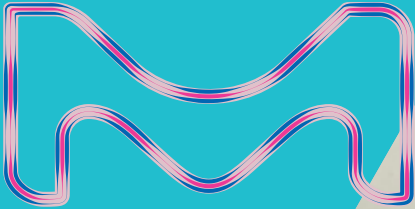


MERCK

endométriose et fertilité : quelle prise en charge ?

Dr François-Xavier Aubriot
Pr Charles Chapron
Dr Pietro Santulli



Introduction	3
Définitions	4
• Stade	4
• Prédipositions génétiques	5
• Physiopathologie de la douleur et de l'infertilité	5
Diagnostic	8
• Diagnostic précoce	8
• Fréquence	8
• Clinique	9
• Examens complémentaires	9
Prise en charge	11
• Prise en charge en cas d'infertilité (avec ou sans douleur)	11
• Le traitement médical	12
• Place de la chirurgie	12
• L'AMP	13
• Prise en charge en dehors de l'infertilité	15
Cas particuliers	17
• Kystes endométriosiques : Problème de récidence	17
• Adénomyose	19
• L'endométriose profonde	20
Conclusion	22
Références bibliographiques	24

Dr Pietro Santulli
Chirurgie Gynécologique et Assistance Médicale à la Procréation
Port Royal - Hôpitaux Universitaires Paris Centre
53 avenue de l'Observatoire
75679 Paris 14

Dr François-Xavier Aubriot
181 avenue Bosquet 75007 Paris

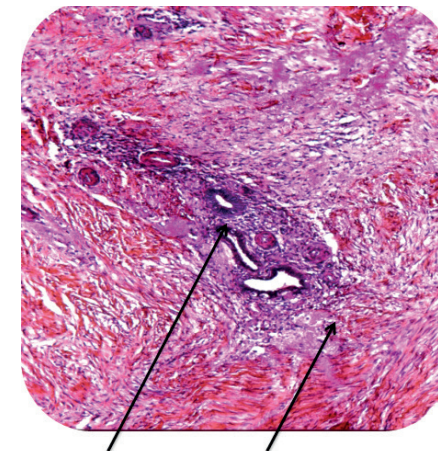
Pr Charles Chapron
Chirurgie Gynécologique et Assistance Médicale à la Procréation
Port Royal - Hôpitaux Universitaires Paris Centre
53 avenue de l'Observatoire
75679 Paris 14

L'endométriose est une pathologie bénigne, chronique, inflammatoire et oestrogéno-dépendante, dont la physiopathologie demeure mal élucidée, bien que l'inflammation joue un rôle central. L'endométriose se définit par la présence de tissu endométrial, associant stroma et glande, en dehors de la cavité utérine⁽¹⁾. L'hétérogénéité nosologique de cette pathologie ainsi que sa prévalence élevée en font un centre d'intérêt de nombreux spécialistes. Au regard de la littérature récente, l'endométriose toucherait 5 à 15 % des femmes en âge de procréer⁽²⁾ ; cette prévalence étant accrue en cas de douleurs pelviennes et/ou d'infertilité⁽¹⁾. Le diagnostic d'endométriose est fait le plus souvent après un long délai de souffrances et de nomadisme médical.

Les manifestations cliniques principales de l'endométriose sont les douleurs d'intensité variable, parfois sévères et invalidantes ainsi que l'infertilité, avec un réel impact sur la qualité de vie des patientes^(1,3).

Le traitement de l'endométriose comporte trois options :

- le traitement médical avec des thérapeutiques hormonales à visée anti-gonadotrope
- le traitement chirurgical
- l'assistance médicale à la procréation



Glande Stroma

Figure 1 : Endomètre ectopique

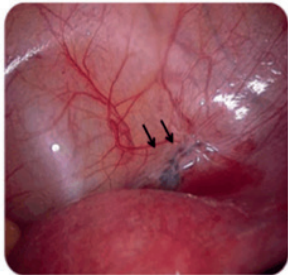
Stade

Différentes formes d'endométriose ont été décrites : l'endométriose superficielle, constituée d'implants adhérents à la surface du péritoine, à distinguer de l'endométriose profonde (DIE pour « deeply infiltrating endometriosis »), définie par une pénétration de la lésion sous le péritoine d'au moins 5 mm ou encore, selon une définition plus récente, par une atteinte histologique de la musculature de l'organe cible⁽⁴⁾ ; et enfin l'endométriose caractérisé par le développement de kystes ovariens. L'intrication de plusieurs types d'atteinte représente une situation fréquente⁽⁵⁾.

Différentes classifications de l'endométriose ont été proposées.

