



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2021

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Quel est l'impact de la chirurgie des lésions d'endométriose
profonde digestive sur le succès de la fécondation in vitro avec ou
sans micro-injection intracytoplasmique de spermatozoïde ?**

Présentée et soutenue publiquement le 08/01/2021 à 16h00

au Pôle Recherche

par Catherine DUMOUCHEL DE PREMARE

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Pierre COLLINET

Assesseurs :

Madame le Docteur Pauline PLOUVIER

Directeurs de thèse :

Madame le Professeur Chrystèle RUBOD DIT GUILLET

Monsieur le Docteur Geoffroy ROBIN

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

EPP : endométriose pelvienne profonde

FIV : fécondation in vitro

ICSI : injection intra cytoplasmique de sperme

AMP : assistance médicale à la procréation

JFIV : logiciel de recueil de données des patientes suivies en AMP

FCS : fausse couche spontanée

AMH : hormone anti müllérienne

IMC : indice de masse corporelle

RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire

GEU : grossesse extra-utérine

IUI : insémination intra utérine

FSH : hormone folliculo-stimulante

Table des matières

RÉSUMÉ	-5-
INTRODUCTION	-6-
MATÉRIELS ET MÉTHODES	-8-
RÉSULTATS	-14-
DISCUSSION	-16-
CONCLUSION	-22-
TABLEAUX ET FIGURES	
Figure 1 : Diagramme de flux	-23-
Tableau 1 : Caractéristiques de la population	-24-
Tableau 2 : Issues clinico-biologiques des FIV+/-ICSI	-25-
Tableau 3 : Analyse de sous-groupe des facteurs pouvant influencer sur le nombre d'ovocytes totaux ponctionnés	-26-
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	-27-
ANNEXES	-30-

Classification de Clavien Dindo

RÉSUMÉ

Contexte : L'endométriose pelvienne profonde peut être associée à une infertilité. Dans ce contexte la conduite à tenir afin d'optimiser la prise en charge de l'infertilité associée à l'endométriose pelvienne profonde digestive est mal définie : chirurgie de l'ensemble des lésions puis FIV+/-ICSI ou bien FIV+/-ICSI d'emblée ?

Objectif : Evaluer les taux cumulés d'accouchement par ponction chez les patientes avec une EPP digestive associée à une infertilité selon la prise en charge : chirurgie puis FIV+/-ICSI ou bien FIV+/-ICSI d'emblée.

Matériels et méthodes : Etude rétrospective, monocentrique (CHU de Lille) menée entre le 01 janvier 2007 et le 31 décembre 2018 à partir de la base de données JFIV. Deux groupes de patientes ont été individualisés : FIV+/-ICSI d'emblée (groupe A, 120 patientes, 215 ponctions) et groupe chirurgie puis FIV+/-ICSI (groupe B, 69 patientes, 109 ponctions).

Résultats : Les taux d'accouchements ne sont pas différents de façon statistiquement significative entre nos deux groupes (51.7% dans le groupe A vs 47.8% dans le groupe B ($p=0.61$)). Le nombre d'ovocytes ponctionnés est plus faible chez les patientes opérées (7.0 dans le groupe A vs 6.0 dans le groupe B ($p=0.015$)). Une analyse de sous-groupe montre une diminution du nombre d'ovocytes ponctionnés chez les patientes porteuses d'endométriomes opérées.

Conclusion : Notre étude semble montrer que la modalité de prise en charge de l'infertilité associée à une EPP digestive (FIV+/-ICSI d'emblée versus chirurgie puis FIV+/-ICSI) n'aurait pas d'impact sur le taux d'accouchement. Le choix de la stratégie de prise en charge doit donc reposer sur la symptomatologie de la patiente.

INTRODUCTION

L'endométriose est définie histologiquement par la présence de glandes ou de stroma endométrial en dehors de la cavité utérine. Les causes de l'endométriose sont multifactorielles : génétiques, immunitaires avec une hyperactivation du système inflammatoire, et probablement environnementales (rôle des œstrogènes) (1,2).

L'endométriose pelvienne profonde est définie comme une infiltration péritonéale supérieure à 5 mm de profondeur (3,4). Parmi ces lésions profondes d'endométriose, les lésions digestives concernent 5 à 12% des patientes (5). Dans la grande majorité des cas, il s'agit d'atteintes coliques et en particulier de la charnière recto-sigmoïdienne.

L'endométriose touche 10 à 15 % des femmes en âge de procréer. 40 à 50% des patientes infertiles seraient atteintes d'endométriose. Chez les patientes avec endométriose pelvienne profonde, on retrouve 25% d'infertilité (1,6,7).

Les causes de l'infertilité dans l'endométriose sont liées à des mécanismes inflammatoires qui se mettent en place : au niveau de la cavité pelvienne, avec libération importantes de molécules pro inflammatoires comme les cytokines, altérant l'interaction entre les spermatozoïdes et l'ovocyte ; au niveau des ovaires, avec en conséquence une diminution de la réserve ovocytaire et au niveau de l'endomètre eutopique par deux effets : l'activation du cytochrome CYP-19 codant pour le gène de l'aromatase ce qui va induire une augmentation locale de la production d'œstrogènes ; et en provoquant une résistance de l'inflammation à l'effet de la progestérone (8–10).

Actuellement, dans la littérature, il n'y pas assez de données pour permettre de définir la meilleure prise en charge des patientes porteuses d'une EPP avec atteinte

digestive et souffrant d'infertilité: chez les patientes non ou peu algiques la FIV est le plus souvent proposée d'emblée tandis que chez les patientes présentant une forte symptomatologie une chirurgie première est proposée (11).

En effet les bénéfices de la chirurgie sur le plan symptomatologique ont été prouvé mais les bénéfices de la chirurgie de l'EPP sur le plan de la fertilité restent controversés (1,12,13).

L'objectif principal de cette étude est de comparer les taux cumulés d'accouchement par ponction chez les patientes porteuses d'EPP digestive en fonction du type de prise en charge proposée : FIV+/-ICSI d'emblée versus chirurgie puis FIV+/-ICSI.

