

Prise en charge de l'infertilité en cas d'endométriose

Chadi YAZBECK, MD, PhD

Institut Médical Reprogynes

134 avenue Victor Hugo 75116 Paris

contact@dryazbeck.fr

Enjeux de la prise en charge thérapeutique de l'endométriose

- Les patientes atteintes d'endométriose sont confrontées fréquemment à deux problèmes majeurs:
 - La douleur
 - **L'infertilité**
 - La douleur et l'infertilité
- Nous ne pouvons pas généraliser les conduites thérapeutiques à toutes les patientes de la même manière

Endométriose et infertilité: quels mécanismes?

Altération fonctionnelle du péritoine:

Augmentation de la concentration de macrophages, de prostaglandines, d'interleukine-1, de TNF et de protéase

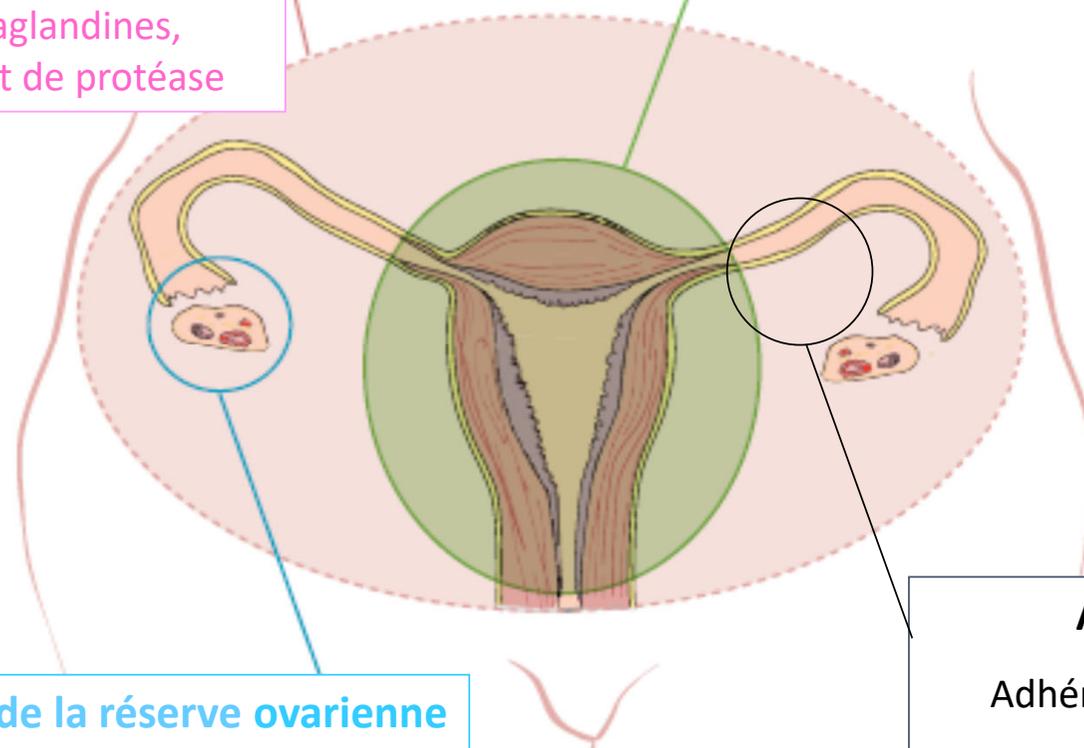
Trouble de l'implantation

HOXA10

Altération de la réserve ovarienne
Kystectomies

Atteinte tubaire:

Adhérences tubo-ovariennes
Nodule tubaire



Traitement de l'infertilité associée à l'endométriose

1. **Les thérapies hormonales (médicales)** sont-elles efficaces pour le traitement de l'infertilité associée à l'endométriose ?
2. Chez les femmes atteintes d'endométriose, **la chirurgie** est-elle efficace pour augmenter les chances de grossesse naturelle ?
3. **L'Assistance Médicale à la Procréation** est-elle efficace pour l'infertilité associée à l'endométriose ?
4. **Les thérapies médicales** sont-elles efficaces **avant l'AMP** pour l'infertilité associée à l'endométriose ?
5. **Les traitements chirurgicaux** sont-ils efficaces **avant l'AMP** pour l'infertilité associée à l'endométriose ?