La classification actuellement la plus utilisée est la classification révisée de la Société Américaine de Fertilité (AFS)⁽⁶⁾. La description de quatre types de lésions (lésions péritonéales, lésions ovariennes, adhérences annexielles et oblitération du cul de sac de Douglas) permet de calculer un score et de définir quatre stades de la maladie : du stade 1 (minime) au stade 4 (sévère). Cependant, ce score n'a qu'une valeur descriptive relative et non une valeur pronostique. Le lien entre l'intensité des symptômes douloureux et le score est limité. En matière d'infertilité, sa valeur prédictive est encore plus faible.

Endométriose superficielle (SUP)



Endométriose (OME)



Endométriose profonde (DIE)

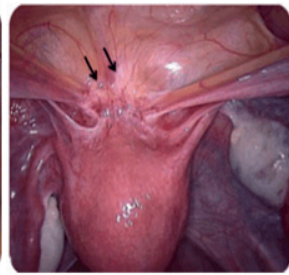


Figure 2 : Phenotypes

Prédispositions génétiques

Une composante héréditaire de la maladie a été établie dans plusieurs études. Le risque pour les apparentés au premier degré de femmes atteintes d'endométriose sévère est 6 fois plus élevé que pour les proches de femmes indemnes⁽⁷⁾. D'autre part, les études de jumeaux monozygotes montrent des taux de concordance élevés, supérieurs à 87 %, pour l'endométriose confirmée histologiquement^(8, 9).

Les études de liaison ont permis de mettre en évidence des gènes candidats avec une plausibilité biologique satisfaisante^(10, 11). L'acquisition d'altérations génomiques confère un potentiel de survie aux cellules endométriales, favorisant ainsi le développement d'implants ectopiques. L'observation d'une altération génomique de l'endomètre eutopique provoquée par des facteurs épigénétiques ou par un stress oxydatif, a été rapportée dans plusieurs études^(12, 13). Il existe de plus en plus de preuves quant au rôle des hormones stéroïdes dans la régulation épigénétique de la fonction endométriale et sur la possibilité d'une dysrégulation chez les femmes atteintes d'endométriose⁽¹⁴⁾.

Physiopathologie de la douleur et de l'infertilité

Bien que les mécanismes physiopathologiques à l'origine de l'endométriose restent encore obscurs, la théorie de l'implantation est actuellement la plus largement acceptée⁽¹⁵⁾ et le phénomène de reflux menstruel paraît être le primus movens du développement de la maladie. L'endométriose proviendrait des cellules endométriales refluant à travers les trompes pendant les règles et s'implantant à la surface du péritoine et des organes pelviens.

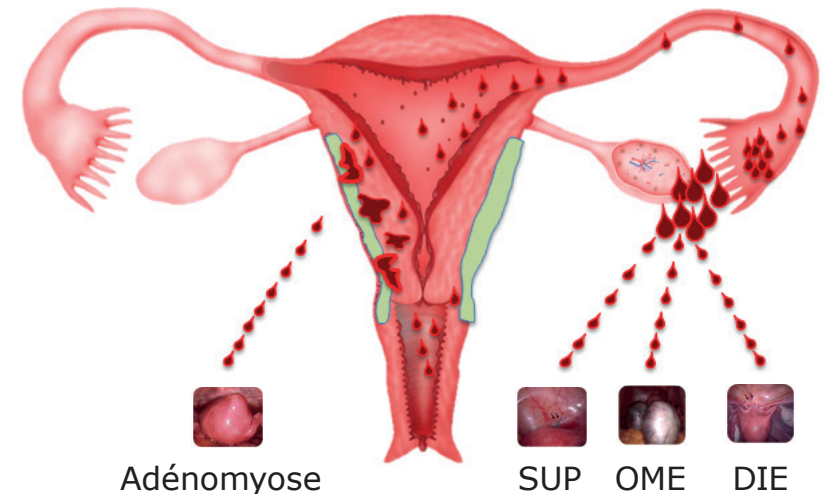


Figure 3 : Théorie du reflux menstruel

L'inflammation locale chronique présente dans l'endométriose est responsable d'une production accrue de cytokines, prostaglandines, facteurs de croissance et facteurs pro-angiogéniques, favorisant eux-mêmes le développement de l'endométriose selon une boucle d'autorégulation positive^(16, 17). Le microenvironnement péritonéal est riche en prostaglandines qui jouent un rôle central dans la genèse de la maladie mais aussi dans ses conséquences cliniques : douleur et/ou infertilité^(18, 19).