Les objectifs secondaires de cette étude sont de comparer entre ces deux groupes les taux de grossesse clinique, de FCS précoce, mais aussi les autres données clinico-biologiques relatives à la prise en charge en FIV+/-ICSI.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

Design de l'étude et population

Il s'agit d'une étude rétrospective, comparative, monocentrique réalisée au sein du service de Chirurgie Gynécologique et du Centre d'Assistance Médicale à la Procréation du CHU de Lille. Nous avons recueilli les données de l'ensemble des patientes, présentant une infertilité (primaire ou secondaire) et au moins une lésion d'endométriose pelvienne profonde avec atteinte digestive, suivies en AMP entre le 01 janvier 2007 et le 31 décembre 2018 à l'hôpital Jeanne de Flandre (CHU de Lille). Les données ont été extraites via le logiciel JFIV, RDS Services, Langlade, France. Cette étude étant rétrospective et non interventionnelle, l'accord du comité d'éthique sur l'étude n'était pas nécessaire. Toutes les patientes avaient donné leur accord préalable pour l'utilisation de leurs données. Le 16 décembre 2019, le Conseil d'examen institutionnel de l'Hôpital de l'Université de Lille a approuvé sans restriction l'utilisation anonyme de toutes les données des patientes.

Bilan d'exploration de l'infertilité

Les couples éligibles à la FIV+/-ICSI ont bénéficié au préalable d'un bilan complet d'infertilité :

Pour le couple, un interrogatoire sur les antécédents, le mode de vie du couple et le calcul de l'IMC était mené.

Pour toutes les femmes, un dosage hormonal était réalisé (LH, FSH et oestradiolémie) ; une dysovulation/anovulation était explorée par des dosages complémentaires (androgènes, prolactine...). Une AMH était dosée dans le laboratoire

du CHU. Le seuil fixé pour définir une AMH basse ($AMH < 2 \text{ ng/ml}$ soit $AMH < 14 \text{ pmol/l}$ avec les unités de notre laboratoire) était celui retenu dans l'étude de Ballester et al.(14) et réutilisé par Bendifallah et al. (15). Une échographie était réalisée de façon systématique pour évaluer la réserve ovarienne, rechercher une endométriose et effectuer le compte des follicules antraux en début de phase folliculaire (soit entre J2 et J5 du cycle). L'échographie était effectuée avec un échographe Voluson E8 Expert à l'aide d'une sonde endo-vaginale à 5-9 MHz (General Electric Systems, Velizy, France) en appliquant la procédure « real-time two-dimensional (2D) » (16).

Pour les hommes, au moins deux spermogrammes à 3 mois d'intervalle étaient requis. Un bilan andrologique complet (examen clinique, échographie de l'appareil uro-génital, dosages hormonaux, bilan cytogénétique) était réalisé en cas d'anomalies spermatiques ou d'emblée en cas d'antécédent évocateur (17–19).

Diagnostic de l'endométriose

Le diagnostic d'EPP digestive était fait à l'imagerie: IRM pelvienne avec balisage vaginal et rectal plus ou moins associée à un colo-scanner à l'eau si celui-ci était jugé nécessaire par le radiologue ou le chirurgien (20,21). Si une exploration coelioscopique était réalisée, le diagnostic d'endométriose était confirmé par l'anatomopathologie (11,22).

Techniques chirurgicales

Les différentes techniques chirurgicales de prise en charge de l'endométriose digestive décrites sont au nombre de 3 : Le shaving rectal, la résection digestive discoïde et la résection digestive segmentaire plus ou moins associée à une iléostomie de protection si la résection concerne la partie basse du rectum ou si elle a été associée à une colpectomie (11,23). L'une ou l'autre technique était retenue en

fonction du degré d'atteinte qui était défini par la clinique, l'imagerie (IRM avec balisage rectal et vaginal éventuellement complétée par un colo-scanner) et les constatations per-opératoires (21). Lors de la chirurgie, l'exérèse complète de l'ensemble des lésions d'endométriose était effectuée. Néanmoins, un drainage des endométriomes pouvait être préféré à une kystectomie afin de préserver la réserve ovarienne. La chirurgie était réalisée dans un centre expert par une équipe multidisciplinaire (11).

Techniques de FIV+/- ICSI

Les patientes de l'étude ont toutes bénéficié de FIV (fécondation in vitro) plus ou moins associée à une ICSI (injection intra cytoplasmique de spermatozoïdes) selon les caractéristiques spermatiques. Toutes les patientes ont suivi un protocole d'hyperstimulation ovarienne contrôlée associant des injections sous-cutanées quotidiennes de gonadotrophines et l'administration d'analogues de la GnRH (agonistes ou d'antagonistes de la GnRH). Le monitoring de la croissance folliculaire consistait en la réalisation régulière d'échographies pelviennes couplées à des dosages hormonaux (œstradiol, LH et progestérone). La maturation folliculo-ovocytaire terminale était déclenchée par une injection d'hCG recombinante. Les ovocytes étaient ponctionnés 36 heures après l'injection d'hCG recombinante par une ponction trans-vaginale échoguidée sous diazanalgésie. Les ovocytes ponctionnés ont été mis en fécondation en respectant la technique choisie en fonction des paramètres spermatiques (FIV conventionnelle ou ICSI). Les ovocytes fécondés ont bénéficié d'une mise en culture pour optimiser le développement embryonnaire précoce.

Un ou deux embryons ont été transférés au stade d'embryon clivé (J2-J3 post-fécondation). Les embryons surnuméraires de grade 1 (qualité optimale) étaient cryopréservés (24). Les embryons surnuméraires de grade 2 ou 3 étaient mis en

culture prolongée : seuls les blastocystes de qualité optimale étaient cryopréservés. En cas d'échec, les embryons surnuméraires cryopréservés ont pu être décongelés et transférés après mise en place d'un protocole de préparation endométriale adapté (25). Un dosage plasmatique d'hCG était réalisé systématiquement 14 jours après un transfert d'embryon(s) frais ou décongelé(s) afin d'établir le diagnostic de grossesse. En cas de test de grossesse sanguin positif, une échographie pelvienne était pratiquée 2 à 4 semaines après (nombre de sacs gestationnels, critères d'évolutivité de la grossesse).

Critères pour définir la prise en charge des patientes

Dans notre étude, les patientes atteintes d'EPP digestive et présentant une infertilité ont bénéficié de deux types de prise en charge différentes : FIV+/-ICSI d'emblée ou bien chirurgie de l'ensemble des lésions puis prise en charge en FIV +/-ICSI.

L'une ou l'autre prise en charge était décidée en réunion de concertation pluridisciplinaire selon un protocole défini de la façon suivante : Les patientes symptomatiques ont bénéficié d'une chirurgie d'emblée, à fortiori s'il existait en plus une difficulté d'accès à une ponction ovocytaire sur l'un ou les deux ovaires. Les autres patientes, peu ou non symptomatiques, et plus particulièrement celles de plus de 35 ans et/ou avec une AMH <14 pmol/l et/ou les patientes relevant d'une FIV+/-ICSI pour une indication supplémentaire à celle de l'endométriose (antécédent de salpingectomie bilatérale, infertilité masculine associée relevant de la prise en charge en ICSI d'emblée) ont bénéficié d'une prise en charge en FIV+/-ICSI sans chirurgie préalable (11).