Q1- Les thérapies hormonales/médicales sont-elles efficaces pour le traitement de l'infertilité associée à l'endométriose ?

Cette question a fait l'objet d'une évaluation approfondie dans une revue Cochrane ([Hughes et coll., 2007](#)). Ils ont conclu qu'il n'y avait aucune preuve de bénéfice sur les issues de la grossesse, bien que les données sur les naissances vivantes ne soient pas disponibles.

OR= 0,97 (IC à 95 %: 0,68 à 1,37) pour la grossesse dans tous les essais, pour toutes les femmes randomisés
OR= 1,02 (IC à 95%: 0,69 à 1,50) pour les femmes clairement identifiées comme hypofertiles

La suppression de la fonction ovarienne (par danazol, agonistes de la GnRH, progestatifs, OP) pour améliorer la fertilité chez les femmes atteintes d'endométriose n'est pas efficace et ne doit pas être proposé pour cette seule indication (recommandation forte).

In infertile women with endometriosis, clinicians should not prescribe ovarian suppression treatment to improve fertility.

⊕⊕○○

Q2- Chez les femmes atteintes d'endométriose, la chirurgie est-elle efficace pour augmenter les chances de grossesse naturelle ?

- Cette question a été couverte dans une récente revue Cochrane ([Bafort, et al., 2020](#)).
 - Niveau de preuve modéré
 - 3 Essais Randomisés principalement sur l'endométriose péritonéale
 - Conclusion: la laparoscopie opératoire augmente les taux de grossesse évolutives par rapport à la laparoscopie diagnostique seule (OR 1,89 ; IC à 95 % 1,25 à 2,86).
- Une conclusion similaire a été formulée à partir d'une méta-analyse récente montrant que le taux de grossesse a été significativement augmenté après une laparoscopie opératoire par rapport au placebo (OR 1,63 ; IC à 95 % 1,13 à 2,35) ([Hodgson et coll., 2020](#)).
- Jin et coll. ont rapporté que le taux de naissances vivantes était significativement augmenté après une chirurgie laparoscopique ([RR] 1,52; IC à 95 % 1,26 à 1,84, 4 études; 741 patients) ([Jin et Ruiz Beguerie, 2014](#)).

Q.2 Chez les femmes atteintes d'endométriose, la chirurgie est-elle efficace pour augmenter les chances de grossesse naturelle ?

- **ATTEINTE PERITONEALE** : La laparoscopie opératoire pourrait être proposée comme option de traitement pour l'infertilité associée à une endométriose de stade I / II, car elle améliore le taux de grossesse évolutive. (Extrapolation de [Bafort et al, 2020](#))

•

•

Operative laparoscopy could be offered as a treatment option for endometriosis-associated infertility in rASRM stage I/II endometriosis as it improves the rate of ongoing pregnancy.

⊕⊕○○

Q.2 Chez les femmes atteintes d'endométriose, la chirurgie est-elle efficace pour augmenter les chances de grossesse naturelle ?

ATTEINTE OVARIENNE :

Dans une revue de 8 essais cliniques, le taux de grossesse après chirurgie de l'endométriose de 43,8 % (IC de 95 % de 22,5 à 66,4) n'était pas significativement différent des autres traitements, tels que la chirurgie combinée avec AMP, AMP uniquement ou aspiration ± sclérothérapie + AMP ([Alborzi, et al., 2019](#)).

Clinicians may consider operative laparoscopy for the treatment of endometrioma-associated infertility as it may increase their chance of natural pregnancy, although no data from comparative studies exist.

