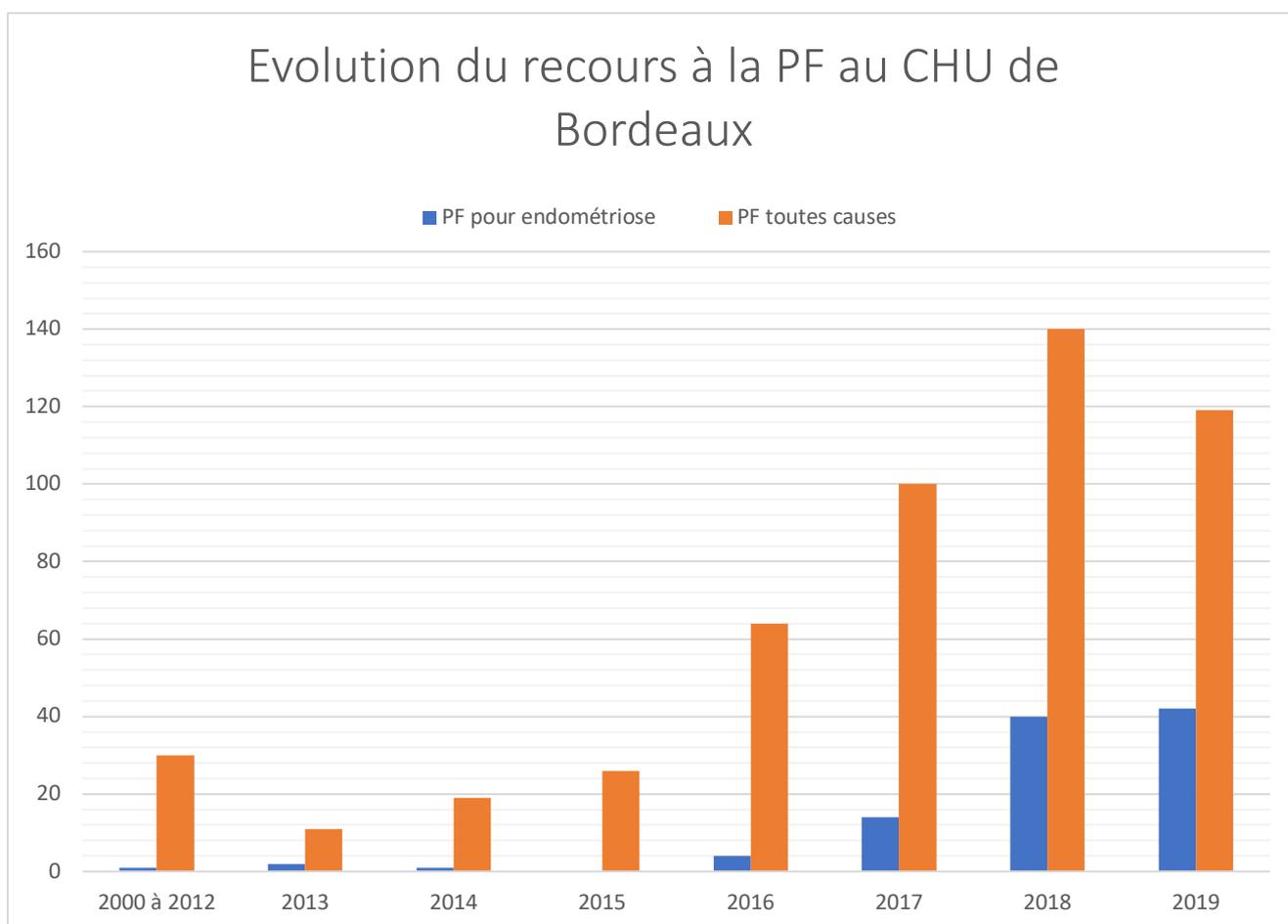


Figure 13 : Évolution du recours à la PF au CHU de Bordeaux

Cependant, il n'y a pas de réelles recommandations quant au moment le plus opportun pour proposer cette préservation au cours de leur prise en charge et peu d'études sont actuellement disponibles sur ce sujet.

Les premières études rapportant des cas de PF dans l'endométriose concernaient deux patientes ayant bénéficié d'une CTO en 2005 (95) et un case report relatant la première vitrification ovocytaire réalisée à Montréal en 2009 (83).

Ainsi, le recul sur ces préservations est encore trop faible et le bénéfice à long terme sur l'utilisation de ces ovocytes vitrifiés ne pourra être évalué qu'au cours des dix prochaines années.

L'objectif principal de notre étude était de rechercher des facteurs prédictifs du nombre d'ovocytes vitrifiés par cycle de stimulation ovarienne, chez les patientes atteintes d'endométriose et adressées pour une préservation de la fertilité.

L'objectif secondaire était d'analyser, à l'aide d'un questionnaire, la satisfaction de nos patientes sur ces méthodes et leur vécu des stimulations hormonales dans le cadre de l'endométriose.

Notre intention première était de proposer une préservation de fertilité appropriée à chaque patiente, en fonction de leurs atteintes et antécédents, afin que celle-ci soit la plus efficace possible.

2 MATÉRIELS ET MÉTHODES

2.1 Population étudiée

Nous avons réalisé une étude de cohorte observationnelle, rétrospective, unicentrique au sein du centre d'assistance médicale à la procréation du CHU de Bordeaux.

85 patientes atteintes d'endométriose ont consulté pour avis sur une préservation de la fertilité entre janvier 2000 et octobre 2019.

Toutes les patientes adressées pour avis sur une éventuelle PF ont bénéficié d'une évaluation de l'endométriose adaptée par IRM, échographie pelvienne ou bien après une chirurgie.

Chaque patiente bénéficiait d'une consultation spécialisée de PF consistant en un entretien avec un biologiste, un gynécologue ainsi qu'un anesthésiste.

Un bilan de réserve ovarienne était réalisé, incluant un dosage d'hormone antimüllérienne (AMH) systématique et un compte des follicules antraux par échographie pelvienne pour la plupart des patientes.

Chaque dossier était présenté en RCP afin de valider ou non l'indication de PF, ceci étant fonction de l'âge des patientes, de leur réserve ovarienne (RO), de la présence ou non d'une atteinte ovarienne, de la présence d'un ou plusieurs antécédents chirurgicaux et de la prise en charge thérapeutique à venir.

Après RCP, 17 patientes ont été récusées (6 pour RO non altérée nécessitant uniquement une surveillance, 4 pour RO trop altérée, 3 du fait de l'absence d'atteinte ovarienne, 2 estimées comme n'ayant pas de réelle indication médicale mais sociétale, 2 ayant bénéficié d'une prise en charge immédiate en FIV car en couple). Neuf patientes ont été perdues de vue ou ont refusé la prise en charge. Trois patientes ont bénéficié d'une cryopréservation de tissu ovarien après ovariectomie. Quatre patientes ont été exclues de l'étude car elles présentaient une pathologie associée à risque d'induire un biais dans les résultats de l'étude (IOP familiale associée, ovaire unique congénital, antécédent d'ovariectomie pour cystadénome mucineux).

Ainsi, 52 patientes ont été incluses dans notre étude.

Ces données sont résumées dans un diagramme de flux (Figure 14).

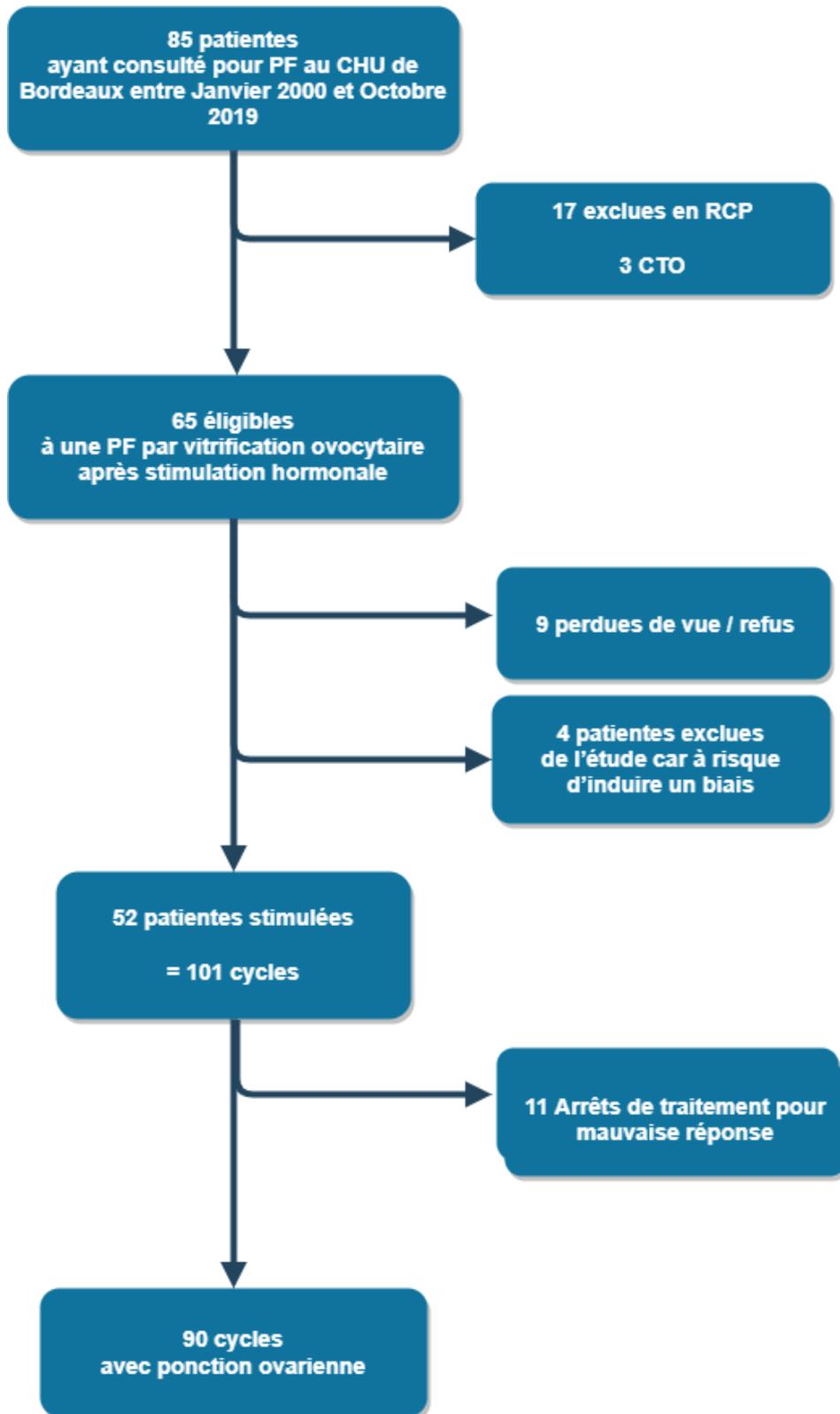


Figure 14 : Diagramme de flux

2.2 Protocoles de stimulation hormonale

Les protocoles de stimulation utilisaient majoritairement des antagonistes de la GnRH.

La dose initiale de FSH exogène administrée était adaptée à l'âge de chaque patiente et à leur réserve ovarienne.

Le dosage initial était maintenu pendant au moins 5 jours puis adapté en fonction de la réponse ovarienne (évaluée grâce au taux d'œstradiol ainsi qu'au nombre et à la taille des follicules en croissance, respectivement par prise de sang et échographie pelvienne). L'antagoniste de la GnRH était débuté entre le 5^{ème} et le 8^{ème} jour de stimulation, le plus souvent à S6, permettant ainsi la poursuite de la maturation folliculaire tout en empêchant une ovulation prématurée.

Le déclenchement de l'ovulation, ayant pour objectif de mimer le pic de LH, était majoritairement réalisé par une injection d'agoniste de la GnRH (DECAPEPTYL® 0,2mg) dès lors que plus de 4 follicules pré-ovulatoires étaient observés (16 à 22mm de diamètre). Plus rarement, le déclenchement a été réalisé par hCG recombinante (OVITRELLE®).

La ponction ovarienne transvaginale était réalisée en ambulatoire, 36 heures après le déclenchement, avec contrôle échographique au bloc opératoire sous anesthésie locale +/- complétée par une sédation dont l'intensité était adaptée à la demande des patientes.

Le liquide folliculaire était ensuite transmis aux biologistes du laboratoire de biologie de la reproduction du CHU, qui isolaient les complexes cumulo-ovocytaires au microscope, réalisaient leur décoronisation et ne vitrifiaient que les ovocytes matures identifiés par la présence d'un globule polaire.

2.3 Méthodes d'évaluation

Le nombre d'ovocytes vitrifiés par stimulation était déterminé par les techniciens du laboratoire de biologie et recensé dans le logiciel JFIV utilisé au CHU de Bordeaux (<https://infofiv.org>).

Le phénotype d'endométriose était déterminé pour chaque patiente par échographie pelvienne, IRM pelvienne ou après chirurgie et ainsi divisé en trois grandes catégories : atteinte superficielle, profonde, ovarienne. Les patientes présentant une atteinte mixte ont été placées dans deux groupes systématiquement.

La satisfaction des patientes était évaluée à l'aide d'un questionnaire adressé par voie postale à leur domicile après accord du Comité de Protection des Personnes. Chaque patiente a d'abord été contactée par téléphone afin d'expliquer les modalités de leur participation. Les données de ce questionnaire étaient anonymisées puis utilisées après obtention de leur consentement.

2.4 Méthodes statistiques

L'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel SPSS. Les variables quantitatives ont été présentées sous forme de moyennes \pm écart-types, minimums et maximums entre crochets. Les variables qualitatives ont été présentées sous forme de fréquences et pourcentages.

Les comparaisons entre sous-groupes ont été réalisées à l'aide d'un test de Chi-2 ou d'un test exact de Fisher en fonction de l'effectif pour les variables qualitatives ; et les variables quantitatives ont été comparées par des tests ANOVA après s'être assuré de leurs distributions normales. Des tests de Bonferroni ont été réalisés pour les analyses inter-groupes. Des analyses de régression linéaire ont aussi été réalisées, de même qu'une analyse multi-variée ascendante pas-à-pas avec des valeurs de $p < 0,1$ comme condition pour tester puis rentrer les variables dans le modèle.

Une valeur de $p < 0,05$ était considérée comme statistiquement significative.

3 RÉSULTATS

3.1 Caractéristiques de la population

Cinquante-deux patientes ont été incluses dans notre étude. L'âge moyen était de $31,5 \pm 4,3$ ans [20-39]. Trente-cinq (67%) étaient célibataires au moment de la préservation, 16 (31%) étaient en couple hétérosexuel et 1 (2%) était en couple homosexuel.

Le taux moyen d'AMH était de $1,92 \pm 1,8$ ng/ml [0,08-8], le CFA moyen était de $10,5 \pm 5,9$ [4-30] mais celui-ci n'était réalisé que chez 40 patientes (77%).

Quarante-cinq patientes (87%) présentaient une endométriose profonde et parmi elles, 39 (75%) avaient une atteinte mixte profonde et ovarienne. Trois (6%) présentaient une endométriose superficielle et parmi elles, 2 (4%) avaient une atteinte ovarienne associée.

