

Endométriose

Préservation de la fertilité en cas d'endométriose

RÉSUMÉ : L'endométriose est une pathologie fréquente et bénigne, pouvant être responsable d'infertilité. La préservation de la fertilité (PF) peut être proposée aux femmes concernées, notamment grâce à la technique de vitrification ovocytaire. La quantité d'ovocytes vitrifiés dépend principalement de l'âge de la patiente et des antécédents de chirurgie d'endométriose. Les données sur les chances de naissance après réutilisation des ovocytes sont peu nombreuses à ce jour mais il est admis que le nombre d'ovocytes cryoconservés est étroitement lié aux chances de grossesse. Ainsi, plusieurs stimulations ovariennes peuvent être proposées pour augmenter le nombre d'ovocytes conservés. La décision de proposer la PF dépend de nombreux facteurs, notamment l'âge de la patiente, la sévérité de l'endométriose, les antécédents de chirurgie et le désir de grossesse. Il est recommandé de discuter de cette option notamment en cas d'atteinte ovarienne de l'endométriose et surtout avant une chirurgie.



S. KOUTCHINSKY^{1,2}, M. BOURDON^{1,2,3}

¹ Université Paris-Cité, Faculté de Médecine, PARIS.

² Service de chirurgie et cancérologie gynécologiques, Médecine de la reproduction, Hôpital Universitaire Paris Centre (HUPC), hôpital Cochin (AP-HP), PARIS.

³ Département Développement, Reproduction et Cancer, Inserm U1016, Institut Cochin, PARIS.

L'endométriose est une maladie œstrogène-dépendante caractérisée par la présence ectopique de tissu endométrial (épithélium et/ou stroma). C'est une maladie hétérogène pouvant se présenter selon différents phénotypes :

- endométriose superficielle (SUP) correspondant à des implants péritonéaux superficiels ;
- endométriome ovarien (OMA) correspondant à des kystes ovariens d'endométriose ;
- endométriose pelvienne profonde (DIE) correspondant à des lésions s'infiltrant en profondeur à plus de 5 mm sous le péritoine ou envahissant la musculature d'organes pelviens. Elle peut également être associée à de l'adénomyose, qui correspond à une invasion du myomètre par les glandes et le stroma endométrial [1].

Cliniquement, elle se caractérise par la présence de dysménorrhée, douleurs pelviennes chroniques, dyspareunies, signes digestifs et/ou urinaires et/ou une infertilité. Bien que l'endométriose ne soit pas synonyme d'infertilité, la proportion de

patientes souffrant d'une endométriose et d'une infertilité est estimée entre 30 et 50 %. Parmi les patientes infertiles, 20 à 50 % ont une endométriose [2]. Par ailleurs il semble que le taux de fécondité par cycle pour un couple fertile est diminué en présence d'endométriose [3, 4].

Plusieurs mécanismes physiopathologiques ont été évoqués pour expliquer l'infertilité, notamment :

- une inflammation du liquide péritonéal pouvant impacter négativement la fécondation de l'ovocyte au niveau de l'ampoule tubaire ;
- une altération de la réceptivité endométriale secondaire à des modifications de l'endomètre eutopique ;
- une altération de la qualité et de la quantité ovocytaire secondaire à la maladie *per se* ou secondaire à une chirurgie d'exérèse de lésion ovarienne.

Devant le risque d'infertilité plus important et le risque d'altération de la réserve ovarienne en cas de chirurgie de l'endométriose, la préservation de la fertilité (PF) peut être particulièrement pertinente

Endométriose

pour les femmes atteintes d'endométriose [5, 6]. Les améliorations récentes des méthodes de congélation, notamment la vitrification ovocytaire, ont favorisé le développement de la cryoconservation des gamètes [7]. La vitrification des ovocytes a été largement utilisée au cours de la dernière décennie, dans les maladies bénignes et malignes [8, 9], et est actuellement considérée comme une option efficace pour la PF.

Techniques de préservation de la fertilité

Il existe plusieurs techniques de PF : congélation ovocytaire ou embryonnaire après stimulation ovarienne ou après maturation *in vitro* et congélation de tissu ovarien en vue d'une greffe ultérieure.

1. Cortex ovarien et MIV

Il existe très peu de données sur la PF avec cryoconservation de cortex ovarien dans le contexte d'endométriose. Dans la littérature, on retrouve uniquement des séries de cas portant sur la cryoconservation de cortex ovarien avec réimplantation orthotopique hétéro-latérale [10-12] décrivant l'obtention d'une naissance. Cette technique ne semble pas optimale dans le contexte d'endométriose.

Concernant la maturation *in vitro* (MIV), elle est indiquée en oncofertilité car elle permet la PF chez les patientes présentant une contre-indication à la stimulation ovarienne ou lorsque le traitement gonadotoxique doit être initié rapidement. Elle n'a pas sa place en cas de PF pour endométriose.