⊕○○○

Q.2 Chez les femmes atteintes d'endométriose, la chirurgie est-elle efficace pour augmenter les chances de grossesse naturelle ?

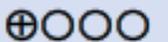
ATTEINTE PROFONDE :

Malheureusement, dans la plupart des études, le nombre de patientes souhaitant concevoir avant ou après la chirurgie n'est pas clair,

la distinction entre désir actif ou passif de grossesse, souhait d'enfant, souhait d'enfant complété ou non n'est pas fait

de même le délai moyen de conception après une intervention chirurgicale et la nature et le résultat de la procréation spontanée/assistée des grossesses ne sont souvent pas rapportées ([Meuleman et coll., 2011](#)).

Although no compelling evidence exists that operative laparoscopy for DE improves fertility, operative laparoscopy may represent a treatment option in symptomatic patients wishing to conceive.



Q.3 Quels patients ont besoin d'un traitement par Assistance Médicale à la Procréation après la chirurgie ?

Les femmes devraient être informées de leurs chances de tomber enceintes après la chirurgie.

Pour identifier les patientes qui peuvent bénéficier d'une AMP après la chirurgie, l'indice de fertilité de l'endométriose (EFI) devrait être utilisé tel qu'il est validé et reproductible.

Les résultats d'autres analyses sur la fertilité tels que l'analyse du sperme du partenaire doivent être pris en compte.

Adamson et al, 2010
Tomassetti et al, 2020
Ferrier et al, 2020



ENDOMETRIOSIS FERTILITY INDEX (EFI) SURGERY FORM

LEAST FUNCTION (LF) SCORE AT CONCLUSION OF SURGERY

Score	Description		Left	Right
4	= Normal	Fallopian Tube	<input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/>
3	= Mild Dysfunction	Fimbriae	<input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/>
2	= Moderate Dysfunction	Ovary	<input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 30px; height: 20px;" 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 style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/>	+	<input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/>	=	<input style="width: 40px; height: 20px; 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 style="width: 60px; height: 25px;" type="text"/>	+	<input style="width: 60px; height: 25px;" type="text"/>	=	<input style="width: 100px; height: 25px;" type="text"/>
		Historical		Surgical
				EFI Score

Q3- L'Assistance Médicale à la Procréation est-elle efficace pour l'infertilité associée à l'endométriose ?

INSEMINATIONS (IIU)

- Chez les femmes atteintes d'endométriose **AFS/ASRM de stade I/II**, l'IIU avec stimulation ovarienne peut être efficace
- dans l'augmentation du taux de naissance vivante, par rapport à la prise en charge expectative (recommandation faible).
- Les cliniciens peuvent envisager d'effectuer une IIU avec stimulation ovarienne **dans les 6 mois après le traitement chirurgical**, car les taux de grossesse sont similaires à ceux atteints dans les infertilités inexplicables (Werbrouck, et al., 2006).
- Chez les patientes atteintes **d'endométriose modérée à sévère**, le bénéfice de la stimulation ovarienne avec IIU n'est pas clair car seules des données rétrospectives peu probantes sont disponibles (recommandation faible).

Q3- L'Assistance Médicale à la Procréation est-elle efficace pour l'infertilité associée à l'endométriose ?

FIV

- Aucun essai randomisé évaluant l'efficacité de l'AMP par rapport à l'absence d'intervention chez les femmes atteintes d'endométriose.
- Dans une une méta-analyse de 2013, Harb et al ont inclus 27 études observationnelles (8984 femmes) et ont rapporté:

Chez les femmes atteintes d'endométriose **ASRM de stade I/II** par rapport aux femmes sans endométriose (Harb et coll., 2013).