Au total, 45 patientes (87%) avaient présenté au cours de leur vie une atteinte ovarienne, opérée ou non.

Trente-cinq patientes (67%) présentaient une atteinte ovarienne au moment de la stimulation pour préservation de la fertilité et parmi elles, 22 (42%) avaient une atteinte unilatérale et 13 (25%) une atteinte bilatérale.

Vingt-et-une patientes (40%) présentaient une atteinte ovarienne de moins de 4 cm et 14 (27%) une atteinte ovarienne de 4 cm ou plus.

Enfin, 25 patientes (48%) avaient déjà été opérées d'endométriomes dont 14 (27%) de façon unilatérale et 11 (21%) de façon bilatérale.

Ces données sont résumées dans le tableau 2.

Tableau 2 : Caractéristiques de la population

Nombre de patientes (n)	52
Age moyen (années)	31,5 ± 4,3 [20-39]
IMC (kg/m ²)	22,6 ± 3,6 [18-35]
Tabagisme	
<i>oui</i>	21 (40%)
<i>non</i>	31 (60%)
Statut marital	
<i>Célibataire</i>	35 (67%)
<i>En Couple hétérosexuel</i>	16 (31%)
<i>En Couple homosexuel</i>	1 (2%)
Réserve ovarienne	
<i>AMH (ng/ml)</i>	1,92 ± 1,8 [0,08-8]
<i>CFA</i>	10,5 ± 5,9 [4-30]
Phénotype de l'endométriose	
<i>Superficielle</i>	3 (6%)
<i>Profonde</i>	45 (87%)
<i>Ovarienne</i>	45 (87%)
<i>Mixte (ovarienne et profonde)</i>	39 (75%)
<i>Adénomyose</i>	11 (21%)
Patientes présentant un endométriome au moment de la stimulation	35 (67%)
<i>62,9% Unilatéral</i>	22 (42%)
<i>37,1% Bilatéral</i>	13 (25%)
<i>60% < 4 cm</i>	21 (40%)
<i>40% ≥ 4cm</i>	14 (27%)
ATCD chirurgical ovarien	25 (48%)
<i>56% Endométriome unilatéral</i>	14 (27%)
<i>44% Endométriome bilatéral</i>	11 (21%)

3.2 Caractéristiques générales des stimulations

Au total, 101 cycles de stimulation ont été analysés.

Vingt-trois patientes ont bénéficié d'un seul cycle de stimulation, 13 ont bénéficié de 2 cycles, 12 patientes de 3 cycles, et seules 4 patientes ont bénéficié de 4 cycles.

Les protocoles utilisés étaient majoritairement des protocoles antagonistes, représentant ainsi 96 cycles (soit 94% de l'ensemble des cycles réalisés). Les protocoles agonistes ne représentaient que 6 cycles de stimulation (soit 6% de l'ensemble des cycles réalisés).

La dose initiale de gonadotrophines était en moyenne de $332,2 \text{ UI} \pm 85,7$ [150-450], et la dose totale de gonadotrophines injectée par cycle était de $3788,6 \pm 1399$ [1200-9450].

Le nombre de jours de stimulation par cycle était de $11,2 \pm 2,2$ [6-21].

Au total, le nombre d'ovocytes ponctionnés par cycle était de $7,5 \pm 4,7$ [0-22] et le nombre d'ovocytes matures vitrifiés par cycle était de $5,6 \pm 3,1$ [0-15].

Ces données sont résumées dans le tableau 3.

Nombre de cycles (n)	101
Type de protocole	
<i>Agoniste</i>	6 (6%)
<i>Antagoniste</i>	95 (94%)
Dose initiale de gonadotrophines (UI/L)	$332,2 \pm 85,7$ [150-450]
Dose totale de gonadotrophines (UI/L)	$3788,6 \pm 1399$ [1200-9450]
Nombre de jours de stimulation	$11,2 \pm 2,2$ [6-21]
Nombre d'ovocytes ponctionnés	$7,5 \pm 4,7$ [0-22]
Nombre d'ovocytes matures vitrifiés	$5,6 \pm 3,1$ [0-15]

Tableau 3 : Caractéristiques générales des cycles de stimulation

3.3 Prédiction du nombre d'ovocytes vitrifiés

Cette prédiction a été effectuée par cycle de stimulation mais après exclusion de 11 cycles à la fin desquels aucune ponction n'avait été réalisée (stimulation considérée comme insuffisante).

Dans une première analyse, les 90 cycles restants ont été répartis en 3 catégories en fonction de la réponse ovarienne et plus précisément, du nombre d'ovocytes matures vitrifiés: 27 cycles dans la catégorie à réponse faible (moins de 4 ovocytes), 38 à réponse intermédiaire (4 à 7 ovocytes) et 25 à réponse satisfaisante (plus de 7 ovocytes).

Comme cela est détaillé dans le tableau 4, l'AMH était fortement prédictive de ce classement avec des taux moyens de $1,06 \pm 0,7$ ng/ml, $1,97 \pm 1,59$ ng/ml et $2,81 \pm 2,04$ ng/ml pour respectivement les groupes à réponse faible, intermédiaire et satisfaisante ($p < 0,0001$).

Le CFA était lui aussi un bon facteur prédictif avec des valeurs moyennes de $8,25 \pm 2,82$, $10,4 \pm 4,54$ et $13,88 \pm 6,54$ dans ces trois mêmes groupes ($p = 0,001$).

La dose totale de gonadotrophines injectées était elle aussi fortement corrélée à ce classement, avec une évolution décroissante des doses entre les groupes à réponse faible (4739 ± 1749 UI/L), intermédiaire (3317 ± 884 UI/L) et satisfaisante (3265 ± 1177 UI/L) ($p < 0,001$).

En revanche, le choix du protocole agoniste ou antagoniste n'était pas significativement corrélé à ce classement, de même que les différents paramètres permettant de phénotyper l'endométriose (superficielle, profonde ou ovarienne), l'antécédent de chirurgie ovarienne pour endométriome (unilatéral ou bilatéral) et la présence d'un endométriome au moment de la stimulation.

On peut aussi noter que paradoxalement, il y avait une tendance à des résultats plus favorables en présence qu'en l'absence d'endométriome(s) de 4 cm ou plus ($p = 0,088$, cf tableau 4).

Tableau 4 : Analyses de corrélations univariées (ANOVA) avec le résultat des cycles de stimulation répartis en 3 catégories (réponse faible, intermédiaire, satisfaisante) pour les différents paramètres considérés.

	Réponse faible (< 4 ovocytes) (n = 27)	Réponse intermédiaire (4 à 7 ovocytes) (n = 38)	Réponse satisfaisante (≥ 8 ovocytes) (n = 25)	P
Caractéristiques générales				
Age (années)	32,7 ± 4,0	31,3 ± 4,4	30,6 ± 4,7	0,201
Tabac	9 (33%)	13 (34%)	11 (44%)	0,668
IMC (kg/m ²)	22,7 ± 3,5	22,1 ± 2,3	22,6 ± 3,7	0,626
AMH (ng/ml)	1,06 ± 0,7	1,97 ± 1,59	2,81 ± 2,04	<0,001
CFA	8,25 ± 2,82	10,4 ± 4,54	13,88 ± 6,54	0,001
Dose initiale de gonadotrophines (UI/L)	350 ± 81	312 ± 82	307 ± 86	0,111
Dose totale de gonadotrophines (UI/L)	4739 ± 1749	3317 ± 884	3265 ± 1177	< 0,001
Protocole				
Agoniste	2 (7%)	1 (3%)	3 (12%)	0,339
Antagoniste	25 (93%)	37 (97%)	22 (88%)	0,339
Phénotype de l'endométriose				
Superficielle	0 (0%)	4 (11%)	2 (8%)	0,233
Profonde	21 (78%)	34 (90%)	20 (80%)	0,400
Ovarienne	23 (85%)	32 (84%)	23 (92%)	0,649
Endométriome(s)				
Absence	10 (37%)	14 (37%)	5 (20%)	0,306
Unilatéral	11 (41%)	14 (37%)	9 (36%)	0,928
Bilatéral	6 (22%)	10 (26%)	11 (44%)	0,187
≥ 4cm	4 (15%)	8 (21%)	10 (40%)	0,088
Antécédent de chirurgie ovarienne				
Aucune	17 (63%)	17 (45%)	10 (40%)	0,383
Unilatérale	6 (22%)	12 (32%)	10 (40%)	0,203
Bilatérale	4 (15%)	9 (24%)	5 (20%)	0,678

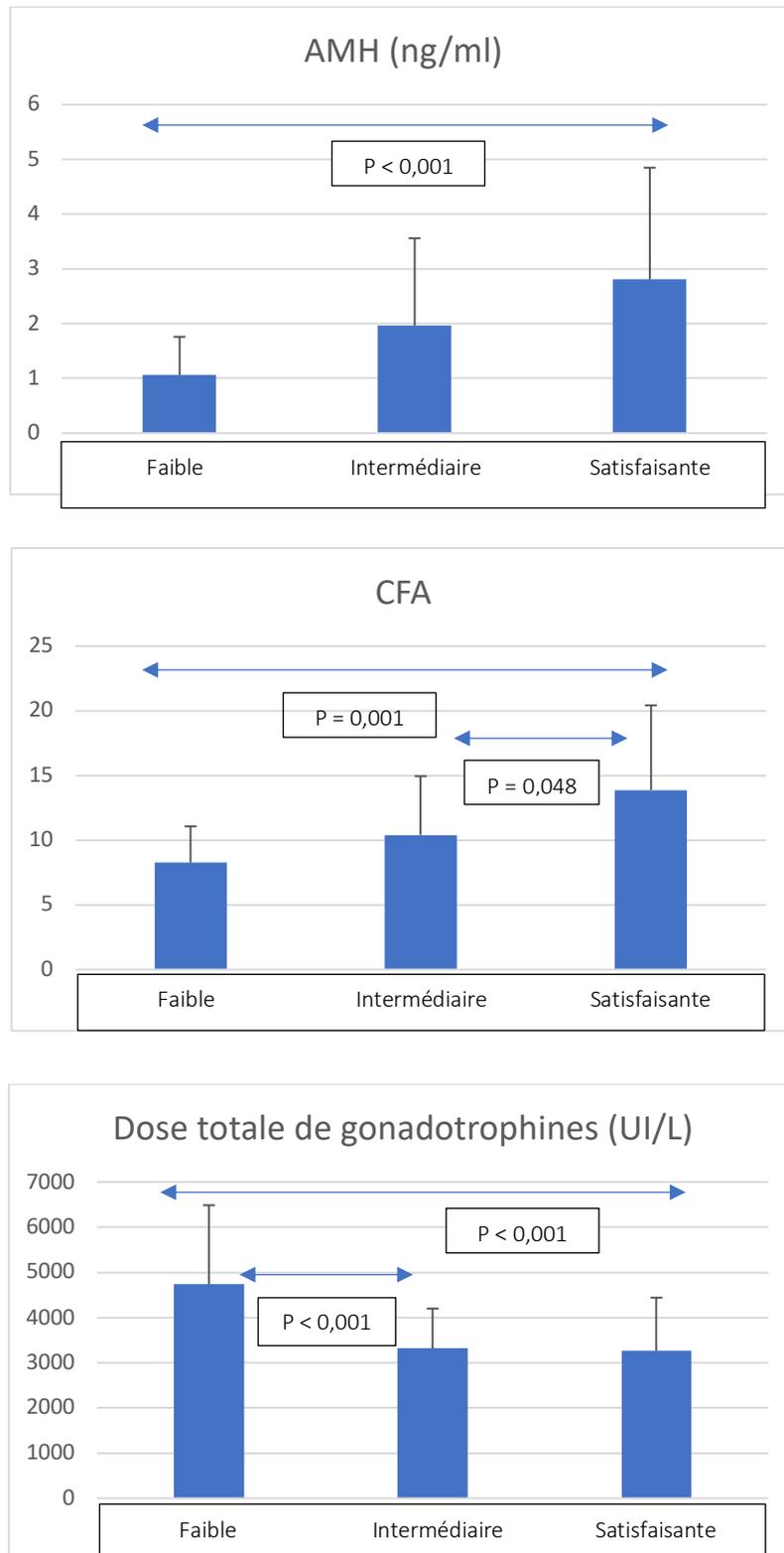


Figure 15 : Représentation dans les groupes avec réponse faible, intermédiaire ou satisfaisante, des valeurs moyennes (et écart-types) des concentrations initiales en AMH, CFA et de la dose totale de gonadotrophines.

Nous avons ensuite réalisé une analyse de régression linéaire afin d'essayer de prédire le plus précisément possible le nombre absolu d'ovocytes vitrifiés par cycle.

Les variables significativement corrélées en analyse univariée étaient les mêmes que celles identifiées dans la précédente analyse par catégorie, avec en particulier : l'AMH ($p < 0,0001$, avec un coefficient de Pearson ($R = +0,404$), le CFA ($p = 0,004$, $R = +0,334$), la dose totale de gonadotrophines utilisée ($p < 0,0001$ et $R = -0,398$) et la présence d'endométriome(s) de 4 cm ou plus ($p = 0,018$, $R = +0,249$).

Ainsi, en dehors de la présence d'endométriome(s) volumineux, aucune caractéristique phénotypique ou antécédent chirurgical n'étaient là encore prédictifs dans cette analyse de régression linéaire.

Les paramètres significatifs en analyse univariée ont été ensuite testés dans une analyse multivariée (cf. tableau 4) et seules deux variables ont alors été sélectionnées comme paramètres prédictifs indépendants du nombre d'ovocytes vitrifiés : l'AMH ($p < 0,0001$, $R = +0,404$) et la dose totale de gonadotrophines utilisée ($p = 0,001$, $R = -0,318$).

L'ensemble de ces résultats est présenté tableau 5.

Tableau 5 : Résultats des analyses de régressions linéaires univariées et multivariées menées pour prédire le nombre d'ovocytes vitrifiés par cycle

	Régression linéaire univariée		Régression multivariée	
	p	R	p	R
Caractéristiques générales				
Age (années)	0,096	-0,177		
Tabac	0,323	+0,105		
IMC (kg/m ²)	0,567	-0,061		
AMH (ng/ml)	<0,0001	+ 0,404	<0,0001	+0,404
CFA	0,004	+0,334		
Dose initiale de gonadotrophines (UI/L)	0,076	-0,188		
Dose totale de gonadotrophines (UI/L)	<0,0001	-0,398	0,001	-0,318
Protocole (Agoniste/Antagoniste)	0,916	+0,01		
Phénotype de l'endométriose				
Superficielle	0,151	+0,153		
Profonde	0,723	+0,038		
Ovariennne	0,600	+0,056		
Endométriome(s)				
Présence	0,877	-0,017		
Bilatéral	0,698	+0,041		
≥ 4cm	0,018	+0,249		
Antécédent de chirurgie ovarienne				
Aucune	0,221	+0,113		
Bilatérale	0,928	-0,10		

3.4 Analyses complémentaires

Afin d'élucider les raisons de ces résultats inattendus, nous avons réalisé une observation supplémentaire, non directement liée à l'objectif principal. Celle-ci est détaillée tableau 6.

Dans ce tableau figurent des tests de corrélation linéaires entre plusieurs paramètres et chacun des deux paramètres prédictifs indépendants du nombre d'ovocytes vitrifiés.