Bien que la douleur soit fréquemment associée à l'endométriose, la relation entre la symptomatologie douloureuse et l'extension de la maladie reste à élucider. L'endométriose pelvienne profonde est la seule lésion macroscopique pour laquelle le lien avec la symptomatologie douloureuse est bien compris. Les résultats d'études de corrélation histologique fournissent des arguments plausibles en faveur de cette relation causale. Une série prospective portant sur 643 patientes retrouvait une forte association entre les symptômes douloureux les plus sévères et l'existence d'une endométriose pelvienne profonde⁽²⁰⁾. Après analyse multivariée, il existait une relation significative entre la profondeur de pénétration des lésions et l'intensité des douleurs, contrairement au volume des lésions, à leur étendue ou à la présence d'endométriomes qui n'étaient pas corrélés aux symptômes douloureux. La relation entre endométriose profonde et douleur peut s'expliquer par la compression ou l'infiltration des nerfs des espaces pelvi-sous-péritonéaux par les implants profonds⁽²¹⁾.

D'autre part, l'hyperexcitabilité du système nerveux central, probablement induite par la sensibilisation du système nerveux périphérique, pourrait expliquer le fait que certaines patientes aient des douleurs plus intenses et plus étendues que d'autres⁽²²⁾.

Ainsi, la relation entre endométriose et douleur est complexe^(23, 24). De nombreux facteurs semblent interférer, en dehors de la susceptibilité individuelle à la douleur, elle-même sujette à d'importantes variations⁽²²⁾.

L'endométriose a un impact sur la fertilité des patientes à trois niveaux :

- la cavité abdomino-pelvienne
- l'ovaire
- l'utérus

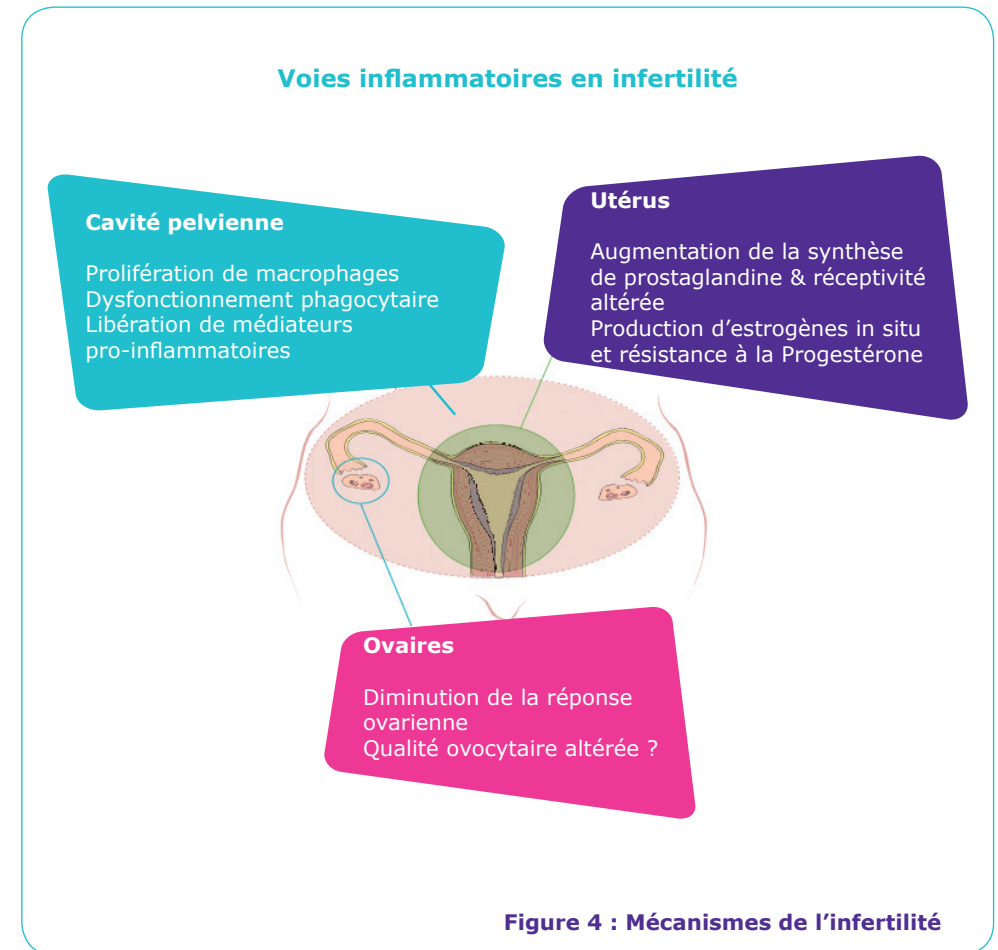
L'inflammation chronique présente au sein de la cavité pelvienne en cas d'endométriose perturbe l'interaction entre spermatozoïde et ovocyte. Il en résulte une diminution des chances de conception spontanée ou « in vivo ».

D'autre part, la présence éventuelle d'endométriomes ainsi que la chirurgie ovarienne interfèrent avec le développement des follicules ovariens ; particulièrement en cas d'Assistance Médicale à la Procréation (AMP), où l'on note une diminution du nombre d'ovocytes recueillis lors de la stimulation ovarienne.