1. des taux de fécondation significativement plus faibles ([RR] 0,93; IC à 95% 0,87 à 0,99; 7 études; 2044 patients)
2. sans réduction significative des taux d'implantation,
3. sans réduction significative de grossesse clinique ou de naissances vivantes

Chez les femmes atteintes **d'endométriose de stade III/IV**, on a observé

1. une réduction du taux d'implantation (RR 0,79 ; IC à 95 % 0,67 à 0,93 ; 8 études ; 923 patientes)
2. Une réduction du taux de grossesse clinique (RR 0,79 ; IC à 95 % 0,69 à 0,91 ; 14 études ; 521 patientes)
3. et une tendance à la réduction des taux de naissances vivantes (RR 0,86 ; IC à 95 % 0,68 à 1,08 ; 9 études ; 312 patientes).

Q3- L'Assistance Médicale à la Procréation est-elle efficace pour l'infertilité associée à l'endométriose ?

- **Endométrioses**

- L'impact de l'endométriose sur les résultats de l'AMP a été résumé dans une revue récente ([Alshehre, et al., 2020](#)).
- Nombre d'ovocytes (DM -2,25; IC à 95 % 3,43 à - 1,06)
- Nombre d'ovocytes MII prélevés (DM -4,64; IC à 95 % 5,65 à -3,63)
- étaient significativement plus faibles chez les femmes atteintes d'endométriose par rapport aux témoins (femmes sans endométriose)

ART can be performed for infertility associated with endometriosis, especially if tubal function is compromised, if there is male factor infertility, in case of low EFI and/or if other treatments have failed.

⊕⊕○○

Q3- L'Assistance Médicale à la Procréation est-elle efficace pour l'infertilité associée à l'endométriose ?

- **Quels protocoles?**

Kolanska et coll. ont effectué une analyse rétrospective de 284 cycles de FIV et ont rapporté que les femmes atteintes d'endométriose ont des taux de grossesse et de naissances vivantes plus élevés **après un transfert d'embryons frais**, mais pas après un cycle congelé lorsque de protocoles longs agonistes GnRH ont été comparés aux protocoles antagonistes de la GnRH (Kolanska, et al., 2017).

- Les **taux cumulatifs de naissances vivantes** par cycle n'étaient pas différents entre les deux groupes.

A specific protocol for ART in women with endometriosis cannot be recommended. Both antagonist and agonist protocols can be offered based on patients' and physicians' preferences as no difference in pregnancy or live birth rate has been demonstrated.

⊕○○○

Q4- Les thérapies médicales sont-elles efficaces avant l'AMP pour l'infertilité associée à l'endométriose ?

Quels pré-traitements?

- Agonistes GnRH La version mise à jour de la revue Cochrane de [Georgiou, et al., 2019](#), 8 essais randomisés inclus, avec un total de 640 participants, ont conclu que l'effet de **l'agoniste de la GnRH** avant le traitement (pendant au moins 3 mois) était très incertain, à la fois sur le taux de naissances vivantes comme critère de jugement principal, ainsi que sur les critères de jugement secondaires (taux de grossesse clinique, taux de grossesses multiples, taux de fausses couches, nombre moyen d'ovocytes et nombre moyen d'embryons).
- Agoniste GnRH : long 3mois versus court 1 mois : IDEM ([Tomassetti et al,2021](#))

The administration of GnRH agonist prior to ART treatment to improve live birth rate in infertile women with endometriosis is not recommended, as the benefit is uncertain.

⊕○○○

There is insufficient evidence to recommend prolonged administration of the COC/progestogens as a pre-treatment to ART to increase live birth rates.

⊕○○○

Q5- Les traitements chirurgicaux sont-ils efficaces en complément avant l'AMP pour l'infertilité associée à l'endométriose?

- **Chirurgie avant AMP chez les femmes atteintes d'endométriose péritonéale ?**

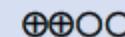
- Taux plus élevés d'implantation, de grossesse et de naissances vivantes (OR 1,47; IC à 95% 1,01 à 2,13). Délai plus court jusqu'à la première grossesse.