Comme on peut le constater, les phénotypes sévères dans notre cohorte (endométriomes, endométriome ≥ 4 cm, endométriose non superficielle, antécédent chirurgical) sont plutôt associés à des taux d'AMH plus élevés ($p < 0,05$ et coefficient R affecté d'un signe positif) et même parfois à des doses de gonadotrophine plus faibles ($p < 0,05$ et coefficient R affecté d'un signe négatif), l'ensemble témoignant d'un meilleur profil de réponse à la stimulation, et donc une meilleure réserve ovarienne, pouvant ainsi expliquer nos résultats.

Ces résultats sont résumés dans le tableau 6.

Tableau 6 : Paramètres associés à des variations d'AMH et de gonadotrophines dans notre population.

	Prédiction de l'AMH		Prédiction de la dose totale de gonadotrophines	
	p	R	p	R
Caractéristiques générales				
Age (années)	0,091	-0,179	0,452	+0,080
Tabac	0,111	+0,169	0,839	-0,022
IMC (kg/m ²)	0,317	-0,107	0,042	+0,215
CFA	<0,0001	+0,454	0,004	-0,340
Dose initiale de gonadotrophines (UI/L)	0,019	-0,246	<0,0001	0,652
Protocole	0,956	-0,006	0,174	-0,144
Phénotype de l'endométriose				
Superficielle	<0,0001	+0,445	0,646	-0,049
Profonde	0,147	+0,154	0,577	-0,060
Ovarienne	0,205	+0,0135	0,072	-0,0191
Endométriome(s)				
Présence	0,013	+0,261	0,005	-0,294
Bilatéral	0,802	-0,027	0,692	-0,042
≥ 4cm	0,057	+0,201	0,026	-0,234
Antécédent de chirurgie ovarienne				
Oui	0,011	+0,267	0,039	-0,218
Bilatérale	0,607	+0,055	0,770	-0,031

Enfin, nous avons réalisé des courbes ROC afin d'évaluer la capacité des deux seuls paramètres prédictifs indépendants issus de l'analyse multivariée (taux d'AMH et dose totale de gonadotrophines) à prédire des résultats insuffisants lors d'un cycle (nombre d'ovocytes vitrifiés ≤ 3). Ces courbes, détaillées en figure 16, montrent que la valeur prédictive de la dose totale de gonadotrophine est sensiblement supérieure à celle du taux d'AMH (aires sous les courbes respectives de 0,76 et 0,73).

Certaines valeurs seuils, issues de ces courbes semblent intéressantes, en particulier celle d'une dose totale de gonadotrophines supérieure à 4300 UI/L, qui est associée à une spécificité de 92% et une sensibilité de 76% pour prédire les résultats insatisfaisants (≤ 3 ovocytes vitrifiés). Un seuil d'AMH inférieur à 0,84 ng/ml s'avère lui aussi assez informatif étant associé à une spécificité de 81% et à une sensibilité de 55% pour prédire les résultats insatisfaisants.

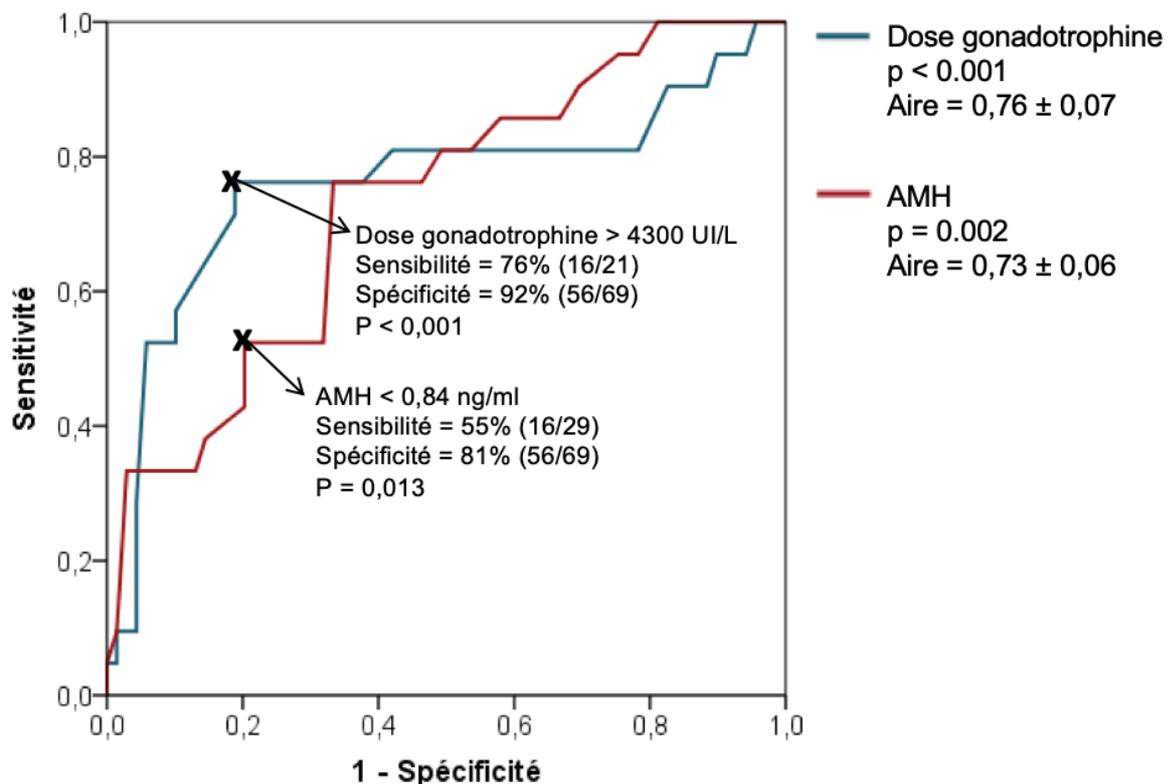


Figure 16 : Courbes ROC évaluant les capacités des valeurs d'AMH et de dose totale de gonadotrophines à prédire les résultats insatisfaisants d'un cycle de PF (ovocytes vitrifiés ≤ 3).

3.5 Évaluation de la satisfaction des patientes à l'aide d'un questionnaire

Au total, 33 patientes ont répondu à notre questionnaire de suivi sur les 52 qui avaient été contactées.

L'impact de l'endométriose sur la qualité de vie des patientes était évalué en moyenne à 6/10 sur une échelle visuelle analogique [0-10] et 11 patientes sur 33 présentaient des douleurs quotidiennes.

L'ensemble des patientes ont répondu être inquiètes du retentissement de l'endométriose sur leur fertilité, 13 de manière modérée et 20 de façon importante.

Les patientes ont eu connaissance de la possibilité de réaliser une PF dans leur situation par leur chirurgien gynécologue (16 patientes), leur gynécologue médical(e) (9 patientes), par internet (4 patientes), par leur entourage (3 patientes), par une association de patientes (1 patiente).

L'accessibilité de la PF au CHU de Bordeaux était considérée comme difficile pour seulement 3 patientes.

Les douleurs lors du processus de stimulation, évaluées par échelle visuelle analogique (EVA), étaient en moyenne de 4,3/10 [0-8]. Seulement 5 patientes n'ont rapporté aucunes douleurs lors des stimulations.

Les douleurs lors de la ponction ovarienne au bloc opératoire évaluées par EVA étaient en moyenne de 3,8/10 [0-10]. Huit patientes ne rapportaient aucune douleur lors du processus de ponction.

Vingt-trois patientes déclarent n'avoir perçu aucune modification de symptomatologie de l'endométriose après stimulations hormonales. Sept patientes ont ressenti une majoration et 3 une minoration des symptômes.

Trente-et-une patientes étaient nullipares au moment de la PF, 1 patiente avait un enfant et 1 patiente était déjà mère de plusieurs enfants.

Cinq patientes souhaitaient utiliser les ovocytes prélevés dans l'année, 20 dans les 5 années à venir, 3 dans un avenir plus lointain, et 4 n'envisagent pas encore l'utilisation de ces ovocytes.

Au total, la satisfaction globale des patientes concernant leur prise en charge en PF pour endométriose dans notre centre était évaluée par EVA en moyenne à 8,3/10 [3-10]. Ce résultat est représenté par la figure 17.

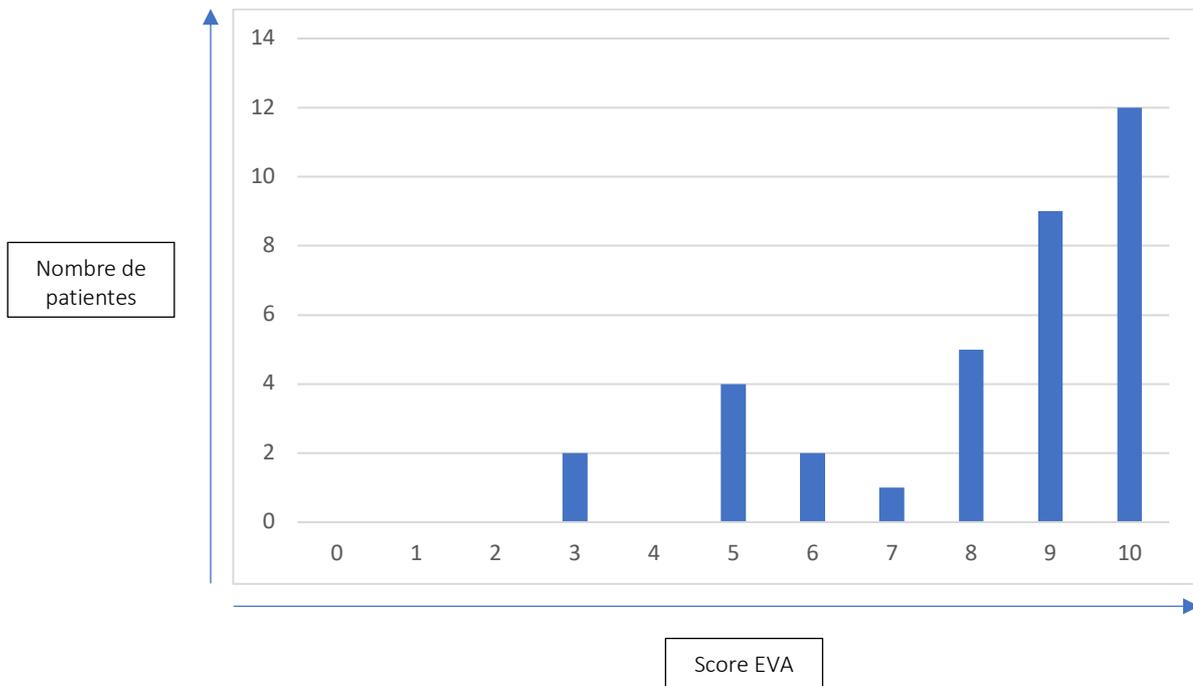


Figure 17 : Histogramme du score EVA de satisfaction globale des patientes concernant leur prise en charge

4 DISCUSSION

A notre connaissance, il s'agit de l'étude de cohorte la plus importante portant exclusivement sur la PF dans le cadre de l'endométriose. Les points faibles de notre étude étaient son caractère rétrospectif ainsi que le faible effectif, induisant un manque de puissance.

Le recours à la PF est certes en croissance constante dans le monde, mais encore insuffisamment réalisée, notamment lorsque l'indication est une pathologie non oncologique, ce qui peut expliquer ce faible effectif.

Un point important est que nous avons dû inclure certaines patientes dans deux groupes phénotypiques, biaisant probablement certains de nos résultats. Tout d'abord à cause du fait qu'il était difficile de trancher pour une catégorie plus que l'autre, leurs atteintes semblant indissociables. De plus, cette division menait à des groupes de plus petits effectifs qu'il aurait été difficile de comparer.

Les études disponibles sur ce sujet (recensées tableau 1) sont encore trop peu nombreuses, rendant difficile la comparaison de nos résultats avec d'autres équipes.

Dans notre série, le nombre moyen d'ovocytes matures ponctionnés par cycle était de 7,5 (\pm 4,7) et le nombre d'ovocytes matures vitrifiés par cycle était de 5,6 (\pm 3,1). Ces résultats semblent inférieurs à ceux de l'étude de Raad et al. publiée en 2018, qui représente la seule étude de cohorte de PF pour endométriose avec la nôtre. Comme expliqué préalablement, le nombre moyen d'ovocytes ponctionnés et vitrifiés par cycle dans cette étude étaient respectivement de $9,5 \pm 6,1$ et $7,2 \pm 4,9$. Cependant, notre cohorte présentait un moins bon profil de réponse à la stimulation ovarienne (AMH moyenne = $1,92 \pm 1,8$ ng/ml versus $2,3 \pm 1,8$ ng/ml ; CFA moyen $10,5 \pm 5,9$ versus $13,0 \pm 10,4$) (86).

Dans notre étude, une seule patiente a présenté des complications post-opératoires avec un syndrome inflammatoire biologique d'étiologie indéterminée, algies pelviennes et apparition d'un hématosalpinx en fin de stimulation. Ceci semble concordant avec le reste de la littérature qui ne retrouve que peu de cas de complications post-stimulation ovarienne et post-ponction dans cette indication (86)(83)(37).

Le résultat principal de notre étude est que l'obtention d'un nombre faible d'ovocytes vitrifiés lors d'un cycle de stimulation est principalement prédit par deux facteurs : 1) des concentrations sériques initiales faibles en AMH, et 2) une dose administrée totale élevée en gonadotrophines, ce qui constitue un signe indirect d'un faible effet de la stimulation.

Cependant, l'antécédent de chirurgie ovarienne ou l'atteinte ovarienne au moment de la stimulation n'étaient pas significativement liés aux résultats de la PF. A l'inverse et de manière surprenante, la présence d'endométriome(s) volumineux était plutôt associée à de bons résultats, avec un nombre satisfaisant d'ovocytes vitrifiés.

Ce dernier point peut être expliqué par un biais de recrutement lié au fait que les patientes ayant ce type de phénotype sont proposées pour une PF à des taux d'AMH plus élevés.

Ceci a fait l'objet d'une analyse supplémentaire de notre étude (tableau 6). En effet, les patientes présentant des endométriomes récidivants et les patientes ayant déjà été opérées d'endométriomes sont très souvent présentées et acceptées en RCP, du fait du risque avéré de récurrence et donc d'un risque d'altération rapide de la réserve ovarienne. Ceci amène parfois à inclure des patientes présentant à la fois des phénotypes d'atteinte sévère avec de très bonnes réserves ovariennes. En revanche, les patientes présentant une atteinte pelvienne superficielle ou profonde ne sont pas systématiquement présentées en RCP fertilité, et ne relèvent d'une PF que lorsque leur réserve ovarienne est basse.

Ce biais de recrutement permet d'expliquer pourquoi les paramètres associés à un phénotype sévère ne sont pas ici directement corrélés à une diminution du nombre d'ovocytes vitrifiés. Cependant, l'analyse multivariée montre que ces paramètres phénotypiques n'apportent pas non plus d'information prédictive complémentaire à celle des 2 paramètres sélectionnés (taux d'AMH et doses de gonadotrophine). Plus précisément, ceci implique que pour des patientes ayant des caractéristiques équivalentes pour ces deux paramètres (taux d'AMH et doses de gonadotrophine comparables), le fait d'avoir ou non un phénotype défavorable n'a pas un réel impact supplémentaire sur les résultats de la PF. Ceci reste cependant à confirmer sur des populations où le recrutement pourrait être mieux contrôlé et moins source de biais.