Enfin, des données récentes ont montré que l'endomètre eutopique était anormal en cas d'endométriose⁽²⁵⁾. Ces altérations fonctionnelles rencontrées en cas d'endométriose semblent altérer la qualité de la réceptivité endométriale et expliquent ainsi les échecs de grossesse en AMP^(26, 27).

Les principaux mécanismes en cause sont :

- la résistance à la progestérone
- l'inflammation
- une stéroïdogenèse accrue
- l'existence d'une adényomyose associée^(1, 28)



Le diagnostic d'endométriose est histologique et repose sur l'identification, en position ectopique, de glandes endométriales et/ou d'un épithélium de type endométrial au sein d'un tissu conjonctif appelé stroma ou chorion cytogène. La prise en charge de l'endométriose exige une réflexion globale dont l'objectif principal est de réaliser le bilan exact de l'étendue des lésions endométriosiques ainsi que d'évaluer leur impact clinique.

Diagnostic précoce

Le retard au diagnostic d'endométriose demeure à l'heure actuelle un problème majeur.

Certains paramètres cliniques facilement recueillis à l'interrogatoire des patientes, lorsqu'ils sont associés à d'autres facteurs tels que la douleur, peuvent contribuer à évoquer le diagnostic d'endométriose et à le confirmer précocement.

La période de l'adolescence en particulier, pendant laquelle les premiers symptômes de la maladie apparaissent dans 70 % des cas, semble être une période charnière dans l'endométriose.

Les différents marqueurs pouvant être associés à l'endométriose durant cette période sont :

- les antécédents familiaux d'endométriose (en particulier au premier degré)
- l'existence d'une dysménorrhée primaire sévère
- l'absentéisme scolaire au moment des règles
- la notion de dysménorrhées résistant à un traitement par AINS ainsi que la nécessité de devoir prescrire une pilule œstro-progestative à visée antalgique⁽²⁹⁾.

Ces éléments d'interrogatoire peuvent également être couplés à des données échographiques. En effet, la présence d'un endométriome, facile à diagnostiquer sur une échographie même non spécialisée, apparaît comme un facteur de risque de lésion endométriosique profonde, ce d'autant plus qu'il est douloureux, volumineux et bilatéral⁽³⁰⁾.

Fréquence

Il est difficile de donner une prévalence exacte de cette pathologie dans la population générale compte tenu de son hétérogénéité clinique et anatomique, ainsi que de la difficulté d'avoir une certitude diagnostique en dehors d'un examen histologique post-opératoire.

Différentes catégories de patientes sont le plus souvent identifiées :

- Les patientes asymptomatiques chez qui le diagnostic est porté suite à des procédures chirurgicales non liées à l'endométriose.
- Les patientes endométriosiques présentant une symptomatologie à type de douleurs pelviennes.
- Les patientes infertiles.

La prévalence la plus élevée est retrouvée chez les patientes infertiles avec des valeurs variant de 5 à 50 % selon les études⁽¹⁾. C'est chez les patientes asymptomatiques relevant d'une procédure chirurgicale non liée à l'endométriose que la prévalence est la plus basse, de 2 à 18 %. Chez les patientes souffrant de douleurs pelviennes, la prévalence varie de 5 à 21 %^(31, 32).

Clinique

Les manifestations cliniques principales de l'endométriose sont les douleurs, d'intensité variable, parfois sévères et invalidantes, ainsi que l'infertilité, avec un impact fréquent sur la qualité de vie des femmes⁽¹⁾.

La douleur est le principal symptôme de l'endométriose. La proportion de douleurs pelviennes associées à l'endométriose est de 24,6 % contre 19,6 % pour l'infertilité⁽³³⁾. La sémiologie douloureuse est variable, à type de dysménorrhée, dyspareunie, douleurs pelviennes chroniques, signes fonctionnels digestifs et urinaires. Plusieurs études ont permis de préciser l'existence d'un parallélisme entre la localisation anatomique et la sémiologie douloureuse^(34, 35). La douleur peut avoir, de part son intensité et sa chronicité, de véritables conséquences tant sur la vie sociale ou professionnelle que sur la personnalité des patientes^(36, 37). Dans une cohorte prospective de 104 patientes endométriosiques, les auteurs retrouvaient des signes de dépression chez 87 % des malades et des signes de névrose anxieuse chez 88 % des patientes⁽³⁸⁾.

Examens complémentaires

Dans la pratique quotidienne, l'évaluation de l'intensité des symptômes douloureux permet d'orienter la réalisation des examens complémentaires radiologiques, notamment en cas d'endométriome ovarien. En effet, en présence d'endométriome ovarien, les douleurs pelviennes sévères sont significativement corrélées à la présence de lésions d'endométriose profonde associée. Ainsi, en cas d'endométriome douloureux, le clinicien doit réaliser un bilan approprié afin d'apprécier l'étendue de la maladie et de rechercher des lésions d'endométriose profonde⁽³⁰⁾.