2. Cryopréservation ovocytaire (ou embryonnaire) après stimulation ovarienne

La cryopréservation ovocytaire après stimulation ovarienne est la technique utilisée en pratique courante dans le cadre de l'endométriose. L'objectif est de

faire mûrir plusieurs follicules antraux (3-5 mm de diamètre) vers le stade pré-ovulatoire (16-20 mm de diamètre) après l'apport exogène de gonadotrophines. Le blocage de l'ovulation permet de prévenir une ovulation prématurée. Après la stimulation multifolliculaire, le déclenchement de l'ovulation a pour objectif d'initier la reprise de la méiose ovocytaire. Le prélèvement ovocytaire est réalisé par ponction transvaginale écho-guidée, sous anesthésie locale ou générale, 36 h après le déclenchement de l'ovulation (donc avant la rupture folliculaire). Les ovocytes recueillis, mûris *in vivo* via l'apport d'hormone de stimulation folliculaire (FSH) exogène, pourront être immédiatement congelés par vitrification.

>>> Résultats de la cryopréservation ovocytaire dans l'endométriose

– Selon l'âge : peu d'études ont été publiées sur le sujet. La plus large porte sur 485 femmes atteintes d'endométriose [13]. Les auteurs ont trouvé un impact important de l'âge à la vitrification sur les chances de grossesse après réutilisation : les chances de naissance étaient significativement plus faibles après 35 ans. La probabilité de naissance vivante en utilisant 20 ovocytes chez des patientes de moins de 35 ans était de 95 % contre 80 % chez les femmes plus âgées. La même équipe montre dans une autre étude que 62 % des femmes qui avaient vitrifié leurs ovocytes avant 35 ans avaient obtenu une naissance, mais ce taux était seulement de 28 % chez les femmes qui avaient congelé leurs ovocytes après 35 ans [14].

– Selon les antécédents chirurgicaux : l'étude de Cobo *et al.* publiée en 2020 a comparé les chances de naissance selon l'antécédent de chirurgie pour endométriose. Les auteurs ont constaté que le nombre d'ovocytes matures récupérés par patiente était plus faible en cas d'antécédent de chirurgie pour endométriose : $12,5 \pm 9,8$ vs $9,1 \pm 5,3$ ($p < 0,05$). Le taux de grossesses cliniques était éga-

lement diminué. Des résultats similaires sont retrouvés dans la littérature [6, 15, 16]. Notre équipe a également montré que le nombre d'ovocytes prélevés était inférieur chez les femmes ayant un antécédent de chirurgie pour endométriose ($14,8 \pm 8,1$ vs $11,6 \pm 8,0$; $p = 0,024$) [6]. Par conséquent, la PF doit être réalisée tant que possible avant une prise en charge chirurgicale pour endométriose.

>>> Réutilisation des ovocytes et chances de grossesse

Étant donné que la prise en charge en PF est relativement récente, nous avons encore peu de recul concernant l'utilisation des ovocytes. Il est aujourd'hui admis que le nombre d'ovocytes cryoconservés est étroitement lié aux chances de grossesse, avec une augmentation significative par l'ajout de seulement quelques ovocytes, notamment chez les patientes jeunes (< 35 ans) [8, 17]. Pour les femmes sans endométriose, 15 ovocytes seraient nécessaires pour avoir 40 % de chance de naissances après 35 ans, et 8 à 10 ovocytes chez les plus jeunes [17]. Chez les femmes atteintes d'endométriose, l'équipe de Cobo *et al.* décrit des probabilités de naissance cumulée de 90 % après utilisation de 22 ovocytes : 43 % des patientes étaient venues réutiliser leurs ovocytes conservés avec un délai moyen de 1,5 an après la vitrification [14]. Ainsi, les chances de grossesse à la réutilisation dépendent fortement du nombre d'ovocytes vitrifiés. L'endométriose étant une pathologie bénigne, nous pouvons effectuer plusieurs stimulations sans contrainte de temps afin d'obtenir le nombre d'ovocytes fixé.

■ Risques de la PF

Les risques et les complications restent relativement rares.

Sur le plan de la douleur, la stimulation ovarienne n'augmente pas le syndrome douloureux chez les femmes atteintes

d'endométriome par rapport aux femmes indemnes de la maladie [18]. Par ailleurs, le déclenchement de l'ovulation par agoniste de la GnRH permet de diminuer le risque d'hyperstimulation ovarienne et de limiter les douleurs [19].

Sur le plan infectieux, le risque d'infection après le prélèvement d'ovocytes est estimé à 0,3 % dans la population des personnes atteintes d'infertilité, et ce risque est augmenté jusqu'à 0,5 % chez les femmes atteintes d'endométriome, ce qui reste faible [20].