La PF s'inscrit aujourd'hui dans un projet de soin approprié à chaque patiente atteinte d'endométriose.

Dans ce cadre, une consultation spécialisée doit être réalisée, incluant un interrogatoire approfondi permettant de connaître la situation conjugale et le projet parental actuel ou futur,

ainsi qu'une évaluation de la réserve ovarienne par échographie transvaginale (CFA) et dosages sériques hormonaux (AMH), l'objectif étant alors de sélectionner les patientes pour lesquelles la PF s'adresse en priorité. Une information éclairée sur les risques d'altération de la RO et de la fertilité devra être donnée au cours de cette consultation afin que le projet parental ne soit pas repoussé de façon excessive. Une information doit aussi être donnée sur les différentes méthodes de PF disponibles, ainsi que sur l'incertitude des résultats concernant l'utilisation future des tissus ovariens préservés ou ovocytes vitrifiés.

Chaque dossier est classiquement discuté en RCP d'assistance médicale à la procréation selon le phénotype de l'endométriose, l'âge et la RO actuelle, les antécédents chirurgicaux ovariens et pelviens, le risque de récurrence et le désir de la patiente.

Une des principales problématiques est la détermination du moment opportun pour réaliser la préservation de la fertilité. Faut-il la réaliser avant ou après kystectomie ovarienne ? Notre étude n'a pas retrouvé d'influence de l'antécédent de chirurgie ovarienne sur le résultat de la stimulation. Cependant, l'étude de cohorte de Raad et al. retrouvait bien un impact de la kystectomie ovarienne sur le résultat de la PF. En effet, le nombre d'ovocytes ponctionnés dans cette étude était de $11,2 \pm 6,5$ dans le groupe non opéré versus $6,8 \pm 4,4$ dans le groupe opéré ($p < 0,01$), et le nombre d'ovocytes matures vitrifiés était de $8,3 \pm 5,2$ versus $5,3 \pm 3,7$ ($p < 0,01$) (86). De plus, l'étude de Harada *et al.* a mis en évidence une diminution des ovocytes récupérés au niveau des ovaires opérés d'une kystectomie pour endométriome en comparaison à l'ovaire sain controlatéral (2,2 versus 5,1, $p = 0,009$) (98). Ces données sont en faveur de la réalisation de la PF avant la chirurgie pour endométriome. Cependant, il a été aussi démontré que la présence d'un endométriome pouvait alors altérer la qualité ovocytaire (41) et la présence d'un endométriome au moment de la ponction peut rendre le geste plus difficile et être pourvoyeur de complications.

Ainsi, le choix de positionner la PF avant ou après kystectomie pour endométriome reste à ce jour débattu, dépend de la RO actuelle ainsi que du volume du ou des endométriome(s), de nouvelles études seront nécessaires pour répondre à cette question.

Le choix de la technique de PF à mettre en place peut également être débattue. En effet, la méthode de cryopréservation de cortex ovarien semble rapporter de bons résultats (99) et la première naissance après greffe de tissu ovarien chez une patiente endométriosique de 28 ans

souffrant d'une insuffisance ovarienne prématurée a été publiée par Donnez et al (95). Cependant, cette méthode est encore considérée comme expérimentale et ne doit pas être réalisée en première intention.

La plupart des patientes bénéficient d'une vitrification ovocytaire ou embryonnaire après stimulation de l'ovulation. Cette méthode est celle qui a été réalisée dans notre étude et est actuellement validée et considérée comme non expérimentale par les sociétés savantes. De plus, les études concernant la tolérance des patientes endométriosiques à la stimulation hormonale sont rassurantes et il n'est pas rapporté de sur-risque de récurrence ou d'accélération d'évolution des lésions après stimulation hormonale (34). Enfin, il n'est pas retrouvé d'aggravation des douleurs au cours des stimulations chez ces patientes (36), et les complications post-opératoires à type d'abcès restent très rares (100), rendant cette méthode éthiquement acceptable.

Une question importante à soulever est celle du nombre d'ovocytes matures à vitrifier afin d'apporter une chance non négligeable de grossesse aux patientes.

En effet, la vitrification d'ovocytes n'est pas une garantie de naissance vivante, et le succès de la procédure dépend du nombre d'ovocytes obtenus. Plusieurs études ont abordé cette question.

L'étude de Cobo *et al.* retrouvait chez les femmes âgées de moins de 35 ans, et bénéficiant d'une PF pour raison autre qu'oncologique, un taux cumulatif de naissances vivantes proportionnellement croissant avec le nombre d'ovocytes matures congelés. Quinze ovocytes congelés étaient associés à 85% de chances de naissance vivante. Chez les patientes âgées de plus de 36 ans, le taux cumulatif de naissances vivantes était proportionnellement croissant avec le nombre d'ovocytes matures vitrifiés avec un plateau à 35,6% pour un total de 11 ovocytes matures (85).

Dans cette étude, le taux de naissance vivante par ovocyte vitrifié varie selon l'âge et serait de 5% chez les femmes de 38 ans et plus, et de 7,4% chez les femmes âgées de moins de 30 ans (101).

Ainsi, pour obtenir un taux de naissance vivante proche de 100%, il serait nécessaire de vitrifier 15 à 20 ovocytes pour les femmes de moins de 38 ans, et 25 à 30 ovocytes chez les femmes plus âgées, rendant nécessaire plusieurs cycles de stimulation pour y parvenir.

Il est à noter que ces données ont été obtenues à partir de femmes pour la plupart indemnes de toute pathologie et ne peuvent donc pas être généralisées aux patientes endométriosiques chez qui la qualité ovocytaire reste débattue.

De ce fait, le nombre d'ovocytes matures à obtenir chez les patientes atteintes d'endométriose reste indéterminé et la pratique de notre centre est l'obtention de 15 à 20 ovocytes vitrifiés dans l'idéal pour chaque patiente.

Davantage d'études sont nécessaires afin de connaître le devenir de ces ovocytes vitrifiés et l'intérêt d'une telle prise en charge.

Actuellement dans notre étude, seules deux patientes ont réalisé une dévitrification de la totalité de leurs ovocytes dans le cadre de leur projet parental. Pour la première patiente, 7 ovocytes ont pu être fécondés sur les 15 ovocytes matures dévitrifiés, 3 embryons ont été obtenus dont 2 ont pu être transférés dans la cavité utérine. La dévitrification des ovocytes de la seconde patiente a permis de féconder 8 ovocytes sur 14 : cinq embryons ont été obtenus et un seul embryon était de qualité suffisante pour être transféré. Malheureusement, aucune grossesse n'a été obtenue chez ces patientes âgées respectivement de 31 et 35 ans.

Concernant les études rapportant les cas de PF par vitrification ovocytaire dans l'endométriose, seule l'étude de Garcia Velasco et al. en 2013 a rapporté la dévitrification des ovocytes pour cinq patientes, sans que celle-ci ne soit détaillée. Aucune autre étude n'a à ce jour rapporté de résultats dans cette indication.

Dans notre étude, 3 patientes ont présenté des grossesses spontanées après avoir réalisé une préservation de la fertilité. Une patiente a conçu spontanément et présente actuellement une grossesse évolutive dont le terme est avancé. Une seconde patiente a présenté deux grossesses spontanées dont la première a évolué en fausse couche spontanée précoce et la seconde est actuellement évolutive. Une troisième patiente, se croyant infertile du fait de sa pathologie a conçu spontanément mais cette grossesse n'était pas désirée et a conduit à une interruption volontaire de grossesse.

Il semble également nécessaire d'approfondir notre compréhension des mécanismes physiopathologiques conduisant au déclin de la quantité et la qualité ovocytaire dans l'endométriose. Les conséquences de cette pathologie n'agissent-elles que localement dans

l'ovaire ou affectent-elles les femmes atteintes d'une atteinte péritonéale ? Existe-t-il des facteurs de risque modifiables d'altération de la fertilité dans cette pathologie ?

L'interprétation de la loi pourrait laisser la porte ouverte à une éligibilité des femmes endométriosiques à la PF, quel que soit le stade de la maladie, du simple fait que celle-ci soit susceptible d'altérer la fertilité. De plus, l'évolution des lois de bioéthiques tendant vers un élargissement de la PF aux indications sociétales est un argument de plus pour que l'ensemble des patientes atteintes puissent bénéficier de ces méthodes, et ce, quels que soient le statut phénotypique de la maladie et les antécédents chirurgicaux.

Il faudra considérer l'impact économique de l'extension de la PF pour les patientes endométriosiques, étant donné la fréquence de cette pathologie dans la population générale et la prise en charge intégrale par notre système de santé (80).

5 CONCLUSION

Actuellement, les arguments sont nombreux pour proposer de manière systématique une PF dans les cas d'endométriomes ovariens, d'autant plus si l'atteinte est bilatérale, à haut risque de récurrence, volumineuse, ou bien avant ou après une chirurgie ovarienne programmée (53).

Concernant l'endométriose pelvienne profonde isolée, l'argument invoqué pour préserver est la grande fréquence de recours aux techniques de fécondation in vitro, après un long parcours d'infertilité, à un âge parfois avancé avec une accessibilité aux ovaires lors de la ponction parfois risquée voire dans certains cas impossibles.

Nous avons remarqué que les patientes présentant une atteinte pelvienne profonde isolée sont souvent préservées à un stade tardif, lorsque la réserve ovarienne est franchement altérée. Or, de multiples études retrouvent une altération de la qualité et de la quantité ovocytaire engendrées par le caractère inflammatoire de cette pathologie, indépendamment de toute atteinte ovarienne.

De plus, notre étude n'a pas retrouvé d'influence des paramètres phénotypiques de l'endométriose, ni d'un antécédent éventuel de chirurgie ovarienne sur le nombre d'ovocytes vitrifiés. En revanche, l'AMH et la dose totale de gonadotrophines utilisée semblent fortement prédictives de la réponse ovarienne chez ces patientes, avec des valeurs seuils retrouvées respectivement à 0,84ng/ml et 4300 UI/L.

Ainsi, plus que les antécédents ou le phénotype endométriosique, la réserve ovarienne prime chez ces patientes dans la décision ou non de prise en charge en préservation de la fertilité. De plus, l'élargissement actuel des lois de bioéthique doit conduire à de nouvelles indications pour la PF, permettant ainsi à toutes les femmes atteintes de prévenir des conséquences de cette pathologie sur leur fertilité.

6 CONFLITS D'INTÉRÊTS

Les auteurs ne déclarent aucun conflits d'intérêts en lien avec cette étude.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Code de la santé publique – Article L2141-11, vol L2141-11
2. INSERM – Information en santé – Dossier endométriose
3. Prise en charge de l'endométriose – RPC – HAS Décembre 2017
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.* 2012 May 1;27(5):1292–9.
5. Nnoaham KE, Hummelshoj L, Webster P, d'Hooghe T, de Cicco Nardone F, de Cicco Nardone C, et al. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries. *Fertil Steril.* 2011 Aug;96(2):366-373.e8.
6. Burney RO, Giudice LC. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertil Steril.* 2012 Sep;98(3):511–9.
7. Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol.* 1927;14(4):422–69.
8. Renouvel F, Panel P. Physiopathologie de l'endométriose. *Pelvi-Périnéologie.* 2009 Dec;4(4):278–82.
9. 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.
10. Figueira PGM, Abrão MS, Krikun G, Taylor H. Stem cells in endometrium and their role in the pathogenesis of endometriosis: Stem cells, the endometrium, and endometriosis. *Ann N Y Acad Sci.* 2011 Mar;1221(1):10–7.
11. Halme J, Hammond MG, Hulka JF, Raj SG, Talbert LM. Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis. *Obstet Gynecol.* 1984 Aug;64(2):151–4.
12. Wingfield M, Macpherson A, Healy DL, Rogers PAW. Cell proliferation is increased in the endometrium of women with endometriosis**Presented at the 4th World Congress on Endometriosis, Salvador, Brazil, May 25 to 28, 1994. *Fertil Steril.* 1995 Aug;64(2):340–6.
13. Kitawaki J, Kado N, Ishihara H, Koshihara H, Kitaoka Y, Honjo H. Endometriosis: the pathophysiology as an estrogen-dependent disease. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2002 Dec;83(1–5):149–55.
14. Zeitoun K, Takayama K, Sasano H, Suzuki T, Moghrabi N, Andersson S, et al. Deficient 17 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 2 Expression in Endometriosis: Failure to Metabolize 17 β -Estradiol¹. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 Dec;83(12):4474–80.
15. Laschke MW, Menger MD. In vitro and in vivo approaches to study angiogenesis in the pathophysiology and therapy of endometriosis. *Hum Reprod Update.* 2007 Jul 1;13(4):331–42.
16. Wu M-H, Hsiao K-Y, Tsai S-J. Endometriosis and possible inflammation markers. *Gynecol Minim Invasive Ther.* 2015 Aug;4(3):61–7.
17. Rana N, Braun DP, House R, Gebel H, Rotman C, Dmowski WP. Basal and stimulated secretion of cytokines by peritoneal macrophages in women with endometriosis**Supported in part by Public Health Service Grant CA 58922, Bethesda, Maryland, and a grant from Sterling International, New York, New York++Presented at the 51st Annual Meeting of the American Society for Reproductive Medicine, Seattle, Washington, October 7 to 12, 1995. *Fertil Steril.* 1996 May;65(5):925–30.
18. Recommandations pour la pratique clinique. l'endométriose. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 2007 Apr;36(2):105.
19. the members of the French Endometriosis Study Group (GEE), Tran DK, Belaisch J. Is it

- time to change the ASRM classification for endometriosis lesions? Proposal for a functional FOATlaRVS classification. *Gynecol Surg*. 2012 Nov;9(4):369–73.
20. Ozkan S, Murk W, Arici A. *Endometriosis and Infertility*. *Ann N Y Acad Sci*. 2008 Apr;1127(1):92–100.
 21. 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. *Int J Gynecol Obstet*. 1991 Oct;36(2):172–172.
 22. 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;68(1):8–12.
 23. Aboulghar M, Mansour R, Serour G, Abdrazek A, Amin Y, Rhodes C. Controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination for treatment of unexplained infertility should be limited to a maximum of three trials. *Fertil Steril*. 2001 Jan;75(1):88–91.
 24. Dmowski WP, Pry M, Ding J, Rana N. Cycle-specific and cumulative fecundity in patients with endometriosis who are undergoing controlled ovarian hyperstimulation-intrauterine insemination or in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril*. 2002 Oct;78(4):750–6.
 25. Boujenah J, Santulli P, Mathieu-d'Argent E, Decanter C, Chauffour C, Poncelet P. Prise en charge de l'infertilité en première intention hors FIV : performances du traitement médical ? Performances de la stimulation ovarienne ? Performances des inséminations ? *RPC Endométrieuse CNGOF-HAS. Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie*. 2018 Mar;46(3):331–7.
 26. Sallam HN, Garcia-Velasco JA, Dias S, Arici A, Abou-Setta AM. Long-term pituitary down-regulation before in vitro fertilization (IVF) for women with endometriosis. *Cochrane Gynaecology and Fertility Group, editor. Cochrane Database Syst Rev [Internet]*. 2006 Jan 25 [cited 2019 Oct 30]; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD004635.pub2>
 27. Rodriguez-Purata J, Coroleu B, Tur R, Carrasco B, Rodriguez I, Barri PN. Endometriosis and IVF: are agonists really better? Analysis of 1180 cycles with the propensity score matching. *Gynecol Endocrinol*. 2013 Sep;29(9):859–62.
 28. 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.
 29. Chauffour C, Pouly J-L, Gremeau A-S. Prise en charge en FIV en cas d'endométrieuse, *RPC Endométrieuse CNGOF-HAS. Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie*. 2018 Mar;46(3):338–48.
 30. Barnhart K. Effect of endometriosis on in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2002 Jun;77(6):1148–55.
 31. Harb H, Gallos I, Chu J, Harb M, Coomarasamy A. The effect of endometriosis on *in vitro* fertilisation outcome: a systematic review and meta-analysis. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2013 Oct;120(11):1308–20.
 32. Hamdan M, Omar SZ, Dunselman G, Cheong Y. Influence of Endometriosis on Assisted Reproductive Technology Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2015 Jan;125(1):79–88.
 33. 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.
 34. 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 1;26(9):2368–72.