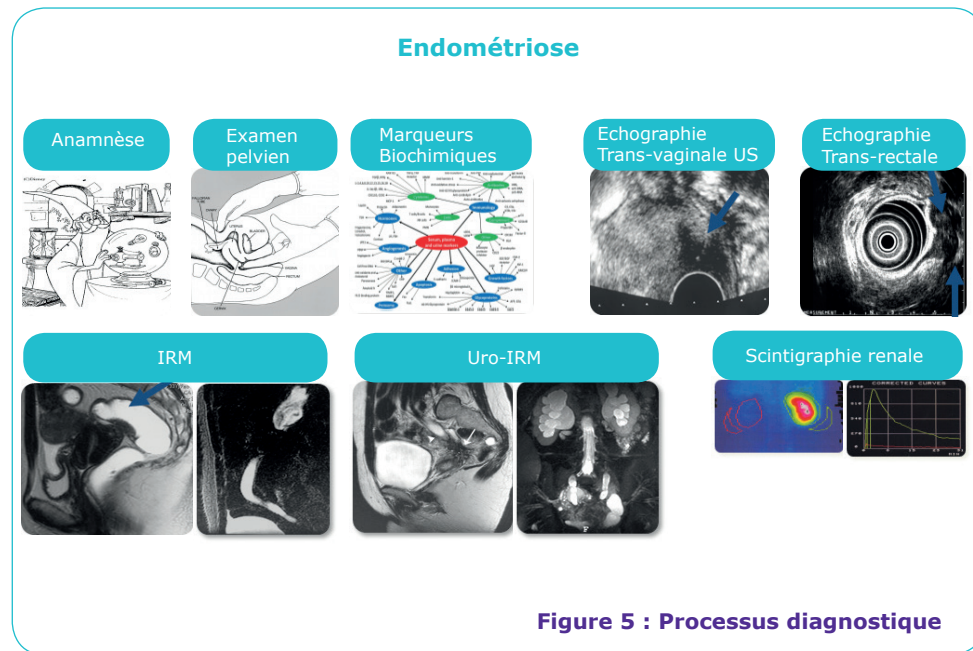
L'examen clinique, bien que fondamental pour orienter le diagnostic, ne permet pas de faire un bilan complet de l'étendue des lésions d'endométriose ; il est donc nécessaire de procéder à des explorations par examens complémentaires.

Le premier examen à réaliser est une échographie endovaginale, de préférence dans un centre spécialisé en imagerie de l'endométriose⁽³⁹⁾.

L'échographie endorectale a fait preuve de son efficacité dans le diagnostic des nodules rectaux⁽⁴⁰⁾. Cependant, cet examen complémentaire, malgré son caractère invasif, ne permet d'explorer que la région recto-sigmoïdienne et expose au risque de méconnaître des lésions digestives haut situées. Ainsi, actuellement, cet examen n'a pas d'indication en première intention dans l'exploration de l'endométriose⁽³⁹⁾.

L'imagerie par résonance magnétique permet de réaliser un bilan complet de l'étendue pelvienne des lésions⁽⁴¹⁾.

La véritable difficulté au diagnostic d'endométriose ne vient pas de la puissance diagnostique des examens complémentaires mais du retard au diagnostic⁽⁴²⁾.



Prise en charge en cas d'infertilité (avec ou sans douleur)

Une endométriose est retrouvée dans 35 à 55 % des cas dans une population de femmes infertiles. De plus, 30 à 50 % des patientes endométriosiques présentent une infertilité⁽⁴³⁾.

Certains mécanismes sont évidents, tels les modifications anatomiques du pelvis, principalement retrouvées dans les endométrioses, stade III et IV.

En cas d'endométriose profonde, celle-ci est souvent associée à des adhérences, à des implants péritonéaux, à des endométriomes et à de l'adénomyose. Seules 6 % des patientes sont porteuses d'un nodule isolé d'endométriose profonde⁽⁴⁵⁾.

D'autre part, chez les patientes souffrant d'adénomyose (caractérisée par la présence anormale d'ilots endométriaux au sein du myomètre entourés d'une prolifération de fibres musculaires lisses), le myomètre présente une anomalie de péristaltisme ; ce qui pourrait avoir un impact sur la fertilité et l'implantation^(46,47). On observe également une modification de la vascularisation endométriale en cas d'adénomyose, modification qui pourrait aussi jouer un rôle dans le défaut d'implantation et dans l'augmentation du taux de fausse couche.

Enfin, il a été rapporté en cas d'endométriose, une fréquence plus élevée de polype et de fibrome en présence d'une infertilité, anomalie qu'il ne faudra pas omettre de prendre en charge dans la démarche thérapeutique⁽⁴⁴⁾.