Nous avons exclu de notre population les patientes opérées de leur EPP digestive après échec de FIV+/-ICSI. Nous avons également exclu les patientes dont toutes les

tentatives de FIV+/-ICSI se sont soldées par une déprogrammation du fait d'une mauvaise réponse à l'hyperstimulation ovarienne.

Les accouchements correspondent aux naissances d'enfants nés vivants et d'enfants mort-nés. Les grossesses sont dites cliniques lorsque l'issue est : un accouchement, une FCS précoce, une GEU. Les FCS précoces sont définies comme survenant dans les 3 mois après le début de la grossesse.

Analyses statistiques

Les paramètres qualitatifs ont été décrits en termes de fréquence et de pourcentage. Les paramètres numériques gaussiens ont été décrits en termes de médiane et d'intervalle interquartiles. La normalité des paramètres numériques a été vérifiée graphiquement et testée à l'aide du test de Shapiro-Wilk.

Les caractéristiques initiales des patients ont été comparées entre les deux groupes d'étude à l'aide d'un test du Chi-deux ou de Fisher exact pour les paramètres qualitatifs, à l'aide d'un test t de Student pour les paramètres quantitatifs gaussiens, et à l'aide d'un test du U de Mann-Whitney pour les paramètres quantitatifs non gaussiens.

Les variables suivantes : taux d'accouchement par ponction, taux de grossesse clinique par ponction, taux de fausse couche spontanée par ponction, nombre d'ovocytes ponctionnés par ponction et nombre d'embryons obtenus par ponction ; ont été comparées entre les deux groupes de l'étude à l'aide d'un modèle de régression logistique mixte pour les résultats binaires et à l'aide d'un modèle linéaire mixte pour le nombre d'ovocyte, incluant un effet aléatoire patiente pour tenir compte des mesures répétées (plusieurs ponctions par patiente).

Les variables suivantes : taux d'accouchement cumulé par patiente, taux de grossesse clinique par patiente et taux de fausse couche spontanée par patiente ; ont été comparées à l'aide d'un test du Chi-deux.

L'hétérogénéité dans l'association entre le nombre d'ovocytes ponctionnés par ponction et le groupe d'étude (groupe A ou B) ; selon les sous-groupes suivants : âge ≥ 35 ans, endométriose et AMH > 14 pmol/l ; a été analysée en introduisant un terme d'interaction entre le groupe d'étude A ou B et le sous-groupe d'intérêt dans un modèle linéaire mixte.

Le niveau de significativité a été fixé à 5%. Le logiciel statistique SAS (version 9.4) a permis l'analyse des données (SAS Institute, Cary, NC).

RÉSULTATS

Le diagramme de flux (figure 1) résume la procédure d'inclusion/exclusion des patientes : au total, 189 patientes ont été incluses : 120 dans le groupe FIV+/-ICSI d'emblée (groupe A) et 69 dans le groupe chirurgie puis FIV+/-ICSI (groupe B). 24 patientes ont été exclues : 18 qui avaient bénéficié d'une ou plusieurs FIV avant la chirurgie complète de l'endométriose et 6 qui ont été déprogrammées des ponctions ovocytaires (3 dans le groupe A et 3 dans le groupe B). Aucune patiente n'avait bénéficié d'une chirurgie de l'endométriose au préalable.

L'analyse de notre population d'étude dans le tableau 1 montre qu'il n'y pas de différence significative entre les deux groupes de patientes (chirurgie préalable à la FIV+/-ICSI et pas de chirurgie) en ce qui concerne l'âge, la gestité, la parité, la consommation tabagique, le BMI, l'infertilité masculine associée, l'adénomyose, les endométriomes associés et le pourcentage de femmes dont le taux d'AMH est supérieur à 14 pmol/l à l'inclusion. Cependant, le pourcentage de couples présentant une durée d'infertilité supérieure à 3 ans est significativement plus important dans le groupe de patientes ayant bénéficié d'une chirurgie d'emblée.

Au total 324 ponctions ont été réalisées. Le nombre moyen de ponctions par femme est de 1.79 dans le groupe A et 1.58 dans le groupe B sans différence significative ($p=0.82$). L'issue clinico-biologique des tentatives de FIV+/-ICSI est présentée dans le tableau 2. Pour chaque groupe on analyse les résultats sur l'ensemble des tentatives de FIV+/- ICSI : 215 dans le groupe A et 109 dans le groupe B. Le taux d'accouchement global par ponction est de 40% (128/324). Il n'y a pas de différence statistiquement significative en ce qui concerne les taux d'accouchement par ponction

(28.8% vs 30.3% ($p=0.72$)) et les taux de grossesse par ponction (37.7% vs 36.7% ($p=0.93$)) entre les deux groupes.

Cependant il semblerait que la réalisation d'une chirurgie préalable à la FIV+/-ICSI diminuerait le nombre d'ovocytes ponctionnés à chaque tentative et augmenterait la quantité de FSH nécessaire à la stimulation ovarienne.

Afin d'analyser l'impact de certains facteurs autres que la chirurgie qui pourraient influencer sur le taux d'ovocytes ponctionnés nous avons procédé à une analyse de sous-groupes. Ces facteurs ont été sélectionnés du fait de leur impact prouvé sur l'ovaire et le nombre d'ovocytes. Nous en avons sélectionné trois : l'âge (<35 ans ou ≥ 35 ans), la présence ou non d'endométriomes de plus de 10mm associés et le taux d'AMH (≤ 14 pmol/l ou >14 pmol/l) (14). Le taux d'AMH ne semble pas influencer significativement sur le nombre d'ovocytes ponctionnés dans le groupe A. L'influence de l'AMH sur le nombre d'ovocytes ponctionnés dans le groupe B (chirurgie) reste difficilement interprétable car cette AMH a été mesurée en pré opératoire (tableau n°3). Cependant, le nombre d'ovocytes ponctionnés est plus faible dans le groupe avec chirurgie chez les femmes de moins de 35 ans (8 vs 6.9 ($p=0.007$)), et chez les femmes avec des endométriomes (7.4 vs 5.9 ($p=0.017$)). On ne retrouve pas d'hétérogénéité significative entre les sous-groupes (tous les p -het >0.05). Les petits effectifs peuvent expliquer les p -values d'hétérogénéité non significatifs.