En cas de lésions ovariennes, la taille de celles-ci ne semble pas impacter le nombre d'ovocytes obtenus [21]. Ceci est un argument supplémentaire pour préserver les patientes avant toute chirurgie d'endométriome. Il est cependant possible de drainer l'endométriome par ponction transvaginale écho-guidée avant de débiter la stimulation ovarienne, notamment en cas de douleurs ou de difficultés techniques pour réaliser la ponction ovocytaire [22].

■ Quand proposer la PF aux patientes ?

La question de savoir si la PF doit être proposée systématiquement en cas d'endométriome est actuellement débattue [5, 9]. Un point semblant important est de déterminer quel est le moment le plus approprié pour entreprendre une PF pendant la vie d'une femme endométriosique [1]. La PF nécessite une approche globale, individualisée, centrée sur le désir et les priorités de la patiente. Elle doit prendre en considération l'âge de la patiente, la sévérité des symptômes, le phénotype de l'endométriome – présence de kystes d'endométriome ovarienne (OMA) et/ou endométriome infiltrante profonde (DIE) –, un antécédent de chirurgie et le désir de grossesse.

Selon la Société européenne de reproduction humaine et d'embryologie

(ESHRE), il est fortement recommandé de discuter les pour/contre de la PF en cas d'atteinte ovarienne de l'endométriome [23]. Selon les recommandations françaises, la PF doit être proposée en cas d'endométriomes bilatéraux supérieurs à 3 cm et en cas d'endométriome unilatéral récidivant. Elle doit aussi être discutée et réalisée avant toute chirurgie pour endométriome [24]. Plusieurs cycles de stimulations peuvent être effectués afin de cumuler les ovocytes et optimiser la prise en charge.

En raison du manque d'informations dans la littérature sur la réutilisation des ovocytes préservés chez les femmes atteintes d'endométriome, de nombreuses interrogations sont encore sans réponse. L'un des enjeux les plus importants est d'identifier les patientes ayant le risque le plus élevé d'infertilité à l'avenir ainsi qu'une probabilité plus élevée d'utiliser ultérieurement leurs ovocytes vitrifiés. De plus, il serait intéressant de déterminer si la PF à un jeune âge peut offrir des chances de succès significativement plus élevées en termes de naissance vivante qu'un cycle de FIV plus tard dans la vie chez les femmes qui refusent de subir une PF à un jeune âge [25]. Des études socio-économiques sont aussi nécessaires afin de nous aider à évaluer la meilleure pratique possible.

POINTS FORTS

- L'endométriome *per se* et la chirurgie de lésion(s) ovarienne(s) peuvent être responsables d'infertilité.
- La vitrification ovocytaire est la meilleure option de préservation de la fertilité dans l'endométriome.
- La PF doit être réalisée tant que possible avant une chirurgie pour endométriome.
- La PF doit être proposée et réalisée tant que possible avant 35 ans.
- Le nombre d'ovocytes vitrifiés est proportionnel aux chances de naissance, ce qui justifie l'intérêt d'un cumul ovocytaire dans certains cas.

■ Conclusion

Étant donné qu'il est établi que l'endométriome *per se* et/ou son traitement chirurgical sont à risque d'altérer la fertilité, la PF doit être discutée avec les patientes. Les résultats de différentes études confirment la faisabilité de la PF avec stimulation ovarienne et vitrification ovocytaire dans le cadre de l'endométriome. Le rendement ovocytaire est supérieur en l'absence de chirurgie préalable pour endométriome, démontrant clairement l'intérêt de proposer la PF aux patientes endométriosiques avant un éventuel traitement chirurgical. Cependant, plusieurs questions sont encore sans réponse, comme le nombre optimal d'ovocytes à préserver et le profil de patientes à qui une PF doit être proposée selon le phénotype des lésions.

Ainsi, l'indication de la PF doit être discutée pour toutes les patientes, de façon personnalisée, en vue d'une prise en charge optimale. Il apparaît essentiel de travailler en équipe multidisciplinaire entre gynécologues, chirurgiens et spécialistes de la fertilité dans des centres de référence de l'endométriome. Les données sur la PF appliquées à l'endométriome sont encore peu nombreuses et des études futures devront préciser la place exacte de la PF au cours de la vie reproductive des femmes présentant de l'endométriome.