En l'absence d'anomalie anatomique au niveau du pelvis, de nombreuses hypothèses ont été évoquées afin d'expliquer l'abaissement de la fertilité chez les femmes endométriosiques, en particulier, en cas d'endométriose minime et modérée, stade I et II.

Tout d'abord, les modifications de la qualité du liquide péritonéal pourraient intervenir dans l'infertilité. En effet, on observe la présence d'un grand nombre de marqueurs de l'inflammation (cytokines, facteur de croissance, facteur angiogénique) au sein du liquide péritonéal des patientes endométriosiques. Il existe une augmentation du nombre des macrophages et de leur activité ainsi que des cytokines inflammatoires. L'interleukine 6 est sécrétée par les macrophages, elle aurait une activité délétère sur la mobilité des spermatozoïdes⁽⁴⁹⁾. De plus, on observe une activité anormale des cellules NK dans le sang, le liquide péritonéal et dans l'endomètre des patientes endométriosiques⁽⁴⁸⁾. Le TNF-alpha sécrété par un certain nombre de cellules comme les macrophages et les cellules NK, faciliterait, par ailleurs, l'adhésion du stroma endométriale au péritoine et la prolifération des lésions endométriosiques.

Ainsi, de très nombreuses substances sont anormalement présentes et actives dans le liquide péritonéal des femmes porteuses d'une endométriose. Leur rôle est mal connu pour expliquer l'abaissement de la fertilité. Néanmoins, ce liquide aurait un effet néfaste sur l'ovocyte, les spermatozoïdes, l'interaction gamétique, l'embryon et la fonction tubaire. On retrouve ainsi, une altération du liquide folliculaire. Au niveau des cellules du cumulus, on observe une diminution de l'ATP, lié à un dysfonctionnement des mitochondries⁽⁵⁰⁾. Un certain nombre de publications retrouve ainsi une altération de la qualité des ovocytes^(51,52,53) expliquant la difficulté à concevoir pour certaines endométrioses minimales stade I et II.

D'autre part, l'endomètre des patientes endométriosiques est susceptible d'être modifié, ce qui pourrait altérer l'implantation^(54,55,56).

La suppression transitoire de la fonction ovarienne pourrait corriger ces modifications et améliorer l'implantation.

Ainsi, la démarche thérapeutique en cas d'infertilité a comme principe, soit de diminuer l'activité endométriosique pelvienne par un traitement médical freinateur ou chirurgical destructeur, soit de contourner l'effet délétère pelvien de l'endométriose sur la fécondation par la FIV, si cela est possible.

Le traitement médical

Les traitements médicaux visent à supprimer la fonction ovarienne afin de diminuer l'activité endométriosique pelvienne. Ils sont pour la plupart contraceptifs et plutôt proposés en cas de douleurs. Ainsi les traitements médicaux hormonaux n'ont aucune indication en cas d'infertilité.

La seule place des traitements hormonaux dans ce contexte est en cas de recours à l'AMP. En effet si des patientes doivent bénéficier d'une Fécondation in Vitro, le blocage de la fonction ovarienne pendant 3 à 6 mois par les agonistes de la LH-RH⁽⁵⁷⁾, ou par la pilule pendant 6 à 8 semaines, pourrait intervenir sur la qualité ovocytaire et sur l'implantation en améliorant ses résultats^(58, 63)

Place de la chirurgie

L'objectif de la chirurgie est de rétablir une anatomie pelvienne normale et de détruire les lésions endométriosiques. Cette démarche paraît logique⁽⁵⁹⁻⁶⁰⁾ et ceci, quelque soit le stade de l'endométriose. Cette donnée a été rapportée dans des formes minimales d'endométriose, stade I et II par deux études, celle de Marcoux⁽⁶¹⁾ et Parazzini⁽⁶²⁾.

Néanmoins, il faut avoir à l'esprit que la chirurgie ne prend pas en compte les autres paramètres de la fertilité, tels que les troubles de l'ovulation ou la participation d'une infertilité masculine. Elle n'aboutit pas à une grossesse immédiate et pourrait altérer la réserve ovarienne, ceci étant à prendre en compte en fonction de l'âge de la patiente et de sa réserve ovarienne.

De plus, la chirurgie n'améliore pas les chances de grossesse si une FIV est envisagée, sauf en cas d'hydrosalpinx, dont l'ablation améliore le taux de grossesse.

Au total, la chirurgie peut être proposée en première intention⁽⁶⁴⁾ en cas d'endométriose. Le taux de succès dépendra de l'extension de l'endométriose et du caractère complet de la chirurgie. Il faut néanmoins savoir que cette chirurgie peut, en particulier, en cas d'endométriose profonde, comporter des risques, ceci devant faire proposer cette chirurgie par des chirurgiens expérimentés dans des centres de référence, proposant à la patiente, une thérapeutique adaptée et un choix thérapeutique entre chirurgie et Fécondation in Vitro dépendant du cas clinique et non de la spécialisation du praticien.