Nous nous sommes aussi intéressés aux complications de la chirurgie. Selon la classification de Clavien Dindo, nous avons 6% de complications de grade I (perforation utérine, hyperthermie isolée sans traitement), 2.9% de complications de grade II (hyperthermie, infection urinaire, transfusion) et 8.7% de complications de grade III (1.4% de complications IIIa et 7.2% de complications IIIb). La plupart des complications sont survenues lors de chirurgies antérieures à 2010. Une étude plus

spécifique afin d'évaluer les taux de complications de la FIV+/-ICSI selon les modalités de prise en charge de l'infertilité associée à une EPP digestive est actuellement en cours.

DISCUSSION

Taux d'accouchement

Notre étude montre qu'il n'y a pas de différence significative sur les taux d'accouchement par ponction après FIV+/-ICSI que les patientes aient été ou non opérées au préalable de leur endométriose avec atteinte digestive (28.8% vs 30.3% ($p=0.72$)).

Les recommandations actuelles de prise en charge de l'infertilité associée à l'EPP digestive stipulent qu'il ne faut pas réaliser de chirurgie avant FIV+/-ICSI dans le seul but d'en améliorer les résultats. C'est seulement en cas d'échec d'une ou plusieurs tentatives de FIV+/-ICSI qu'il faut mettre en place une concertation médico chirurgicale (26). A ce jour, les études sur le sujet, qui restent peu nombreuses, ne montrent pas d'effet délétère de la chirurgie sur les taux de grossesse (27) .

Bendifallah et al. (15) ont mis en place une étude rétrospective, comparative, multicentrique s'étendant de janvier 2005 à juin 2014 évaluant les taux de grossesse chez les patientes prise en charge en FIV+/-ICSI dans le cadre d'une EPP digestive. 110 patientes ont été incluses dans l'étude (55 dans le bras FIV+/-ICSI d'emblée et 55 dans le bras chirurgie puis FIV+/-ICSI). Le choix de la prise en charge était laissé à la patiente et non fait de façon collégiale. Les taux cumulés de naissances vivantes après

un premier cycle de FIV+/-ICSI étaient supérieur dans le groupe chirurgie puis FIV+/-ICSI par rapport au groupe FIV+/-ICSI d'emblée (32.7% vs 13% (p=0.0078)). Tandis que notre étude montre des taux d'accouchement par ponction similaire entre les groupes A et B (28.8% vs 30.3% (p=0.72)). Pour ce qui est des taux de grossesse, Bendifallah et al. indiquent des taux de 41.8% après chirurgie (vs 36.7% dans notre étude) et des taux de 25.5% (vs 37.7% dans notre étude) après un premier cycle de FIV. Ils obtiennent un taux de grossesse plus important après chirurgie. Nos deux études diffèrent par la méthodologie : Bendifallah et al. ont choisi d'utiliser un score de propension apparié afin d'obtenir deux groupes parfaitement comparables sur les caractéristiques. Sur 137 patientes initialement, 110 constituent le groupe d'étude, créant un biais de sélection. Par ailleurs ces mêmes auteurs ont étudié les taux cumulés de grossesse à la première, puis la seconde puis la troisième tentative de FIV ; tandis que notre étude ne recueille les résultats de FIV que jusqu'au 1^{er} accouchement, s'il a lieu.

Ballester et al. ont publié deux études analysant les taux de grossesse cumulés après une, deux ou trois tentatives de FIV+/-ICSI chez des patientes atteintes d'EPP digestive ayant subies ou non une chirurgie complète des lésions. Chez les patientes opérées, le taux de grossesse par patiente est de 60%. Chez les patientes non opérées, on retrouve un taux de grossesse par patiente à 42.7%. Ces deux études montrent que la chirurgie semble améliorer le taux de grossesse par patiente (14,28).

Cohen et al. (29) ont effectué une revue exhaustive de la littérature concernant la fertilité et les lésions d'EPP digestive. Chez les patientes bénéficiant d'une AMP (FIV+/-ICSI et IIU) sans chirurgie le taux de grossesse était de 29% (vs 37.7% dans notre étude). Tandis que pour les patientes bénéficiant d'une chirurgie puis d'une AMP les taux de grossesse étaient de 25.5% (de 5 à 45%) vs 36.7% dans notre étude. La

forte variation de ces taux s'explique par la différence du nombre de patientes incluses dans ces études (de 7 à 113) et les différences méthodologiques. Ces résultats sont difficilement interprétables car il s'agit d'une revue de la littérature et toutes les études diffèrent par leur méthodologie. Ainsi il n'a pas pu être réalisé d'analyse statistique de comparaison entre les deux types de prise en charge : chirurgie d'emblée ou bien AMP puis chirurgie.

Stepniowska et al. (30) ont réalisé une étude de cohorte rétrospective monocentrique, entre mai 2000 et mai 2005, à partir d'une population de 155 patientes divisée en trois groupes : groupe A : chirurgie complète de l'EPP avec résection digestive, groupe B : résection de toute l'EPP sauf des lésions digestives, groupe C : pas d'atteinte colorectale, résection de l'EPP. La décision de prise en charge n'était pas protocolisée. L'étude montre un taux de grossesse (spontanée et FIV+/-ICSI) plus important dans le groupe A que dans le groupe B (35% vs 21% ($p=0.03$)). Dans le cadre d'une prise en charge par FIV+/-ICSI, après la chirurgie complète ou non des lésions d'endométriose, les taux de grossesse sont les suivants : 5/13 dans le groupe A et 1/13 dans le groupe B. Ces résultats, compte tenu du faible effectif, ne nous permettent pas de conclure même s'il semble y avoir une tendance à l'amélioration de la fertilité après une résection complète de l'EPP digestive par rapport à une résection partielle.

L'étude de Capelle et al. (31) est une étude de cohorte rétrospective, monocentrique (CHU de Lille) qui a permis de recueillir les données de 177 patientes ; toutes atteintes d'endométriose pelvienne profonde, digestive ou non. 42% des patientes avaient une atteinte digestive endométriosique. Les données des patientes ont été extraites de la base JFIV et ne concernent que les patientes infertiles bénéficiant d'une FIV+/-ICSI. La population a été divisée en 3 groupes : groupe SC : pas de chirurgie, groupe CC : chirurgie complète, groupe CI : chirurgie incomplète (à visée d'amélioration de l'accès

en ponction ovocytaire et d'implantation de l'embryon). Les taux de grossesse par patiente dans les groupes SC et CC sont respectivement de 46.2% et 51%. En comparaison, dans notre étude qui elle ne concerne que l'EPP digestive les taux de grossesse par patiente étaient respectivement de 60.8% (groupe A) et 56.5% (groupe B).