([Opoien, et al., 2011](#)).

- Aucune différence dans le taux de naissances vivantes (OR 0,88; IC à 95 % 0,76 à 1,02, 4 études, 3492 patientes), mais ont rapporté un taux de grossesse clinique plus faible (OR 0,69 ; IC à 95 % 0,50 à 0,96 ; 9 études; 4888 patientes) et un nombre moyen inférieur d'ovocytes prélevés par cycle chez les femmes ayant un traitement chirurgical d'endométriose stade I/II

([Hamdan, et coll., 2015b](#)).

Clinicians are not recommended to routinely perform surgery prior to ART to improve live birth rates in women with stage I/II endometriosis, as the potential benefits are unclear.



Q5- Les traitements chirurgicaux sont-ils efficaces avant l'AMP pour l'infertilité associée à l'endométriose?

- **Chirurgie avant AMP chez les femmes atteintes d'endométriose ovarienne ?**
- L'effet de différentes techniques chirurgicales n'a été évalué que dans de petites études sans
- montrer un avantage évident pour une approche spécifique. (Hamdan et coll., 2015).
- La **kystectomie** a l'avantage de réduire le risque de récurrence mais aussi la réserve ovarienne !! .
- Une méta-analyse évaluant l'effet de la **sclérothérapie** a montré un nombre plus élevé d'ovocytes prélevés par rapport à la kystectomie laparoscopique, avec des taux de grossesse clinique similaires (Cohen, et al., 2017).
- Une étude rétrospective récente a comparé les résultats chez 37 femmes ayant subi une sclérothérapie à l'éthanol pour l'endométriose avant AMP avec ceux de 37 femmes subissant une AMP seule. La **sclérothérapie** à l'éthanol augmentait les chances de naissance vivante (OR 2,68; IC à 95 % 1,13 à 6,36) (Miquel, et coll., 2020).

Clinicians are not recommended to routinely perform surgery for ovarian endometrioma prior to ART to improve live birth rates, as the current evidence shows no benefit and surgery is likely to have a negative impact on ovarian reserve.

⊕⊕○○

Surgery for endometrioma prior to ART can be considered to improve endometriosis-associated pain or accessibility of follicles.

GPP

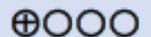
Q5- Les traitements chirurgicaux sont-ils efficaces avant l'AMP pour l'infertilité associée à l'endométriose?

Chirurgie avant AMP chez les femmes atteintes d'endométriose profonde ?

- Le traitement chirurgical de l'endométriose profonde est principalement **effectué en raison de la douleur plutôt que l'infertilité**, d'où l'absence d'études randomisées portant sur l'effet direct de la chirurgie sur les résultats en AMP.
- Des preuves indirectes montrent que les femmes traitées chirurgicalement au stade III/IV d'endométriose avaient :
 - un taux de naissance vivante plus faible (OR 0,78; IC à 95% 0,65 à 0,95; 3 études; 2550 patients),
 - plus faible taux de grossesse clinique (OR 0,53 ; IC à 95 % 0,33 à 0,84 ; 6 études ; 3470 patientes)
 - et un nombre d'ovocytes prélevés par cycle plus faible (différence moyenne 22,46 ; IC à 95 % 23,42 à 21,51 ; 8 études; 3797 cycles)