35. Coccia ME, Rizzello F, Gianfranco S. Does Controlled Ovarian Hyperstimulation in Women with a History of Endometriosis Influence Recurrence Rate? *J Womens Health*. 2010 Nov;19(11):2063–9.
36. 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;105(4):978-987.e4.
37. Benaglia L, Somigliana E, Iemmello R, Colpi E, Nicolosi AE, Ragni G. Endometrioma and oocyte retrieval-induced pelvic abscess: a clinical concern or an exceptional complication? *Fertil Steril*. 2008 May;89(5):1263–6.
38. 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 Reprod Biol*. 2014 Oct;181:130–4.
39. Setúbal A, Sidiropoulou Z, Torgal M, Casal E, Lourenço C, Koninckx P. Bowel complications of deep endometriosis during pregnancy or in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2014 Feb;101(2):442–6.
40. Brosens IA, Lier MC, Mijatovic V, Habiba M, Benagiano G. Severe spontaneous hemoperitoneum in pregnancy may be linked to in vitro fertilization in patients with endometriosis: a systematic review. *Fertil Steril*. 2016 Sep;106(3):692–703.
41. Sanchez AM, 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 1;20(2):217–30.
42. Oral E, Arici A, Olive DL, Huszar G. Peritoneal fluid from women with moderate or severe endometriosis inhibits sperm motility: the role of seminal fluid components**Supported by grants HD-19505 and HD-32902 (to G.H.) from the National Institutes of Health, Bethesda, Maryland. *Fertil Steril*. 1996 Nov;66(5):787–92.
43. Lyons RA, Djahanbakhch O, Saridogan E, Naftalin AA, Mahmood T, Weekes A, et al. Peritoneal fluid, endometriosis, and ciliary beat frequency in the human fallopian tube. *The Lancet*. 2002 Oct;360(9341):1221–2.
44. Morcos RN, Gibbons WE, Findley WE. Effect of peritoneal fluid on in vitro cleavage of 2-cell mouse embryos: possible role in infertility associated with endometriosis. *Fertil Steril*. 1985 Nov;44(5):678–83.
45. Macer ML, Taylor HS. Endometriosis and Infertility. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2012 Dec;39(4):535–49.
46. Vinatier D, Orazi G, Cosson M, Dufour P. Theories of endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2001 May;96(1):21–34.
47. Evans MB, Decherney AH. Fertility and Endometriosis: *Clin Obstet Gynecol*. 2017 Sep;60(3):497–502.
48. Schubert B, Canis M, Darcha C, Artonne C, Pouly J-L, Déchelotte P, et al. Human ovarian tissue from cortex surrounding benign cysts: a model to study ovarian tissue cryopreservation. *Hum Reprod*. 2005 Jul 1;20(7):1786–92.
49. Kitajima M, Defrère S, Dolmans M-M, Colette S, Squifflet J, Van Langendonck A, et al. Endometriomas as a possible cause of reduced ovarian reserve in women with endometriosis. *Fertil Steril*. 2011 Sep;96(3):685–91.
50. 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.

51. Muzii L, Di Tucci C, Di Felicianantonio M, Galati G, Di Donato V, Musella A, et al. Antimüllerian hormone is reduced in the presence of ovarian endometriomas: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2018 Oct;110(5):932-940.e1.
52. Coccia ME, Rizzello F, Mariani G, Bulletti C, Palagiano A, Scarselli G. Ovarian surgery for bilateral endometriomas influences age at menopause. *Hum Reprod*. 2011 Nov 1;26(11):3000–7.
53. Decanter C, d'Argent EM, Boujenah J, Poncelet C, Chauffour C, Collinet P, et al. Endométrieuse et préservation de la fertilité, RPC Endométrieuse, CNGOF-HAS. *Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie*. 2018 Mar;46(3):368–72.
54. Simón C, Gutiérrez A, Vidal A, de los Santos MJ, Tarín JJ, Remohí J, et al. Outcome of patients with endometriosis in assisted reproduction: results from in-vitro fertilization and oocyte donation. *Hum Reprod*. 1994 Apr;9(4):725–9.
55. Sanchez AM, Somigliana E, Vercellini P, Pagliardini L, Candiani M, Vigano P. Endometriosis as a detrimental condition for granulosa cell steroidogenesis and development: From molecular alterations to clinical impact. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2016 Jan;155:35–46.
56. Singh AK, Dutta M, Chattopadhyay R, Chakravarty B, Chaudhury K. Intrafollicular interleukin-8, interleukin-12, and adrenomedullin are the promising prognostic markers of oocyte and embryo quality in women with endometriosis. *J Assist Reprod Genet*. 2016 Oct;33(10):1363–72.
57. Scutiero G, Iannone P, Bernardi G, Bonaccorsi G, Spadaro S, Volta CA, et al. Oxidative Stress and Endometriosis: A Systematic Review of the Literature. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:1–7.
58. Sanchez AM, Vanni VS, Bartiromo L, Papaleo E, Zilberberg E, Candiani M, et al. Is the oocyte quality affected by endometriosis? A review of the literature. *J Ovarian Res* [Internet]. 2017 Dec [cited 2019 Nov 10];10(1). Available from: <http://ovarianresearch.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13048-017-0341-4>
59. Lantsberg D, Fernando S, Cohen Y, Rombauts L. The role of fertility preservation in women with endometriosis: a systematic review. *J Minim Invasive Gynecol* [Internet]. 2019 Sep [cited 2019 Nov 1]; Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1553465019312075>
60. Pellicer A, Oliveira N, Ruiz A, Remohi J, Simon C. Exploring the mechanism(s) of endometriosis-related infertility: an analysis of embryo development and implantation in assisted reproduction. *Hum Reprod*. 1995 Dec 1;10(suppl 2):91–7.
61. 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.
62. 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 1;97(9):3146–54.
63. Horikawa T, Nakagawa K, Ohgi S, Kojima R, Nakashima A, Ito M, et al. The frequency of ovulation from the affected ovary decreases following laparoscopic cystectomy in infertile women with unilateral endometrioma during a natural cycle. *J Assist Reprod Genet*. 2008 Jun;25(6):239–44.
64. Muzii L, Di Tucci C, Di Felicianantonio M, Galati G, Pecorella I, Radicioni A, et al. Ovarian Reserve Reduction With Surgery Is Not Correlated With the Amount of Ovarian Tissue Inadvertently Excised at Laparoscopic Surgery for Endometriomas. *Reprod Sci*. 2019 Feb 14;193371911982805.

65. Hirokawa W, Iwase A, Goto M, Takikawa S, Nagatomo Y, Nakahara T, et al. The post-operative decline in serum anti-Mullerian hormone correlates with the bilaterality and severity of endometriosis. *Hum Reprod*. 2011 Apr 1;26(4):904–10.
66. Jacob GP, Oraif A, Power S. When helping hurts: the effect of surgical interventions on ovarian reserve. *Hum Fertil*. 2016 Jan 2;19(1):3–8.
67. Muzii L, Marana R, Angioli R, Bianchi A, Cucinella G, Vignali M, et al. Histologic analysis of specimens from laparoscopic endometrioma excision performed by different surgeons: does the surgeon matter? *Fertil Steril*. 2011 May;95(6):2116–9.
68. Rj H. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata. 2011;33.
69. Dan H, Limin F. Laparoscopic Ovarian Cystectomy versus Fenestration/Coagulation or Laser Vaporization for the Treatment of Endometriomas: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Gynecol Obstet Invest*. 2013;76(2):75–82.
70. Donnez J, Lousse J-C, Jadoul P, Donnez O, Squifflet J. Laparoscopic management of endometriomas using a combined technique of excisional (cystectomy) and ablative surgery. *Fertil Steril*. 2010 Jun;94(1):28–32.
71. Li C-Z, Liu B, Wen Z-Q, Sun Q. The impact of electrocoagulation on ovarian reserve after laparoscopic excision of ovarian cysts: a prospective clinical study of 191 patients. *Fertil Steril*. 2009 Oct;92(4):1428–35.
72. Zhang C-H, Wu L, Li P-Q. Clinical study of the impact on ovarian reserve by different hemostasis methods in laparoscopic cystectomy for ovarian endometrioma. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2016 Aug;55(4):507–11.
73. Ata B, Turkgeldi E, Seyhan A, Urman B. Effect of Hemostatic Method on Ovarian Reserve Following Laparoscopic Endometrioma Excision; Comparison of Suture, Hemostatic Sealant, and Bipolar Dessication. A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Minim Invasive Gynecol*. 2015 Mar;22(3):363–72.
74. Sofiyeva N, Siepmann T, Barlinn K, Seli E, Ata B. Gonadotropin-Releasing Hormone Analogs for Gonadal Protection During Gonadotoxic Chemotherapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Reprod Sci*. 2019 Jul;26(7):939–53.
75. Yang X-H, Ji F, AiLi A, TuerXun H, He Y, Ding Y. Effects of laparoscopic ovarian endometriosis cystectomy combined with postoperative GnRH-a therapy on ovarian reserve, pregnancy, and outcome recurrence. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2014;41(3):272–5.
76. Chen X, Liu HY, Lang JH, Fan QB, Shi HH, Sun DW, et al. [Effect of gonadotropin-releasing hormone agonist used before surgery on natural pregnancy rates in patients with ovarian endometriomas]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2018 Oct 25;53(10):683–8.
77. Rienzi L, Romano S, Albricci L, Maggiulli R, Capalbo A, Baroni E, et al. Embryo development of fresh “versus” vitrified metaphase II oocytes after ICSI: a prospective randomized sibling-oocyte study. *Hum Reprod*. 2010 Jan 1;25(1):66–73.
78. Cobo A, Diaz C. Clinical application of oocyte vitrification: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril*. 2011 Aug;96(2):277–85.
79. Noyes N, Porcu E, Borini A. Over 900 oocyte cryopreservation babies born with no apparent increase in congenital anomalies. *Reprod Biomed Online*. 2009 Jan;18(6):769–76.
80. Grynberg M, Benard J. Préservation de la fertilité et endométriose : quand le médical côtoie le sociétal. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. 2015 Dec;43(12):759–60.
81. De Munck N, Vajta G. Safety and efficiency of oocyte vitrification. *Cryobiology*. 2017 Oct;78:119–27.
82. Potdar N, Gelbaya TA, Nardo LG. Oocyte vitrification in the 21st century and post-warming fertility outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*.

2014 Aug;29(2):159–76.

83. 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.e1-293.e3.
84. 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.
85. 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):755-764.e8.
86. Raad J, Sonigo C, Tran C, Sifer C, Durnerin IC, Grynberg M. Oocyte vitrification for preserving fertility in patients with endometriosis: first observational cohort study... and many unresolved questions. Letter to the Editor. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018 Jan;220:140–1.
87. Rodriguez-Wallberg KA, Oktay K. Recent advances in oocyte and ovarian tissue cryopreservation and transplantation. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2012 Jun;26(3):391–405.
88. Oktay K, Buyuk E, Rosenwaks Z, Rucinski J. A technique for transplantation of ovarian cortical strips to the forearm. *Fertil Steril*. 2003 Jul;80(1):193–8.
89. Liu J, Van der Elst J, Van den Broecke R, Dhont M. Early massive follicle loss and apoptosis in heterotopically grafted newborn mouse ovaries. *Hum Reprod*. 2002 Mar 1;17(3):605–11.
90. Gosden RG. Low temperature storage and grafting of human ovarian tissue. *Mol Cell Endocrinol*. 2000 May;163(1–2):125–9.
91. Meirrow D, Levron J, Eldar-Geva T, Hardan I, Fridman E, Zalel Y, et al. Pregnancy after Transplantation of Cryopreserved Ovarian Tissue in a Patient with Ovarian Failure after Chemotherapy. *N Engl J Med*. 2005 Jul 21;353(3):318–21.
92. Fertility Preservation in Women. *N Engl J Med*. 2018;3.
93. Van der Ven H, Liebenthron J, Beckmann M, Toth B, Korell M, Krüssel J, et al. Ninety-five orthotopic transplantations in 74 women of ovarian tissue after cytotoxic treatment in a fertility preservation network: tissue activity, pregnancy and delivery rates. *Hum Reprod*. 2016 Sep;31(9):2031–41.
94. Donnez J, Dolmans M-M, Diaz C, Pellicer A. Ovarian cortex transplantation: time to move on from experimental studies to open clinical application. *Fertil Steril*. 2015 Nov;104(5):1097–8.
95. Donnez J, Squifflet J, Dolmans M, Martinezmadrid B, Jadoul P, Vanlangendonck A. Orthotopic transplantation of fresh ovarian cortex: a report of two cases. *Fertil Steril*. 2005 Oct;84(4):1018.e1-1018.e3.
96. 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.
97. Carrillo L, Seidman DS, Cittadini E, Meirrow D. The role of fertility preservation in patients with endometriosis. *J Assist Reprod Genet*. 2016 Mar;33(3):317–23.
98. 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.

99. 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.
100. 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 Jun;14(6):343–6.
101. Streuli I, Benard J, Hugon-Rodin J, Chapron C, Santulli P, Pluchino N. Shedding light on the fertility preservation debate in women with endometriosis: a swot analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018 Oct;229:172–8.