Place de la chirurgie

Notre étude montre des taux d'accouchement similaires (30.3% vs 28.8% ($p=0.72$)) que les patientes aient été ou non opérées de leur endométriose. La chirurgie complète de l'EPP avec résection digestive n'a donc pas d'impact négatif sur les taux d'accouchements dans le cadre d'une FIV+/-ICSI.

La résection des lésions d'EPP digestive permet aussi de soulager les symptômes des patientes. L'étude de Darai et al. a montré une diminution des douleurs pelviennes, des dysménorrhées, des dyspareunies et des dyschésies après résection colorectale, pour une durée de suivi de 15 mois en moyenne (32). Les patientes symptomatiques doivent donc bénéficier d'une résection de leurs lésions d'endométriose pelvienne profonde. Ainsi certaines patientes souffrant d'infertilité et d'EPP digestive, initialement prises en charge en AMP, interrompent la prise en charge de leur infertilité afin de bénéficier d'une chirurgie devant l'aggravation de leurs symptômes. Dans notre population initiale, cette situation concernait 18 patientes qui ont donc été exclues de l'analyse.

La seule limitation à la chirurgie serait les complications engendrées par celles-ci. Les RPC endométriose de 2017, dans le cadre de l'EPP digestive, rapportent les taux de complications suivants : 1.7-12% de complications majeures (fistule anastomotique, fistule recto-vaginale, occlusion intestinale, hémorragie digestive, fistule urinaire,

abcès pelvien profond) et parmi les complications mineures : 5-15% de dysurie post opératoire et 5-10% de complications autres (26). Abo et al. ont recueilli les complications post opératoires de grade III selon la classification de Clavien Dindo (33) chez 364 patientes opérées de l'atteinte digestive de leur EPP. On retrouve 3% de complications de grade IIIa (vs 1.4% dans notre étude) et 11.8% complications de grade IIIb (vs 7.2% dans notre étude) (34). Notre étude retrouve des taux de complications inférieurs.

Nombre d'ovocytes ponctionnés

Notre étude montre aussi que le nombre d'ovocytes ponctionnés est diminué chez les patientes opérées avant FIV+/-ICSI (7.0 (5.0 à 10.0) vs 6.0 (4.0 à 8.0) ($p=0.015$)). Cette diminution est prédominante chez les femmes avec des endométrions (7.4 vs 5.9 ($p=0.017$)). Ceci pourrait s'expliquer par la kystectomie des endométrions au cours de la chirurgie complète de l'EPP digestive. Ce geste est à risque de diminution de l'AMH en post opératoire d'après les études de Gurkan Uncu et al. et de Kovacevik et al. (33,34). Néanmoins notre étude a montré les mêmes taux d'accouchement dans les deux groupes avec ou sans chirurgie. Bien que la chirurgie des endométrions diminue le nombre d'ovocytes ponctionnés, on peut se demander si la chirurgie complète de l'EPP digestive n'améliore pas la qualité ovocytaire par diminution de la toxicité directe de l'endomètre. Celui-ci augmente l'inflammation de la cavité pelvienne et le stress oxydatif au niveau de l'ovaire ce qui peut altérer le développement folliculaire et par la suite la morphologie ovocytaire (35).

Points forts et limites de l'étude

L'effectif de notre étude est le plus important connu à ce jour : nous avons réunis 189 patientes. Les patientes ont bénéficié d'une FIV+/-ICSI précédée ou non d'une

chirurgie selon un protocole bien défini et avec une décision prise de façon collégiale en RCP (11). L'étude étant monocentrique, les patientes ont bénéficié des mêmes protocoles de chirurgie et de FIV+/-ICSI.

Notre étude présente aussi des faiblesses : Il s'agit d'un recueil rétrospectif qui peut induire un biais de sélection et un biais d'information. L'absence de randomisation des patientes crée un biais de sélection. En effet les patientes très symptomatiques étaient incluses dans le groupe B d'emblée. On peut donc s'interroger sur une répartition équitable du caractère inflammatoire de la maladie entre les groupes A et B. Mais la randomisation des patientes semble difficilement réalisable : elle ne pourrait s'adresser qu'à un sous-groupe de patientes peu symptomatiques. Notre effectif reste faible, bien qu'il soit le plus important rapporté à ce jour dans ce type d'étude.

CONCLUSION

Notre étude montre que la prise en charge de l'infertilité associée à une EPP digestive selon l'un ou l'autre protocole (FIV+/-ICSI d'emblée versus chirurgie puis FIV+/-ICSI) n'a pas d'impact sur le taux d'accouchement. Le type de prise en charge doit donc reposer sur la symptomatologie de la patiente. Une patiente symptomatique devant bénéficier d'une résection complète de ses lésions d'EPP avec atteinte digestive.

Nous avons aussi montré une diminution du nombre d'ovocytes ponctionnés chez les patientes opérées et plus particulièrement chez celles opérées d'endométriomes, mais avec des taux d'accouchement similaires entre les deux groupes (FIV+/-ICSI d'emblée ou chirurgie puis FIV+/-ICSI). Ces résultats suggèrent une amélioration de la qualité ovocytaire par la chirurgie malgré la diminution du nombre d'ovocytes ponctionnés.