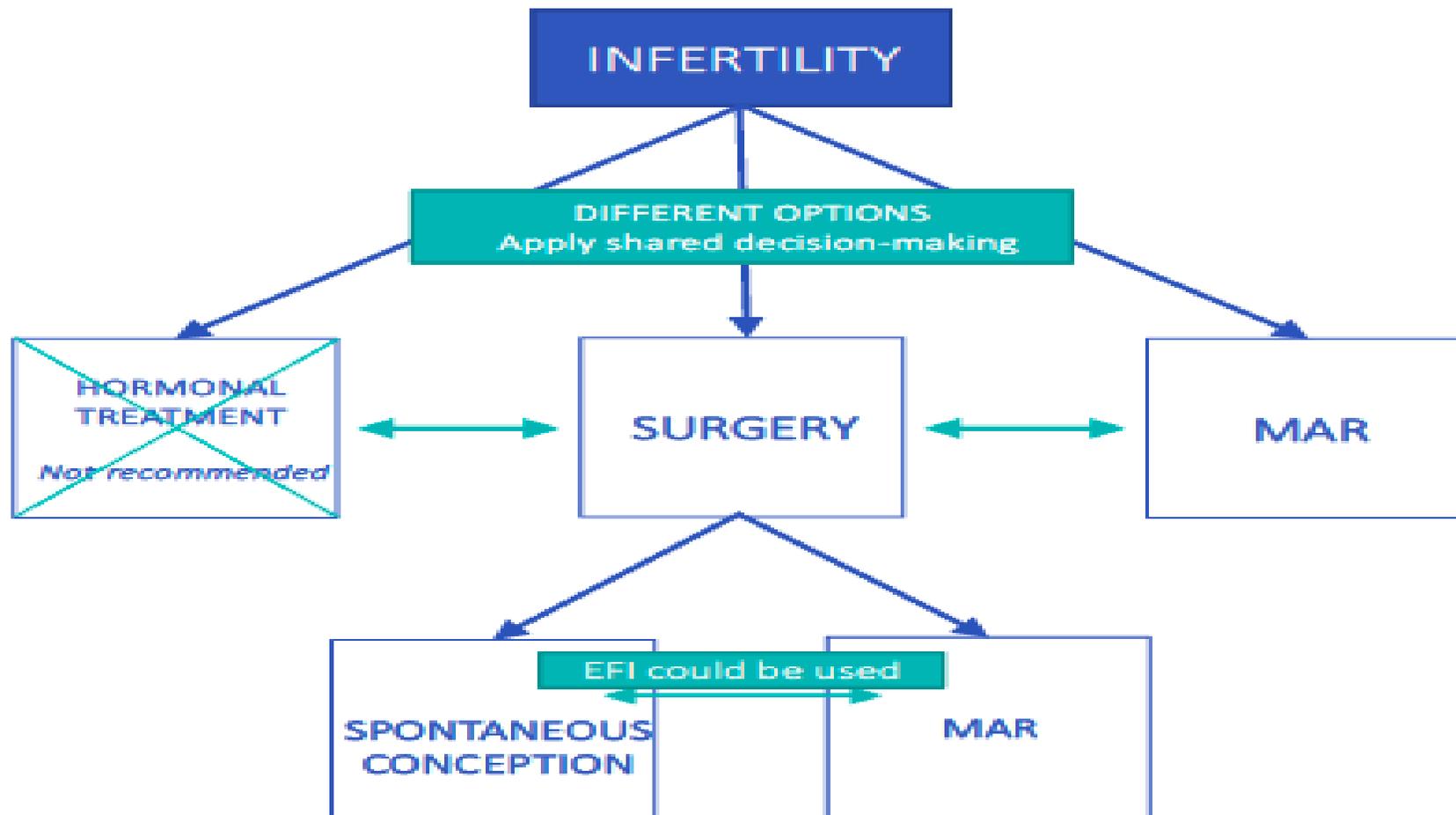
par rapport aux femmes sans endométriose ([Hamdan, et al., 2015](#)).

The decision to offer surgical excision of deep endometriosis lesions prior to ART should be guided mainly by pain symptoms and patient preference as its effectiveness on reproductive outcome is uncertain due to lack of randomized studies.