Enfin, une publication récente a montré qu'il y avait un intérêt à proposer une fimbrioplastie en cas d'endométriose⁽⁶⁵⁾, ceci permettant d'améliorer la captation ovocytaire faisant passer le taux de grossesse de 28 à 40 %.

L'AMP

L'Insémination intra-utérine n'a pas réellement d'intérêt en cas d'endométriose, sauf, peut-être, après une chirurgie complète faite en première intention.

En cas d'échec, une FIV devra dans tous les cas, être rapidement proposée.

Il faut différencier l'influence de la FIV sur l'endométriose et celle de l'endométriose sur les résultats de la FIV.

En ce qui concerne l'influence de la FIV, et en particulier de la stimulation de l'ovulation sur l'évolutivité de l'endométriose, celle-ci paraît modeste⁽⁶⁶⁾. Néanmoins, il a été rapporté, en cas d'endométriose profonde, une aggravation de la symptomatologie douloureuse, voire de certaines lésions pelviennes. A ce titre, l'étude de D'Hooghe⁽⁶⁷⁾ retrouve une récurrence de l'endométriose plus importante après les stimulations de l'ovulation en inséminations qu'en cas de Fécondation in Vitro.

En ce qui concerne l'influence de l'endométriose sur les résultats de la FIV, les publications sur ce sujet sont plutôt équivoques.

Classiquement, il n'y a pas d'impact négatif sur les résultats de la FIV en cas d'endométriose⁽⁶⁸⁾. Cependant, des études plus récentes nuancent cette observation. La méta analyse de Barnhart⁽⁶⁹⁾ retrouve une diminution du taux de grossesse avec diminution du nombre d'ovocytes collectés, du nombre d'embryons obtenus et du taux d'implantation. Cette altération des résultats serait surtout observée pour les endométrioses sévères, stade III, IV, par rapport aux endométrioses modestes stade I, II⁽⁷⁰⁾.

Pour Somigliana⁽⁴⁵⁾, il existe en cas d'endométriose profonde, une diminution des résultats en FIV avec augmentation des taux de fausse couche, d'hypertension artérielle, de prématurité, de placenta praevia.

Néanmoins, cette donnée n'est pas retrouvée par tous⁽⁷¹⁾. Certains auteurs^(72, 73, 74, 75) ont comparé les résultats de la FIV en cas d'endométriose avec d'autres indications. Ceux-ci ont retrouvé une diminution du nombre

d'ovocytes, du nombre d'ovocytes matures, du nombre d'embryons et une diminution du risque d'hyperstimulation. Il y a une augmentation du risque d'annulation mais des taux de grossesse identiques après transfert, ceci permettant de penser qu'il n'y aurait pas d'impact négatif de l'endométriose ni sur la qualité ovocytaire ni sur le taux d'implantation.

La difficulté concernant l'analyse des résultats de l'endométriose sur la FIV est principalement liée au polymorphisme de cette affection ainsi qu'au problème de l'âge des patientes incluses dans les études. En effet, l'âge a tendance à niveler les résultats à la baisse et ne permet pas d'explorer l'impact d'un autre facteur sur les résultats de la FIV.

Ainsi, c'est principalement chez les femmes jeunes que l'on peut noter une différence dans les résultats entre les endométrioses sévères III et IV et les formes modérées I et II.

Les résultats du don d'ovocyte permettent de faire la différence entre la qualité ovocytaire et les problèmes d'implantation dans l'altération de ces résultats. Ainsi, le taux de grossesse chez les receveuses n'est pas altéré si elles présentent de l'endométriose. A l'inverse, le taux de succès si la donneuse d'ovocytes souffre d'une endométriose, est très diminué⁽⁷⁶⁾.

Néanmoins, d'autres études montrent que l'implantation peut aussi être altérée, ceci justifiant le blocage des ovaires six mois avant la FIV, technique qui permettrait d'améliorer les résultats^(57, 77) ; le blocage par la pilule ayant un effet identique^(58,1).

D'autre part, la congélation des embryons et leur transfert différé en cycle substitué est une nouvelle approche qui ne manque pas d'intérêt⁽⁷⁸⁾. En cas de transfert d'embryons congelés, une préparation de l'endomètre par œstrogène et progestérone après blocage par les agonistes de LH-RH, augmenterait les résultats par rapport à un transfert en cycle naturel.

La prise en charge optimale des patientes présentant une infertilité en cas d'endométriose reste donc discutée. Une FIV est souvent proposée mais les chances de grossesse spontanée doivent être évaluées, en particulier après chirurgie.