TABLEAUX ET FIGURES

Figure 1 : Diagramme de flux

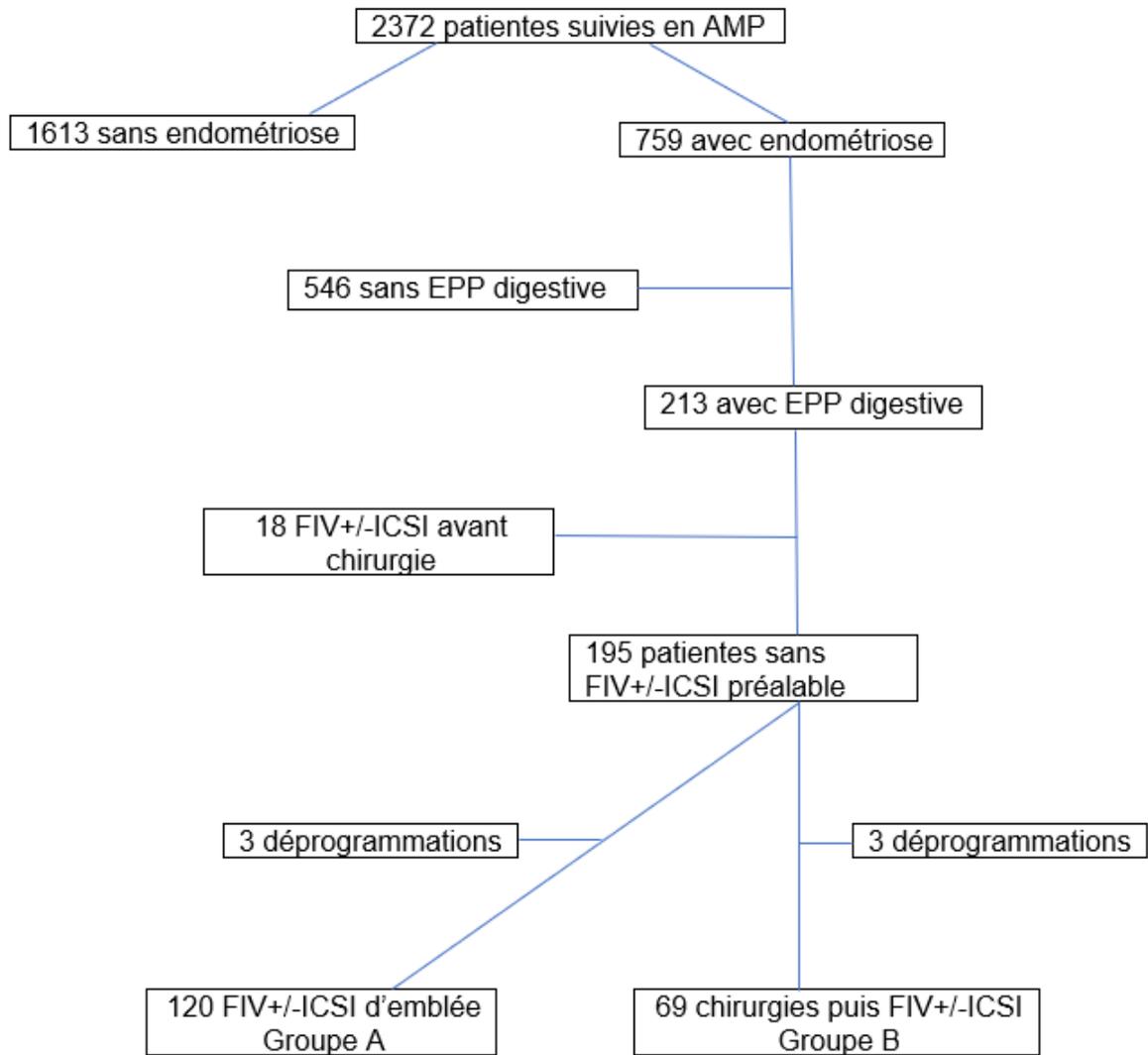


Tableau 1 : Caractéristiques de la population

Caractéristiques	Groupe A n=120 patientes	Groupe B n=69 patientes	p-value
Age ≥35ans, n(%)	18(15.1)	10(14.5)	0.91
IMC (kg/m ²), m(SD)	23.4±4.2	23.0±4.1	0.59
Gestité, n(%)			NA
0	95(79.2)	57(82.6)	
1	21(17.5)	9(13.0)	
2	4(3.3)	2(2.9)	
4	0(0.0)	1(1.4)	
Nulliparité, n(%)	95(79.2)	57(82.6)	0.57
Durée infertilité, n(%)			0.005
<1 ans	11(9.2)	1(1.4)	
1-3 ans	65(54.6)	28(40.6)	
>3 ans	43(36.1)	40(50.8)	
Tabac ≥5/jour, n(%)	27(23.3)	10(15.9)	0.24
Infertilité masculine, n(%)	18(15.0)	18(26.1)	0.062
Adénomyose, n(%)	33(28.4)	26(37.7)	0.19
Endométriose, n(%)	76(66.1)	46(66.7)	0.94
AMH >14 pmol/l, n(%)	77(72.0)	35(64.8)	0.35

IMC : indice de masse corporelle, AMH : hormone anti mullerienne, p-value : valeur de probabilité

Les caractéristiques suivantes : l'âge, la gestité, la nulliparité, la durée d'infertilité, le tabagisme, l'infertilité masculine associée, l'adénomyose associée, la présence d'endométriome associés, une AMH>14pmol/l sont présentées en nombre (n) et en pourcentage (%) de patientes ayant ces caractéristiques. La caractéristique de l'IMC est présentée en moyenne (m) associée à une déviation standard (SD).

Tableau 2 : Issues clinico-biologiques des FIV+/-ICSI

Issues clinico-biologiques	Groupe A n=215 ponctions	Groupe B n=109 ponctions	p- value
AMP par FIV, n(%)	168(78.1)	78(71.6)	0.19
AMP par FIV+ICSI, n(%)	47(21.9)	31(28.4)	0.19
Ponctions par femme, m(SD)	1.79(±1.45)	1.58(±1.26)	0.82
Durée de stimulation (en jours) par ponction, m(SD)	10.8(±6)	10.5(±4.5)	0.46
FSH (UI/l) totale par ponction, m(SD)	3207(±1631)	3541(±1673)	0.05
Ovocytes ponctionnés par ponction, médiane(IQR)	7.0(5.0 à 10.0)	6.0(4.0 à 8.0)	0.015
Zygotes obtenus par ponction, m(SD)	3.03(±3)	2.88(±2.9)	0.61
Embryons obtenus par ponction, médiane(IQR)	3.0(1.0 à 5.0)	3.0(1.0 à 4.0)	0.17
Grossesses cliniques obtenues par ponction, n(%)	81(37.7)	40(36.7)	0.93
Accouchements obtenus par ponction, n(%)	62(28.8)	33(30.3)	0.72
FCS obtenues par ponction, n(%)	18 (22.2)	5 (12.5)	0.27

AMP : assistance médicale à la procréation, FIV : fécondation in vitro, ICSI : injection intra cytoplasmique de sperme, FSH : hormone folliculo-stimulante, UI/l : unité internationale par litre, FCS : fausse couche spontanée, p-value : valeur de probabilité.