TREATMENTS FOR ENDOMETRIOSIS

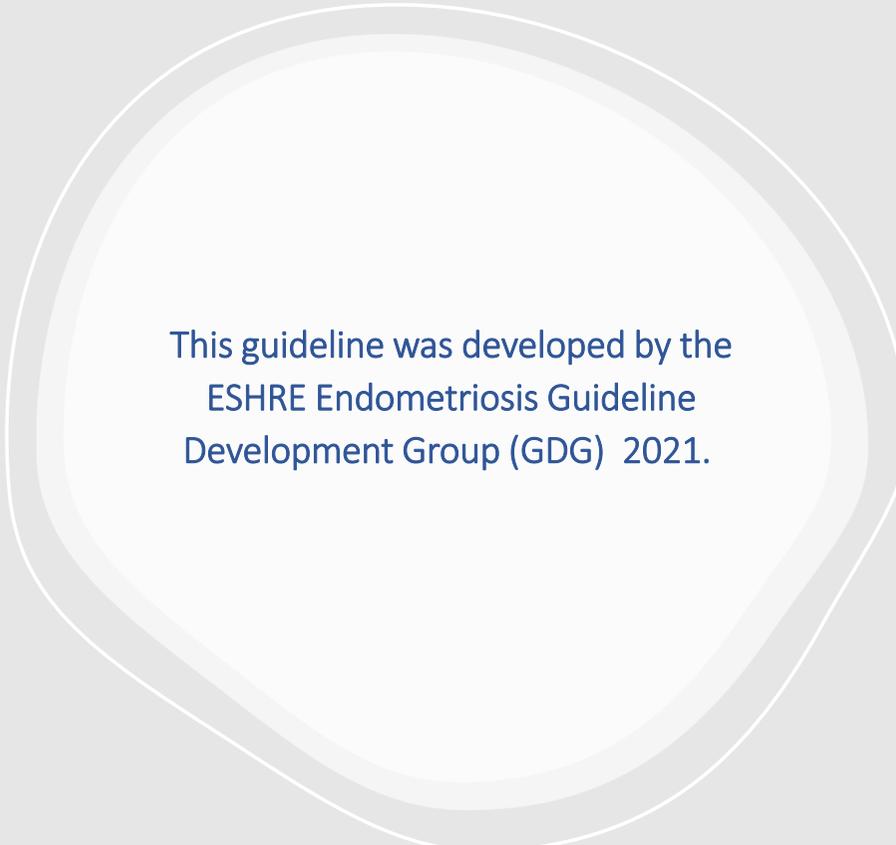


Treatment of endometriosis-associated infertility

Carla Tomassetti	Leuven University Fertility Center (LUFC), University Hospitals Leuven, Leuven, Belgium
Angelos Daniilidis	Hippokratio general hospital, Aristotle University of Thessaloniki school of medicine, Thessaloniki, Greece
Astrid Cantineau	University Medical Center Groningen, Groningen, The Netherlands
Charles Muteshi	University of Oxford, Oxford, UK
George Pados	Aristotle University of Thessaloniki, 1st Dept. OB-GYN, "Papageorgiou" General Hospital, Thessaloniki, Greece
Michelle Nisolle	University of Liege/CHR Citadelle, Liege, Belgium
Arno van Peperstraten	Ziekenhuis Rivierenland, Tiel, The Netherlands
Bianca De Bie	Endometriose Stichting, The Netherlands

Medically assisted reproduction

Nicolas Vulliamoz	Reproductive Medicine Unit, Department Woman Mother Child, Lausanne University Hospital, Lausanne, Switzerland
Tarek Gelbaya	University Hospitals of Leicester, Leicester, UK
Munawar Hussain	Southend University Hospital, UK
Baris Ata	Koc University School of Medicine, Turkey
Chadi Yazbeck	Cherest fertility center, Foch hospital, France
Sujata lalit Kumar	Karolinska University Hospital, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden
Carla Tomassetti	Leuven University Fertility Center (LUFC), University Hospitals Leuven, Leuven, Belgium
Alexandra Bianco-Anil	EndoFrance, France
Josepha Goetz-Collinet	



This guideline was developed by the
ESHRE Endometriosis Guideline
Development Group (GDG) 2021.