ANNEXES

Annexe 1 : Classification de l'ASRM révisée

REVISED AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE CLASSIFICATION OF ENDOMETRIOSIS 1985

Patient's Name _____ Date: _____

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

Peritoneum	ENDOMETRIOSIS	< 1 cm	1 – 3 cm	> 3 cm	
		Superficial	1	2	4
	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	Complete		
		4	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	4
		Dense	4	8	16
		L Filmy	1	2	4
Dense		4*	8*	16	

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

Additional Endometriosis: _____

Associated Pathology: _____

To Be Used with Normal
Tubes and Ovaries

L R



To Be Used with Abnormal
Tubes and/or Ovaries

L R



Endometriosis (FOATla.RVS of the GEE)

LESIONS	0	1	2
F = (Foci –superficial peritoneum) =cumulated diameters	No lésion	1 – 6 cm	> 6 cm
O = Endometrioma (Mensuration by imagery).Ovarian Reserve by antral follicules count & AMH	No lésion	1 – 6 cm	> 6 or > 7 cm →Ovarian reserve decreased = alert
A = Adhesion = before adhesiolysis	No lésion	Incomplete preservation of the adnexal mobility	Lack of the adnexal mobility
T = Tube	No lesion	Incomplete tubal obstruction (distal or proximal):the best of 2 tubes	Permanent & complete occlusion of the 2 tubes
I = Inflammation	(-) = no inflammation	+ = hypervascularisation, peritoneal exsudation predominance of red lesions	+ = histological inflammatory tissue + = biological parameters ?
a = Adenomyosis (MRI)	(-) = normal junctional zone	Abnormal junctional zone	Endometrium in the outer myometrium
R.V.S. (Rectovaginal space)	No lésion	Lesion of the RVS	Lesion of the RVS + urinary = 2U + rectal = 2R +Urinary + Rectal = 2RU

Histology: F: +- x O: +- x A: +- x T: +- x I: +- x R.V.S.: +- x
--

F. O. A. T. I. a.. RVS.

ENDOMETRIOSIS FERTILITY INDEX (EFI) SURGERY FORM

LEAST FUNCTION (LF) SCORE AT CONCLUSION OF SURGERY

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

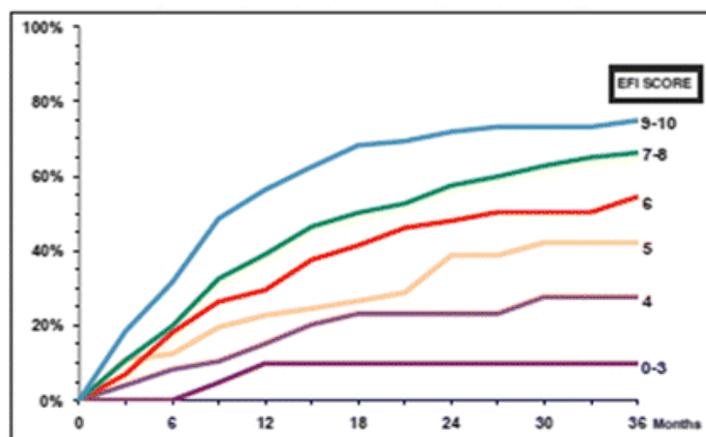
To calculate the LF score, add together the lowest score for the left side and the lowest score for the right side. If an ovary is absent on one side, the LF score is obtained by doubling the lowest score on the side with the ovary.

Lowest Score	<input type="text"/>	+	<input type="text"/>	=	<input style="border: 1px dashed black;" 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"/>
			Historical		Surgical
					= <input style="border: 2px solid black;" type="text"/>
					EFI Score

ESTIMATED PERCENT PREGNANT BY EFI SCORE



Enquête pratique sur le recours à la préservation ovocytaire dans le cadre de l'endométrirose.

Madame,

Vous avez bénéficié d'une conservation ovocytaire au CHU de Bordeaux dans l'objectif de préserver votre fertilité dans le cadre d'une endométrirose.

Nous réalisons actuellement une étude dans notre centre afin d'évaluer l'efficacité de ces préservations selon la localisation de l'endométrirose, mais aussi de nous assurer de la satisfaction de nos patientes.

Nous vous remercions par avance de votre participation à ce questionnaire, qui fera l'objet d'une thèse de Médecine et permettra d'évaluer nos pratiques.

Merci de répondre à l'ensemble des questions en ne cochant qu'une seule case.

Nous laissons un espace libre à la fin du questionnaire afin que vous nous fassiez part de vos remarques ou de votre vécu.

Ces données seront strictement anonymisées. L'utilisation des données de ce questionnaire sont soumises à un consentement que nous vous transmettons ci-joint.

Vous pouvez me transmettre dès que possible le questionnaire en photo par mail

ou bien par voie postale si vous le préférez :

Emmanuelle MARIE (Interne Gynécologie)
Centre d'AMP, Centre Aliénor d'Aquitaine, Hôpital Pellegrin
Place Amélie Raba Léon
33076 Bordeaux Cedex.

Je reste à votre disposition par mail pour toute question.
Bonne lecture,

Emmanuelle MARIE
Interne de gynécologie médicale
Service d'assistance médicale à la procréation du Pr HOCKE
CHU de Bordeaux

Questionnaire

1. Quel est l'impact de l'endométrirose sur votre qualité de vie ?
(Entourez le chiffre correspondant
0 = aucun impact, 10 = impact très important)

0. 1. 2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 9. 10

2. Présentez-vous des douleurs tous les jours liées à votre endométrirose ?

- Oui
 Non

3. Avez-vous déjà été opérée de l'endométrirose ?

- Oui, une fois
 Oui, 2 fois
 Oui, 3 fois ou plus
 Non, jamais

4. L'impact de l'endométrirose sur votre fertilité est-il source d'inquiétude pour vous ?

- Oui, tout le temps
 Oui, un peu
 Non je n'y pense pas

5. Comment avez-vous eu connaissance de la préservation de fertilité dans l'endométrirose ?

- Par mon chirurgien gynécologue
- Par mon gynécologue médical
- Par les médias
- Par les réseaux sociaux
- Par une association de patientes
- Autre , précisez :

6. Avez-vous trouvé l'accès à cette technique au CHU difficile ?

- Oui, expliquez :
- Non

7. Pour le moment, combien de tentatives de stimulations hormonales avez-vous eues ? (Avec ou sans ponction)

- 1
- 2
- 3
- 4
- Aucune

8. Avez-vous trouvé la ou les stimulation(s) hormonale(s) douloureuse(s) ? Entourez le chiffre correspondant (0 = pas du tout, 10 = très douloureuses)

↑

| | | | | | | | | | | |
|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| 0. | 1. | 2. | 3. | 4. | 5. | 6. | 7. | 8. | 9. | 10 |
|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|

9. Avez-vous trouvé la ou les ponction(s) au bloc opératoire douloureuse(s) ? Entourez le chiffre correspondant (0 = pas du tout, 10 = très douloureuses)

↑

| | | | | | | | | | | |
|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| 0. | 1. | 2. | 3. | 4. | 5. | 6. | 7. | 8. | 9. | 10 |
|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|

10. Depuis les stimulations, diriez-vous que les douleurs liées à l'endométrirose sont :

Plus importantes. (Précisez :))

Moins importantes

Inchangées

11. La préservation a-t-elle eue lieu :

Avant un traitement chirurgical

Après un traitement chirurgical

Entre deux chirurgies

En dehors de tout traitement chirurgical

12. Avez-vous déjà des enfants avant de réaliser cette préservation de la fertilité ?

Non

Oui, un

Oui, plusieurs

13. Quelle était votre situation conjugale au moment de la préservation de fertilité?

En couple depuis < 1 an

En couple depuis > 1 an

Célibataire

14. Quelle est votre situation conjugale actuelle ?

- En couple
- Célibataire

15. Avez-vous déjà eu recours à l'utilisation de vos ovocytes ?

- Non pas encore
- Oui, en partie
- Oui, en totalité

16. Si oui, l'utilisation des ovocytes a donné lieu à :

- Un ou plusieurs test de grossesse positif(s)
- Un ou plusieurs test de grossesse négatif(s)
- La naissance d'un enfant
- Cette question ne me concerne pas

17. Pensez-vous avoir recours à l'utilisation de ces ovocytes prochainement ?

- Oui, dans l'année
- Oui, < 5 ans
- Oui, > 5 ans
- Non

18. Avez-vous eu recours à d'autres méthodes ?

- Oui, don d'ovocytes en France ou à l'étranger
préciser le pays :
- Oui, double don (ovocytes et spermatozoïdes)
préciser le pays :
- Oui, nous nous sommes tournés vers l'adoption
- Non

5

19. Avez-vous eu une grossesse spontanée dans l'intervalle ?

- Oui
- Non

20. Si oui : quelle a été l'issue de cette grossesse ?

- Grossesse en cours
- Accouchement d'un enfant en bonne santé
- Accouchement d'un enfant présentant une pathologie
- Fausse couche
- Grossesse extra-utérine
- IVG (Interruption volontaire de grossesse)

21. Êtes-vous globalement satisfaite de la prise en charge au CHU de Bordeaux dans le cadre de la préservation de fertilité ?
Entourez le chiffre correspondant
(0= pas du tout, 10= Oui, très satisfaite)

0. 1. 2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 9. 10

Commentaires / Espace libre :

.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

6

Oocyte vitrification in endometriosis : a report of 52 cases

MARIE Emmanuelle MD, CHAUVIN Géraldine MD, HOCHE Claude MD PhD, CHANSEL-DEBORDEAUX Lucie MD, CARRIERE Jennifer MD, JIMENEZ Clément MD PhD,

Bordeaux University Hospital, Place Amélie Raba-Léon, 3300 Bordeaux, France.

Corresponding author : MARIE Emmanuelle

ABSTRACT:

Objective: To find predictive factors of vitrified oocytes number in patients with endometriosis who benefit from fertility preservation by oocyte vitrification.

Design: Retrospective, unicentric, observational cohort study between January 2000 and October 2019.

Setting: Bordeaux University Hospital.

Patients: Fifty-two patients who underwent in total 101 Controlled Ovarian Stimulation (COS) cycles.

Intervention: None.

Main Outcome: Number of vitrified oocytes per cycle.

Results: Mean age of patients was 31.5 ± 4.3 years [20-39]. A predictive analysis of vitrified oocytes number was performed after exclusion of 11 cycles stopped during stimulation. The remaining 90 cycles were divided into 3 categories: low response (<4 oocytes), intermediate response (4-7 oocytes), satisfactory response (> 7 oocytes). AMH was highly predictive of this classification with mean levels of 1.06 ± 0.7 ng/ml, 1.97 ± 1.59 ng/ml and 2.81 ± 2.04 ng/ml respectively for the three groups low, intermediate and satisfactory response ($p < 0.0001$). AFC was also a good predictive factor with mean values of 8.25 ± 2.82 , 10.4 ± 4.54 and 13.88 ± 6.54 in these groups ($p=0.001$). The total dose of gonadotropins was also strongly correlated with this classification, with decreasing values in doses (4739 ± 1749 IU/L, 3317 ± 884 IU/L and 3265 ± 1177 IU/L respectively for the three groups ($p < 0.001$)). After multivariate analysis, only two variables were selected as independent predictive factors of vitrified oocytes number : AMH ($p < 0.0001$, $R=+0.404$) and the total dose of gonadotropins used ($p=0.001$, $R=-0.318$). In contrast, endometriosis phenotype, ovarian involvement at the time of stimulation and history of ovarian surgery were not significantly correlated with the number of vitrified oocytes.

Conclusion: In our study, results of oocyte vitrification in patients with endometriosis do not seem to be affected by medical history or endometriotic phenotype, but rather by low ovarian reserve, as assessed by AMH levels and insufficient hormonal stimulation response (as evidenced by increased doses of gonadotropins).

Key words: Fertility preservation, Endometriosis, Oocyte vitrification

INTRODUCTION:

It is well known that endometriosis provides infertility.

Origin of infertility is multiple, related to an alteration of tubal permeability secondary to adhesion phenomena, a significant peritoneal inflammation, an alteration of the endometrial receptivity and an alteration of quantity and oocyte quality (1).

In a few years, fertility preservation (FP) has become a crucial element in global management of endometriotic patients. However, there are no recommendations as to the most opportune moment to propose this preservation and few studies are currently available on this subject.

Freezing mature oocytes is the most commonly used fertility preservation method for this indication. Development of vitrification methods has made this procedure possible and reliable, which now makes integral part of female FP strategy.

The first case describing oocyte vitrification in endometriotic patient was reported in Montreal in 2009 (2). Despite history of 4 surgeries for endometriosis in this patient, and low AFC of 3, this 25-year-old patient was able to vitrify a total of 21 mature oocytes after 3 ovarian stimulations.

Garcia Velasco et al. also reported in 2013 five years of oocyte vitrification experience for medical and non-medical reasons. In 560 non-oncological indications, 38 patients had FP for endometriosis, and 5 of these patients had already devitrified their oocytes. Unfortunately, precise characteristics of women included and outcome of the five cases of devitrified oocytes were not detailed (3).

In 2016, Cobo et al. published a study of 1468 patients on oocyte vitrification for non-oncological causes. Only 31 patients had endometriotic involvement and the particularities of this group were not specified (4).

Finally, Raad et al. in 2018 published a cohort of 49 patients who underwent oocytes vitrification. This cohort was divided into 3 subgroups according to the phenotype of endometriosis: superficial peritoneal, deep, or presence of endometrioma(s). Mean number of oocytes retrieved and vitrified per cycle was 9.5 ± 6.1 and 7.2 ± 4.9 , respectively. These results were significantly lower in patients reporting a history of ovarian endometrial surgery compared to the others (6.8 ± 4.4 vs 11.2 ± 6.5 retrieved oocytes, $p < 0.01$ and 5.3 ± 3.7 vs 8.3 ± 5.2 vitrified oocytes, $p < 0.01$) (5).

Thus, follow-up of FP in endometriosis is too short and long-term benefits of using these vitrified oocytes will only be assessed over the next ten years.

Objective of our study was to find predictive factors of vitrified oocytes number in patients with endometriosis who benefit from fertility preservation by oocyte vitrification.

MATERIALS & METHODS :

Study Population

We conducted a retrospective unicentric observational cohort study, at Assisted Reproductive Technique Center, Bordeaux University hospital, France.

85 patients with endometriosis consulted for advice on FP between January 2000 and October 2019. All patients got an interview with a biologist, a gynecologist, an anesthesiologist, and endometriosis was assessed by MRI, pelvic ultrasound or previous surgery.

Ovarian reserve was assessed by systematic anti-Müllerian hormone (AMH) dosage and Antral Follicle Count for most patients. Each case was discussed in multidisciplinary meetings (MM) to indicate FP or not, depending on age, ovarian reserve (OR), ovarian affection of disease, and history of pelvic surgery.

After MM, 17 patients were excluded. Six for unaffected OR requiring only monitoring, 4 because of too much altered OR, 3 for absence of endometriosis ovarian involvement, 2 because of societal indication, 2 IVF proposed instead because patients wanted children at the time. Three patients underwent cryopreservation of ovarian tissue after ovariectomy. Nine patients were lost to follow-up or refused treatment. Four patients were excluded because of pathology inducing a bias in the study results (associated familial IOP, congenital single ovary, history of ovariectomy for mucinous cystadenoma).

In total, 52 patients were included in our study (Figure 1).