Les nombres (n) de FIV, de FIV+ICSI, de grossesses cliniques, d'accouchement et de fausse couche spontanée obtenus sont exprimés en pourcentages (%). Les nombres de ponction par patiente, de jours de stimulation par ponction, de zygotes obtenus par ponction et la quantité de FSH injectée par ponction sont exprimés en moyenne (m) associée à une déviation standard (SD). Les nombres d'ovocytes ponctionnés et d'embryons obtenus par ponction sont exprimés en médiane associée à un interquartile (IQR)

Tableau 3 : Analyse de sous-groupe des facteurs pouvant influencer sur le nombre d'ovocytes totaux ponctionnés

Sous-groupe	Ovocytes obtenus				Différences (IC à 95%)	p-value	p-het
	Groupe A (215 ponctions)		Groupe B (109 ponctions)				
	m(SD)	n	m(SD)	n			
Age, années							0.35
<35	8.0(4.2)	181	6.9(5.5)	32	1.80(0.49 à 3.11)	0.007	
≥35	6.5(4.4)	91	6.5(4.0)	18	0.18(-3.26 à 3.63)	0.91	
Endométriose							0.56
Non	8.4(4.2)	59	7.7(4.6)	141	1.08(-1.07 à 3.24)	0.32	
Oui	7.4(4.8)	45	5.9(3.9)	64	1.86 (0.34 à 3.38)	0.017	
AMH							0.32
≤14 pmol/l	7.0(4.8)	57	8.2(4.2)	140	2.02(-0.38 à 4.41)	0.096	
>14 pmol/l	5.3(4.4)	31	7.6(4.3)	55	0.60(-1.02 à 2.21)	0.47	

AMH : hormone anti müllérienne

Les valeurs sont exprimées en moyenne (m) associée à une déviation standard (SD). Les différences sont obtenues à l'aide d'un modèle linéaire mixte et exprimées avec un intervalle de confiance (IC) à 95%. Le p-het (hétérogénéité) provient d'une interaction entre le sous-groupe et le groupe d'étude (A ou B) dans un modèle linéaire mixte.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. de Ziegler D, Borghese B, Chapron C. Endometriosis and infertility: pathophysiology and management. *Lancet*. 2010 Aug 28;376(9742):730-8.
2. Collinet P, Decanter C, Lefebvre C, Leroy J-L, Vinatier D. Endométriosis and infertility. *Gynécol Obstet Fertil*. 2006 May;34(5):379-84.
3. Bulun SE, Yilmaz BD, Sison C, Miyazaki K, Bernardi L, Liu S. Endometriosis. *Endoc Rev*. 2019 Aug 1;40(4):1048-79.
4. Zondervan KT, Becker CM, Koga K, Missmer SA, Taylor RN, Viganò P. Endometriosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 Jul 19;4(1):9.
5. Chapron C, Jacob S, Dubuisson J-B, Vieira M, Liaras E, Fauconnier A. Laparoscopically assisted vaginal management of deep endometriosis infiltrating the rectovaginal septum. *Acta Obstet et Gynecol Scand*. 2001 Apr;80(4):349-54.
6. Eisenberg VH, Weil C, Chodick G, Shalev V. Epidemiology of endometriosis: a large population-based database study from a healthcare provider with 2 million members. *BJOG*. 2018 Jan;125(1):55-62.
7. de Ziegler D, Pirtea P, Carbonnel M, Poulain M, Cicinelli E, Bulletti C. Assisted reproduction in endometriosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019 Feb;33(1):47-59.
8. Bulun SE. Aromatase and estrogen receptor α deficiency. *Fertil Steril*. 2014 Feb;101(2):323-9.
9. Aghajanova L, Velarde MC, Giudice LC. The Progesterone Receptor Coactivator Hic-5 Is Involved in the Pathophysiology of Endometriosis. *Endocrinology*. 2009 Aug 1;150(8):3863-70.
10. Yoo J-Y, Kim TH, Fazleabas AT, Palomino WA, Ahn SH, Tayade C. KRAS Activation and over-expression of SIRT1/BCL6 Contributes to the Pathogenesis of Endometriosis and Progesterone Resistance. *Sci Rep*. 2017 Jul 28;7(1):6765.
11. Dell'oro M, Collinet P, Robin G, Rubod C. Multidisciplinary approach for deep endometriosis: interests and organization. *Gynécol Obstet Fertil*. 2013 Jan;41(1):58-64.
12. Donnez J, Squifflet J. Complications, pregnancy and recurrence in a prospective series of 500 patients operated on by the shaving technique for deep rectovaginal endometriotic nodules. *Hum Reprod*. 2010 Aug;25(8):1949-58.
13. Vercellini P, Somigliana E, Viganò P, Abbiati A, Barbara G, Crosignani PG. Surgery for endometriosis-associated infertility: a pragmatic approach. *Hum Reprod*. 2009 Feb;24(2):254-69.

14. Ballester M, d'Argent EM, Morcel K, Belaisch-Allart J, Nisolle M, Darai E. Cumulative pregnancy rate after ICSI-IVF in patients with colorectal endometriosis: results of a multicentre study. *Hum Reprod.* 2012 Apr;27(4):1043-9.
15. Bendifallah S, Roman H, Mathieu d'Argent E, Touleimat S, Cohen J, Darai E, et al. Colorectal endometriosis-associated infertility: should surgery precede ART? *Fertil Steril.* 2017 Sept;108(3):525-531.e4.
16. Neto MAC, Ludwin A, Borrell A, Benacerraf B, Dewailly D, Costa F da S. Counting ovarian antral follicles by ultrasound: a practical guide. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018 Jan;51(1):10-20.
17. Hedon B, Ayel J-P. Management of the infertile couple. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 2010 Dec;39(8):S1.
18. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile male: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2015 Mar;103(3):e18-25.
19. Colpi GM, Francavilla S, Haidl G, Link K, Behre HM, Goulis DG, Krausz C, Giwercman A. European Academy of Andrology guideline Management of oligo-asthenoteratozoospermia. *Andrology.* 2018 Jul;6(4):513-24.
20. Nisenblat V, Bossuyt PM, Farquhar C, Johnson N, Hull ML. Imaging modalities for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Feb 26;2(2):CD009591.
21. Bazot M, Darai E. Diagnosis of deep endometriosis: clinical examination, ultrasonography, magnetic resonance imaging, and other techniques. *Fertil Steril.* 2017 Dec;108(6):886-94.
22. Collinet P, Fritel X, Revel-Delhom C, Ballester M, Bolze PA, Borghese B, et al. Management of endometriosis. *J Gynecol Obstet Hum Repro.* 2018 Sept;47(7):265-74.
23. Cohen J, Mathieu d'Argent E, Salleret L, Antoine J-M, Chabbert-Buffet N, Bendifallah S, et al. Fertility and deep infiltrating endometriosis. *Presse Med.* 2017 Dec;46(12):1184-1191.
24. Alpha Scientists in Reproductive Medicine and ESHRE Special Interest Group of Embryology. The Istanbul consensus workshop on embryo assessment: proceedings of an expert meeting. *Hum Reprod.* 2011 Jun;26(6):1270-83.
25. Mackens S, Santos-Ribeiro S, van de Vijver A, Racca A, Van Landuyt L, Tournaye H, Blockeel C. Frozen embryo transfer: a review on the optimal endometrial preparation and timing. *Hum Reprod.* 2017 Nov;32(11):2234-2242.
26. HAS, CNGOF. Prise en charge de l'endométriose. Méthode Recommandations pour la pratique clinique. Argumentaire scientifique. 2017 Dec.