Endométriose

BIBLIOGRAPHIE

1. CHAPRON C, MARCELLIN L, BORGHESE B *et al.* Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis. *Nat Rev Endocrinol*, 2019;15:666-682.
2. MISSMER SA, HANKINSON SE, SPIEGELMAN D *et al.* Incidence of laparoscopically confirmed endometriosis by demographic, anthropometric, and lifestyle factors. *Am J Epidemiol*, 2004;160:784-796.
3. PRESCOTT J, FARLAND LV, TOBIAS DK *et al.* A prospective cohort study of endometriosis and subsequent risk of infertility. *Hum Reprod*, 2016;31:1475-1482.
4. SCHWARTZ D, MAYAUX MJ. Female fecundity as a function of age: results of artificial insemination in 2193 nulliparous women with azoospermic husbands. Federation CECOS. *N Engl J Med*, 1982;306:404-406.
5. SOMIGLIANA E, VIGANO P, FILIPPI F *et al.* Fertility preservation in women with endometriosis: for all, for some, for none? *Human Reproduction*, 2015;30:1280-1286.
6. SANTULLI P, BOURDON M, KOUTCHINSKY S *et al.* Fertility preservation for patients affected by endometriosis should ideally be carried out before surgery. *Reprod Biomed Online*, 2021;43:853-863.
7. GLUJOVSKY D, Riestra B, SUELDO C *et al.* Vitrification versus slow freezing for women undergoing oocyte cryopreservation. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014;(9):CD010047.
8. COBO A, GARCÍA-VELASCO J, DOMINGO J *et al.* Elective and Onco-fertility preservation: factors related to IVF outcomes. *Hum Reprod*, 2018;33:2222-2231.
9. SANTULLI P, BLOCKEEL C, BOURDON M *et al.* Fertility preservation in women with benign gynaecological conditions. *Hum Reprod Open*, 2023;2023:hoad012.
10. DONNEZ J, SQUIFFLET J, DOLMANS MM *et al.* Orthotopic transplantation of fresh ovarian cortex: a report of two cases. *Fertil Steril*, 2005;84:1018.e1-1018.e3.
11. OKTAY K, OKTEM O. Ovarian cryopreservation and transplantation for fertility preservation for medical indications: report of an ongoing experience. *Fertil Steril*, 2010;93:762-768.
12. DONNEZ J, JADOU L, PIRARD C *et al.* Live birth after transplantation of frozen-thawed ovarian tissue after bilateral oophorectomy for benign disease. *Fertil Steril*, 2012;98:720-725.
13. COBO A, COELLO A, DE LOS SANTOS MJ *et al.* Number needed to freeze: cumulative live birth rate after fertility preservation in women with endometriosis. *Reprod Biomed Online*, 2021;42:725-732.
14. COBO A, GILES J, PAOLELLI S *et al.* Oocyte vitrification for fertility preservation in women with endometriosis: an observational study. *Fertil Steril*, 2020.
15. RAAD J, SONIGO C, TRAN C *et al.* 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;220:140-141.
16. ELIZUR SE, AIZER A, YONISH M *et al.* Fertility preservation for women with ovarian endometriosis: results from a retrospective cohort study. *Reprod Biomed Online*, 2023;46:332-337.
17. COBO A, GARCÍA-VELASCO JA, COELLO A *et al.* Oocyte vitrification as an efficient option for elective fertility preservation. *Fertil Steril*, 2016;105:755-764.
18. SANTULLI P, BOURDON M, PRESSE M *et al.* Endometriosis-related infertility: assisted reproductive technology has no adverse impact on pain or quality-of-life scores. *Fertil Steril*, 2016;105:978-987.
19. BOURDON M, SANTULLI P, DE ZIEGLER D *et al.* Does GnRH Agonist Triggering Control Painful Symptom Scores During Assisted Reproductive Technology? A Retrospective Study. *Reprod Sci*, 2017;24:1325-1333.
20. VILLETTE C, BOURRET A, SANTULLI P *et al.* Risks of tubo-ovarian abscess in cases of endometrioma and assisted reproductive technologies are both under- and overreported. *Fertil Steril*, 2016;106:410-415.
21. BOURDON M, DAHAN Y, MAIGNIEN C *et al.* Influence of endometrioma size on ART outcomes. *Reprod Biomed Online*, 2022;45:1237-1246.
22. BENAGLIA L, BUSNELLI A, BIANCARDI R *et al.* Oocyte retrieval difficulties in women with ovarian endometriomas. *Reproductive BioMedicine Online*, 2018;37:77-84.
23. BECKER CM, BOKOR A, HEIKINHEIMO O *et al.* ESHRE guideline: endometriosis. *Hum Reprod Open*, 2022;2022:hoac009.
24. DECANTER C, D'ARGENT EM, BOUJENAH J *et al.* Endométriose et préservation de la fertilité, RPC Endométriose, CNGOF-HAS. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie*, 2018;46:368-372.
25. SOMIGLIANA E, VERCELLINI P. Fertility preservation in women with endometriosis: speculations are finally over, the time for real data is initiated. *Fertil Steril*, 2020;113:765-766.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.