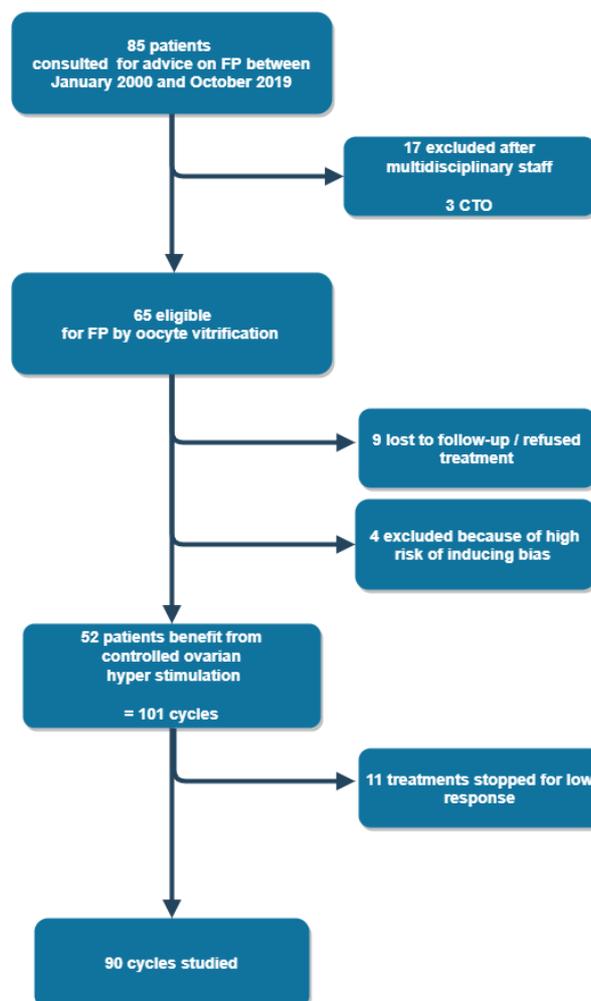


Figure 1: Flow chart

Statistical analysis

Statistical analysis was performed with SPSS software. Quantitative variables were presented as means \pm standard deviations, minimums and maximums. Qualitative variables were presented as frequencies and percentages.

Subgroup comparisons were made using Chi-2 or Fisher exact test and quantitative variables were compared by ANOVA tests after ensuring normal distribution. Bonferroni tests were performed for intergroup analyzes. Linear regression analyzes were also performed, as well as a step-by-step upward multi-variate analysis with values of $p < 0.1$ as a condition for testing and then entering the variables into the model.

A value of $p < 0.05$ was considered statistically significant.

RESULTS

Characteristics of population

Fifty-two patients were included in our study. Mean age was 31.5 ± 4.3 years [20-39]. Thirty-five patients (67%) were single at the time of preservation, 16 (31%) were in heterosexual couples, and 1 (2%) in homosexual couple. Mean level of AMH was 1.92 ± 1.8 ng/ml [0.08-8], mean AFC (carried out in only 40 patients (77%) was 10.5 ± 5.9 [4-30]. Forty-five patients (87%) had deep endometriosis and 39 of these (75%) had deep and ovarian involvement of endometriosis. Three patents (6%) had superficial endometriosis and 2 of them (4%) had also ovarian involvement. A total of 45 patients (87%) presented ovarian involvement during their life, operated or not. Only 35 patients (67%) had ovarian involvement at the time of FP. Among them, 22 (42%) had unilateral and 13 (25%) had bilateral involvement. Twenty-one patients (40%) had endometriomas of less than 4 cm and 14 (27%) had endometriomas of 4 cm or more. Finally, 25 patients (48%) had previous endometriomas surgery, 14 (27%) unilaterally and 11 (21%) bilaterally.

These data are summarized in Table 1.

General characteristics of controlled ovarian stimulations

A total of 101 COS cycles were analyzed. Twenty-three patients received only one cycle, 13 had 2 cycles, 12 had 3 cycles, and only 4 patients had 4 cycles. Antagonists protocols were mostly used, representing 96 cycles (94% of all cycles). Agonist protocols represented only 6 stimulation cycles (6% of all cycles). Starting dose of gonadotropins averaged $332.2 \text{ IU} \pm 85.7$ [150-450], and total injected gonadotropin dose per cycle was 3788.6 ± 1399 [1200-9450]. The number of stimulation days per cycle was 11.2 ± 2.2 [6-21]. In total, the number of oocytes retrieved per cycle was 7.5 ± 4.7 [0-22] and the number of mature oocytes vitrified per cycle was 5.6 ± 3.1 [0-15].

These data are summarized in Table 2.

Prediction of the number of vitrified oocytes

Prediction was made for each COS cycle after exclusion of 11 cycles with insufficient stimulation response (in these cases, we decided not to perform oocytes retrieval).

In a first analysis, the remaining 90 COS cycles were divided into 3 categories according to ovarian response and more specifically, the number of mature oocytes vitrified: 27 cycles with low response (less than 4 oocytes), 38 with intermediate response (4-7 oocytes) and 25 with satisfactory response (more than 7 oocytes).

As detailed in Table 3, AMH was highly predictive of this ranking system with mean levels of $1,06 \pm 0,7$ ng/ml, $1,97 \pm 1,59$ ng/ml and $2,81 \pm 2,04$ ng/ml for low, intermediate and satisfactory response groups respectively ($p < 0.0001$).

AFC was also a good predictor with mean values of $8,25 \pm 2,82$, $10,4 \pm 4,54$ and $13,88 \pm 6,54$ in the same three groups ($p = 0.001$). Total dose of gonadotropins injected was also strongly correlated with this classification, with decreasing dose between low (4739 ± 1749 UI/L), intermediate (3317 ± 884 UI/L) and satisfactory response groups (3265 ± 1177 UI/L), ($p < 0.001$).

On the other hand, type of protocol was not significantly correlated with this classification, as well as endometriosis phenotypes (superficial, deep or ovarian), history of ovarian surgery for endometrioma (unilateral or bilateral) and presence of endometrioma(s) at the time of stimulation.

Paradoxically, there was a tendency for more favorable results in presence of endometrioma(s) of 4 cm or more ($p = 0.088$, cf Table 3).

As detailed in Table 4, we then performed a linear regression analysis in order to predict as accurately as possible the absolute number of vitrified oocytes per cycle.

Variables significantly correlated in univariate analysis were the same as those identified in the previous category analysis : AMH ($p < 0.0001$, with Pearson coefficient (R) = $+0.404$), AFC ($p = 0.004$, $R = +0.334$), total dose of gonadotropins ($p < 0.0001$ and $R = -0.398$) and the presence of endometrioma(s) of 4 cm or more ($p = 0.018$, $R = +0.249$).

Thus, endometriosis phenotype or surgical history were still not predictive in linear regression analysis.

Significant parameters in univariate analysis were then tested in a multivariate analysis (Table 4) and only two variables were then selected as independent predictors of the number of vitrified oocytes: AMH ($p < 0.0001$, $R = +0.404$) and total dose of gonadotropins ($p = 0.001$, $R = -0.318$). These results are presented in Table 4.

Complementary analyzes

In order to elucidate the reasons for these unexpected results, we made an additional observation. Table 5 shows linear correlation tests between several parameters and each of the two independent predictive parameters of the number of vitrified oocytes. As we can see, severe phenotypes (presence of endometriomas, endometrioma ≥ 4 cm, non-superficial endometriosis, history of surgery) are associated with higher AMH levels ($p < 0.05$ and positive R coefficient) and with lower doses of gonadotropin ($p < 0.05$ and negative R coefficient). This testifies to a better response to stimulation, and therefore better ovarian reserve, which can explain our results.

Finally, we performed ROC curves to evaluate the ability of the two independent factors (AMH level and total dose of gonadotropin) to predict insufficient results during a cycle (number of vitrified oocytes ≤ 3). These curves,

detailed in Figure 3, show that predictive value of total dose of gonadotropin is substantially greater than predictive value of AMH level (areas under the respective curves 0.76 and 0.73).

Threshold values from these curves seem interesting. Total dose of gonadotropin greater than 4300 IU/L is associated with a specificity of 92% and a sensitivity of 76% to predict unsatisfactory results (≤ 3 vitrified oocytes). AMH level lower than 0.84 ng/ml is also associated with a specificity of 81% and a sensitivity of 55% to predict unsatisfactory results.

DISCUSSION

To our knowledge, this is the largest cohort study focusing exclusively on FP in endometriosis. Weak points of our study are retrospective design and small sample size, inducing a lack of power.

The use of FP is steadily expanding worldwide but remains insufficient, especially when indication is a non-oncological pathology, which may explain small patient number.

An important point is that we had to include some patients in two phenotypic groups, thus probably biasing some of our results. Too few studies are available on this subject, making it difficult to compare our results.

In our study, mean number of mature oocytes retrieved per cycle was $7.5 (\pm 4.7)$ and the number of mature oocytes vitrified per cycle was $5.6 (\pm 3.1)$. These results seem to be lower than those of Raad et al. published in 2018, which is the only other cohort study for FP in endometriosis. Mean number of oocytes retrieved and vitrified per cycle in this study was 9.5 ± 6.1 and 7.2 ± 4.9 , respectively. However, our cohort had a poorer response profile to ovarian stimulation (mean AMH = 1.92 ± 1.8 ng/ml versus 2.3 ± 1.8 ng/ml, mean AFC 10.5 ± 5.9 versus 13.0 ± 10.4) (5).

In our study, only one patient presented post-operative complications with biological inflammatory syndrome, pelvic pain and hematosalpinx at the end of stimulation. This seems consistent with literature, which finds rare cases of post-ovarian and post-puncture complications in this indication (5)(2)(6).

Main result of our study is that obtaining a small number of vitrified oocytes during COS cycle is predicted by two factors: 1) initial low AMH levels, 2) elevated total dose of gonadotropins administered (indirect sign of weak stimulation response). However, history of ovarian surgery or ovarian involvement at the time of stimulation was not significantly related to FP results. Surprisingly, presence of large endometrioma(s) was rather associated with good results, with a satisfactory number of vitrified oocytes.

This last point can be explained by recruitment bias linked to the fact that patients with this type of phenotype are proposed for FP at higher AMH levels.

This has been the subject of further analysis in our study (Table 5). Patients with recurrent endometriomas and history of endometrioma surgery are often accepted for FP, because of risk of recurrence and therefore risk of OR rapid deterioration. This sometimes leads to include patients with both severe phenotypes and high OR. On the

other hand, patients with superficial or deep pelvic involvement are not routinely addressed to FP specialists, and access FP only when their OR is low.

This recruitment bias explains why parameters associated with severe phenotype are not directly correlated with decreasing vitrified oocytes. However, multivariate analysis shows that these phenotypic parameters do not provide complementary predictive information (comparing to AMH level and gonadotropin doses). For patients with comparable AMH levels and gonadotropin doses, unfavorable endometriosis phenotype does not have a real additional impact on FP results. This has to be confirmed with better recruitment population and less bias.

One of the main issue is finding appropriate time to propose FP in these patients. Should it be performed before or after ovarian cystectomy? Our study did not find any influence of history of ovarian surgery on the outcome of FP. However, Raad et al. found an impact of ovarian cystectomy on FP outcome. In fact, number of oocytes retrieved in this study was 11.2 ± 6.5 in non-operated group versus 6.8 ± 4.4 in operated group ($p < 0.01$). Number of vitrified oocytes were 8.3 ± 5.2 vs 5.3 ± 3.7 ($p < 0.01$) (5). In addition, Harada et al. showed decreased oocytes retrieved from operated ovaries (for endometrioma cystectomy) in comparison to healthy contralateral ovary (2.2 versus 5.1, $p = 0.009$) (7). These data support doing FP before endometrial surgery. It has also been shown that presence of endometrioma can alter oocyte quality (8) and makes oocytes retrieval more difficult and source of complications. Thus, appropriate time to propose FP remains controversial.

Choice of FP technique can also be discussed. Cryopreservation method of ovarian cortex seems to report good results (99) and first birth after ovarian tissue transplantation in a 28-year-old endometriotic patient with premature ovarian failure was published by Donnez et al (9). However, this method is still considered experimental and should not be carried out as first intention.

Most patients benefit from oocyte or embryo vitrification after COS. This method was used in our study and is currently validated by learned societies. Studies on tolerance of endometriotic patients to hormonal stimulation are reassuring and there is no reported risk of recurrence or lesion progression after hormonal stimulation (10). Finally, there is no evidence of worsening pain during stimulation in these patients (36), and post-operative complications remain very rare (11), making this method ethically acceptable.

An important issue to raise is the number of mature oocytes to vitrify in order to give a significant chance of pregnancy to patients. Oocyte vitrification is not a guarantee of live birth, and success depends on number of oocytes retrieved. Several studies addressed this issue. Cobo et al. found cumulative rate of live births proportionally increasing with number of frozen mature oocytes, in women under 35 with FP for non-oncological reasons. Fifteen frozen oocytes were associated with an 85% chance of live birth. In patients over 36, cumulative live birth rate increased with number of mature oocytes vitrified with a plateau at 35.6% for a total of 11 mature oocytes (4). Live birth rate per vitrified oocyte varied with age and would be 5% for women aged 38 and over, and 7.4% for women under 30 (12).

Thus, in order to obtain a live birth rate close to 100%, it would be necessary to vitrify 15 to 20 oocytes for women under 38, and 25 to 30 oocytes in older women, making several COS necessary to achieve it. These results were

obtained from women mostly without any pathology and therefore cannot be generalized to endometriotic patients. Number of mature oocytes to obtain in patients with endometriosis remains unclear and objective in our center is 15 to 20 vitrified oocytes for each patient.

More studies are needed to assess the future of these vitrified oocytes. In our study, only two patients devitrified their oocytes for parental project. In first patient, 7 oocytes could be fertilized, 3 embryos were obtained, 2 of which transferred into uterine cavity. In second patient, 8 oocytes were fertilized out of 14: 5 embryos were obtained and only one transferred. Unfortunately, no pregnancy was obtained in these patients aged 31 and 35 respectively.

In studies reporting oocyte vitrification in endometriosis, only Garcia Velasco et al. reported in 2013 devitrification of oocytes for five patients, without details (3). No other studies report such results.

In our study, 3 patients spontaneously got pregnant, after achieving FP. First patient's pregnancy term is advanced. Second patient got pregnant twice, first pregnancy evolving to miscarriage and second one being currently progressive. Third patient, conceived spontaneously but the pregnancy was not desired and led to abortion.

Moreover, it seems important to improve the understanding of quantity and oocyte quality decline in endometriosis. Does this pathology affect ovaries locally or does it affect women with peritoneal involvement? Are there modifiable risk factors for impaired fertility in this pathology?

Interpretation of fertility law in France could make eligible for FP any endometriotic women, regardless of disease stage. Evolution of bioethical laws tending toward FP societal indications, all endometriotic patients could benefit from FP, regardless of endometriosis phenotype or surgical history.

It will be necessary to consider economic impact of FP extension to every endometriotic patients, given the frequency of this pathology and charges being entirely covered by health insurance (13).

CONCLUSION

Currently, there are many arguments for carrying out FP in patients with ovarian endometriomas, especially when bilateral, at high risk of recurrence, bulky, or before or after ovarian surgery (14).

Regarding isolated deep pelvic endometriosis, argument to propose FP would be numerous in vitro fertilization techniques, long course of infertility, at advanced age with access to ovaries during retrieval sometimes risky or impossible.

Patients with isolated deep pelvic involvement are often preserved at a late stage, when OR is frankly impaired but many studies found oocytes quality and quantity altered because of inflammatory nature of endometriosis, independently of any ovarian involvement.