27. Daraï E, Cohen J, Ballester M. Colorectal endometriosis and fertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017 Feb;209:86-94.
28. Ballester M, Roman H, Mathieu E, Touleimat S, Belghiti J, Daraï E. Prior colorectal surgery for endometriosis-associated infertility improves ICSI-IVF outcomes: results from two expert centres. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017 Feb;209:95-9.
29. Cohen J, Thomassin A, Mathieu D'Argent E, Laas E, Canlorbe G, Zilberman S, Belghiti J, Thomassin-Naggara I, Bazot M, Ballester M, Daraï E. Fertility before and after surgery for deep infiltrating endometriosis with and without bowel involvement: a literature review. *Minerva Ginecol.* 2014 Dec;66(6):575-87.
30. Stepniowska A, Pomini P, Bruni F, Mereu L, Ruffo G, Ceccaroni M, et al. Laparoscopic treatment of bowel endometriosis in infertile women. *Hum Reprod.* 2009 Jul;24(7):1619-25.
31. Capelle A, Lepage J, Langlois C, Lefebvre C, Dewailly D, Collinet P, Rubod C. Surgery for deep infiltrating endometriosis before in vitro fertilization : no benefit for fertility? *Gynécol Obstet Fertil.* 2015 Feb;43(2):109-16.
32. Daraï E, Thomassin I, Barranger E, Detchev R, Cortez A, Houry S, Bazot M. Feasibility and clinical outcome of laparoscopic colorectal resection for endometriosis. *Am J Obstet Gynecol.* 2005 Feb;192(2):394-400.
33. Clavien PA, Barkun J, Oliveira M de, Vauthey J, Dindo D, Schulick R, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year Experience. *Ann Surg.* 2009 Aug;250(2):187-96.
34. Abo C, Moatassim S, Marty N, Saint Ghislain M, Huet E, Bridoux V, Tuech JJ, Roman H. Postoperative complications after bowel endometriosis surgery by shaving, disc excision, or segmental resection: a three-arm comparative analysis of 364 consecutive cases. *Fertil Steril.* 2018 Jan;109(1):172-178.e1.
35. 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.

ANNEXES

Classification des complications opératoires selon Clavien Dindo

Grade	Définition	Exemples
Grade I	Tout évènement post-opératoire indésirable ne nécessitant pas de traitement médical, chirurgical, endoscopique ou radiologique. Les seuls traitements autorisés sont les antiémétiques, antipyrétiques, antalgiques, diurétiques, électrolytes et la physiothérapie.	Iléus, abcès de paroi mis à plat au chevet du patient
Grade II	Complication nécessitant un traitement médical n'étant pas autorisé dans le grade 1.	Thrombose veineuse périphérique, nutrition parentérale totale, transfusion
Grade III	Complication nécessitant un traitement chirurgical, endoscopique ou radiologique.	
IIIa	Sans anesthésie générale	Ponction guidée radiologiquement
IIIb	Sous anesthésie générale	Reprise chirurgicale pour saignement ou autre cause
Grade IV	Complication engageant le pronostic vital et nécessitant des soins intensifs	
IVa	Défaillance d'un organe	Dialyse
IVb	Défaillance multi-viscérale	
Grade V	Décès	
Suffixe d	Complication en cours au moment de la sortie du patient nécessitant un suivi ultérieur (d = discharge)	

AUTEUR : Nom : DUMOUCHEL DE PREMARE

Prénom : Catherine

Date de soutenance : 08 janvier 2021

Titre de la thèse : Quel est l'impact de la chirurgie des lésions d'endométriose profonde digestive sur le succès de la fécondation avec ou sans micro-injection intracytoplasmique de spermatozoïde ?

Thèse - Médecine - Lille « 2021 »

Cadre de classement : Gynécologie Obstétrique

DES + spécialité : Gynécologie Obstétrique

Mots-clés : Endométriose pelvienne profonde digestive, infertilité, chirurgie, FIV+/-ICSI

Résumé :

Contexte : L'endométriose pelvienne profonde peut être associée à une infertilité. Dans ce contexte, la conduite à tenir afin d'optimiser la prise en charge de l'infertilité associée à l'endométriose pelvienne profonde digestive est mal définie : chirurgie de l'ensemble des lésions puis FIV+/-ICSI ou bien FIV+/-ICSI d'emblée ?

Objectif : Evaluer les taux cumulés d'accouchement par ponction chez les patientes avec une EPP digestive associée à une infertilité selon la prise en charge : chirurgie puis FIV+/-ICSI ou bien FIV+/-ICSI d'emblée.

Matériels et méthodes : Etude rétrospective, monocentrique (CHU de Lille) menée entre le 01 janvier 2007 et le 31 décembre 2018 à partir de la base de données JFIV. Deux groupes de patientes ont été individualisés : FIV+/-ICSI d'emblée (groupe A, 120 patientes, 215 ponctions) et groupe chirurgie puis FIV+/-ICSI (groupe B, 69 patientes, 109 ponctions).

Résultats : Les taux d'accouchements ne sont pas différents de façon statistiquement significative entre nos deux groupes (51.7% dans le groupe A vs 47.8% dans le groupe B ($p=0.61$)). Le nombre d'ovocytes ponctionnés est plus faible chez les patientes opérées (7.0 dans le groupe A vs 6.0 dans le groupe B ($p=0.015$)). Une analyse de sous-groupe montre une diminution du nombre d'ovocytes ponctionnés chez les patientes porteuses d'endométrioses opérées.

Conclusion : Notre étude semble montrer que la modalité de prise en charge de l'infertilité associée à une EPP digestive (FIV+/-ICSI d'emblée versus chirurgie puis FIV+/-ICSI) n'aurait pas d'impact sur le taux d'accouchement. Le choix de la stratégie de prise en charge doit donc reposer sur la symptomatologie de la patiente.

Composition du Jury :

Président : Pr Pierre COLLINET

Assesseurs : Dr Pauline PLOUVIER

Directeurs de thèse : Pr Chrystèle RUBOD DIT GUILLET et Dr Geoffroy ROBIN