In addition, our study did not find any influence of endometriosis phenotype or history of ovarian surgery on vitrified oocytes number. On the other hand, AMH levels and total dose of gonadotropins used, seem highly predictive of ovarian response in these patients, with threshold values found respectively at 0.84 ng/ml and 4300

IU/L. More than history or endometriotic phenotype, OR prevails for these patients in the decision or not to propose fertility preservation. In addition, current expansion of bioethics laws should lead to new indications for FP, allowing all women to prevent the consequences of endometriosis on their fertility.

CONFLICTS OF INTEREST

Authors declare no conflicts of interest related to this study.

| Patients (n) | 52 |
|--|---------------------|
| Mean age (années) | 31,5 ± 4,3 [20-39] |
| BMI (kg/m ²) | 22,6 ± 3,6 [18-35] |
| Active smoking | |
| <i>yes</i> | 21 (40%) |
| <i>no</i> | 31 (60%) |
| Marital status | |
| <i>Single</i> | 35 (67%) |
| <i>Heterosexual couple</i> | 16 (31%) |
| <i>Homosexual couple</i> | 1 (2%) |
| Ovarian reserve | |
| <i>AMH (ng/ml)</i> | 1,92 ± 1,8 [0,08-8] |
| <i>AFC</i> | 10,5 ± 5,9 [4-30] |
| Phenotype of endometriosis | |
| <i>Superficial</i> | 3 (6%) |
| <i>Deep</i> | 45 (87%) |
| <i>Ovarian</i> | 45 (87%) |
| <i>Mixed (Ovarian & deep)</i> | 39 (75%) |
| <i>Adenomyosis</i> | 11 (21%) |
| Endometrioma(s) at the time of stimulation | 35 (67%) |
| <i>62,9% Unilateral</i> | 22 (42%) |
| <i>37,1% Bilateral</i> | 13 (25%) |
| <i>60% < 4 cm</i> | 21 (40%) |
| <i>40% ≥ 4cm</i> | 14 (27%) |
| History of ovarian surgery | 25 (48%) |
| <i>56% Unilateral surgery</i> | 14 (27%) |
| <i>44% Bilateral surgery</i> | 11 (21%) |

Table 1: Characteristics of the population

| Number of cycles (n) | 101 |
|--|---------------------------|
| Protocole
<i>Agonist</i>
<i>Antagonist</i> | 6 (6%)
95 (94%) |
| Starting dose of gonadotropins (UI/L) | 332,2 ± 85,7 [150-450] |
| Total dose of gonadotropins (UI/L) | 3788,6 ± 1399 [1200-9450] |
| Number of days of stimulation | 11,2 ± 2,2 [6-21] |
| Number of oocytes retrieved | 7,5 ± 4,7 [0-22] |
| Number of oocytes vitrified | 5,6 ± 3,1 [0-15] |

Table 2: General characteristics of COS cycles.

| | Low response
(< 4 oocytes)
(n = 27) | Intermediate
response
(4 to 7 oocytes)
(n = 38) | Satisfactory
response
(≥ 8 oocytes)
(n = 25) | P |
|---|--|--|---|-------------------|
| General characteristics | | | | |
| Age (years) | 32,7 \pm 4,0 | 31,3 \pm 4,4 | 30,6 \pm 4,7 | 0,201 |
| Active smoking | 9 (33%) | 13 (34%) | 11 (44%) | 0,668 |
| BMI (kg/m ²) | 22,7 \pm 3,5 | 22,1 \pm 2,3 | 22,6 \pm 3,7 | 0,626 |
| AMH (ng/ml) | 1,06 \pm 0,7 | 1,97 \pm 1,59 | 2,81 \pm 2,04 | <u><0,001</u> |
| AFC | 8,25 \pm 2,82 | 10,4 \pm 4,54 | 13,88 \pm 6,54 | <u>0,001</u> |
| Starting dose of gonadotropins (UI/L) | 350 \pm 81 | 312 \pm 82 | 307 \pm 86 | 0,111 |
| Total dose of gonadotropins (UI/L) | 4739 \pm 1749 | 3317 \pm 884 | 3265 \pm 1177 | <u>< 0,001</u> |
| Protocole | | | | |
| Agonist | 2 (7%) | 1 (3%) | 3 (12%) | 0,339 |
| Antagonist | 25 (93%) | 37 (97%) | 22 (88%) | 0,339 |
| Phenotype of endometriosis | | | | |
| Superficial | 0 (0%) | 4 (11%) | 2 (8%) | 0,233 |
| Deep | 21 (78%) | 34 (90%) | 20 (80%) | 0,400 |
| Ovarian | 23 (85%) | 32 (84%) | 23 (92%) | 0,649 |
| Endometrioma(s) at the time of stimulation | | | | |
| No | 10 (37%) | 14 (37%) | 5 (20%) | 0,306 |
| Unilateral | 11 (41%) | 14 (37%) | 9 (36%) | 0,928 |
| Bilateral | 6 (22%) | 10 (26%) | 11 (44%) | 0,187 |
| ≥ 4 cm | 4 (15%) | 8 (21%) | 10 (40%) | <u>0,088</u> |
| History of ovarian surgery | | | | |
| No | 17 (63%) | 17 (45%) | 10 (40%) | 0,383 |
| Unilateral | 6 (22%) | 12 (32%) | 10 (40%) | 0,203 |
| Bilateral | 4 (15%) | 9 (24%) | 5 (20%) | 0,678 |

Table 3: Univariate correlation analyzes (ANOVA) with result of COS cycles divided into 3 categories (low, intermediate, satisfactory response) for different parameters considered

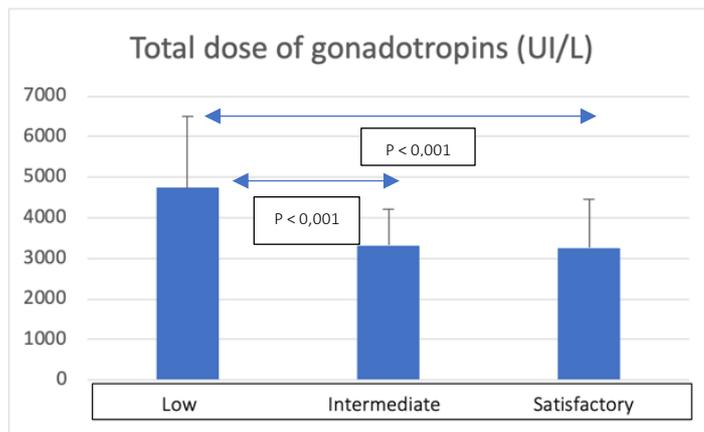
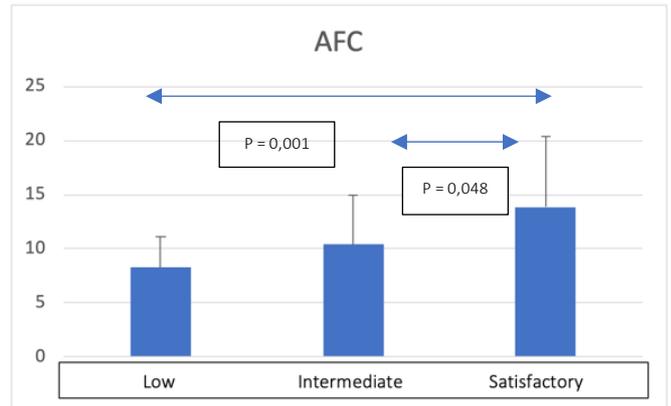
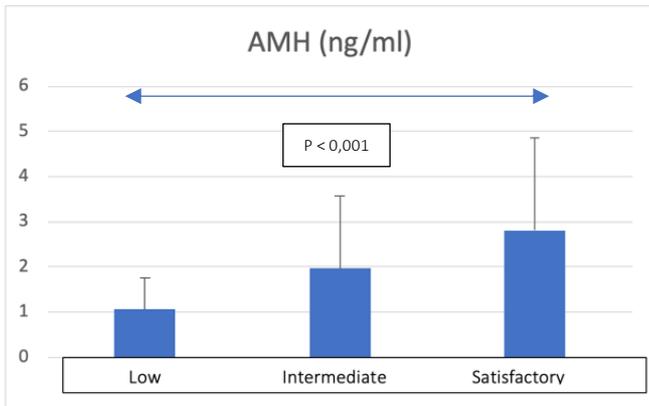


Figure 2 : Mean values (and standard deviation) of initial AMH level, AFC and total dose of gonadotropins in low, intermediate or satisfactory response groups.

| | Univariate regression analysis | | Multivariate regression analysis | |
|---|--------------------------------|---------|----------------------------------|--------|
| | p | R | p | R |
| General characteristics | | | | |
| Age (years) | 0,096 | -0,177 | | |
| Active smoking | 0,323 | +0,105 | | |
| BMI (kg/m ²) | 0,567 | -0,061 | | |
| AMH (ng/ml) | <0,0001 | + 0,404 | <0,0001 | +0,404 |
| AFC | 0,004 | +0,334 | | |
| Starting dose of gonadotropins (UI/L) | 0,076 | -0,188 | | |
| Total dose of gonadotropins (UI/L) | <0,0001 | -0,398 | 0,001 | -0,318 |
| Protocole (Agonist/Antagonist) | 0,916 | +0,01 | | |
| Phenotype of endometriosis | | | | |
| Superficial | 0,151 | +0,153 | | |
| Deep | 0,723 | +0,038 | | |
| Ovarian | 0,600 | +0,056 | | |
| Endometrioma(s) at the time of stimulation | | | | |
| Presence | 0,877 | -0,017 | | |
| Bilateral | 0,698 | +0,041 | | |
| ≥ 4cm | 0,018 | +0,249 | | |
| History of ovarian surgery | | | | |
| No | 0,221 | +0,113 | | |
| Bilateral | 0,928 | -0,10 | | |

Table 4: Results of univariate and multivariate linear regression analyzes to predict the number of vitrified oocytes per cycle.

| | AMH prediction | | Gonadotropins total dose prediction | |
|---|-------------------|---------|-------------------------------------|---------|
| | p | R | p | R |
| General characteristics | | | | |
| Age (years) | 0,091 | -0,179 | 0,452 | +0,080 |
| Active smoking | 0,111 | +0,169 | 0,839 | -0,022 |
| BMI (kg/m ²) | 0,317 | -0,107 | 0,042 | +0,215 |
| AFC | <0,0001 | +0,454 | 0,004 | -0,340 |
| Total dose of gonadotropins (UI/L) | 0,019 | -0,246 | <0,0001 | 0,652 |
| Protocole | 0,956 | -0,006 | 0,174 | -0,144 |
| Phenotype of endometriosis | | | | |
| Superficial | <0,0001 | +0,445 | 0,646 | -0,049 |
| Deep | 0,147 | +0,154 | 0,577 | -0,060 |
| Ovarian | 0,205 | +0,0135 | 0,072 | -0,0191 |
| Endometrioma(s) during stimulation | | | | |
| Présence | 0,013 | +0,261 | 0,005 | -0,294 |
| Bilateral | 0,802 | -0,027 | 0,692 | -0,042 |
| ≥ 4cm | 0,057 | +0,201 | 0,026 | -0,234 |
| History of ovarian surgery | | | | |
| Presence | 0,011 | +0,267 | 0,039 | -0,218 |
| Bilateral | 0,607 | +0,055 | 0,770 | -0,031 |

Table 5 : Parameters associated with AMH and gonadotropin variations in our population.

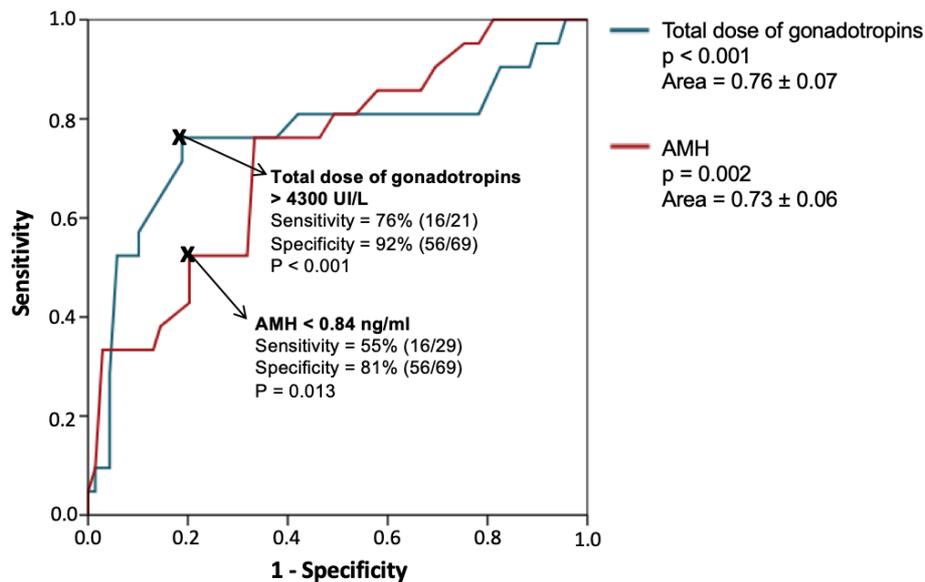


Figure 3: ROC curves evaluating the capacities of AMH and total gonadotropin dose values to predict unsatisfactory FP cycle results (vitrified oocytes ≤ 3).

REFERENCES

- Lantsberg D, Fernando S, Cohen Y, Rombauts L. The role of fertility preservation in women with endometriosis: a systematic review. *J Minim Invasive Gynecol* [Internet]. 2019 Sep [cited 2019 Nov 1]; Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1553465019312075>
- 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.e1-293.e3.
- García-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.
- 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):755-764.e8.
- Raad J, Sonigo C, Tran C, Sifer C, Durnerin IC, Grynberg M. Oocyte vitrification for preserving fertility in patients with endometriosis: first observational cohort study... and many unresolved questions. Letter to the Editor. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018 Jan;220:140-1.
- Benaglia L, Somigliana E, Iemmello R, Colpi E, Nicolosi AE, Ragni G. Endometrioma and oocyte retrieval-induced pelvic abscess: a clinical concern or an exceptional complication? *Fertil Steril*. 2008 May;89(5):1263-6.
- 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.
- Sanchez AM, 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 1;20(2):217-30.
- Donnez J, Squifflet J, Dolmans M, Martinezmadrid B, Jadoul P, Vanlangendonck A. Orthotopic transplantation of fresh ovarian cortex: a report of two cases. *Fertil Steril*. 2005 Oct;84(4):1018.e1-1018.e3.
- 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 1;26(9):2368-72.
- 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;105(4):978-987.e4.
- Streuli I, Benard J, Hugon-Rodin J, Chapron C, Santulli P, Pluchino N. Shedding light on the fertility preservation debate in women with endometriosis: a swot analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018 Oct;229:172-8.
- Grynberg M, Benard J. Préservation de la fertilité et endométriome : quand le médical côtoie le sociétal. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. 2015 Dec;43(12):759-60.
- Decanter C, d'Argent EM, Boujenah J, Poncelet C, Chauffour C, Collinet P, et al. Endométriome et préservation de la fertilité, RPC Endométriome, CNGOF-HAS. *Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie*. 2018 Mar;46(3):368-72.

SERMENT D'HIPPOCRATE

« Au moment d'être admis à exercer la Médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.

Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque. »