Le score de l'American Society for Reproductive Medicine (ASRM) bien qu'il soit le plus utilisé pour la prise en charge des femmes en cas d'infertilité et d'endométriose ne prend pas en compte le pronostic de fertilité, en termes de grossesse spontanée, après chirurgie.

Adamson⁽⁷⁹⁾ propose l'utilisation d'un score plus élaboré : l'Endométriosis Fertility Index (EFI) afin de mieux élaborer une stratégie de prise en charge thérapeutique prenant en compte le contexte clinique ainsi que les résultats anatomiques et fonctionnels de la chirurgie pelvienne. L'EFI intègre d'une part trois facteurs historiques (l'âge, la durée de l'infertilité, et les antécédents de grossesse) et d'autre part l'aspect anatomique et fonctionnel du pelvis (pavillon, trompe et ovaire) ainsi que celui du score AFS. Ce score permet d'évaluer les chances de grossesse spontanée et le délai de conception naturelle. Le recours à la FIV paraît légitime en cas de score défavorable^(80, 81, 82).

La FIV et la chirurgie sont donc des thérapeutiques non pas compétitives mais complémentaires afin d'aider les couples à concevoir en cas d'endométriose. Cette complémentarité est une qualité essentielle que doit avoir l'équipe prenant en charge ces couples.

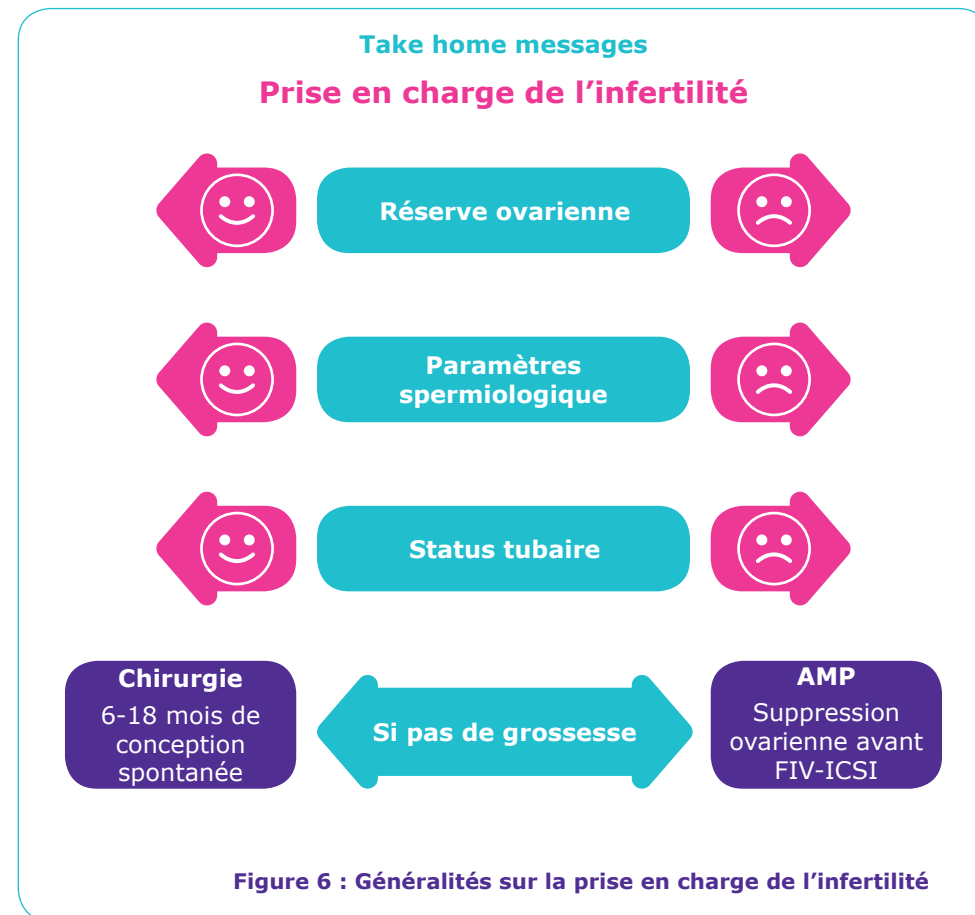


Figure 6 : Généralités sur la prise en charge de l'infertilité

Prise en charge en dehors de l'infertilité

La prise en charge des patientes porteuses d'endométriose doit être globale, avec une approche multidisciplinaire intégrant des psychologues, des endocrinologues, des spécialistes de la douleur... Elle doit être idéalement réalisée au sein de centres de référence^(1, 83, 84).

En dehors du traitement antalgique (AINS et dérivés morphiniques), le traitement médical de l'endométriose est hormonal, antigonadotrope et repose sur le blocage de la fonction ovarienne. Il est proposé en dehors de tout désir de grossesse et n'est que symptomatique. Plusieurs classes thérapeutiques

telles que la pilule oestro-progestative, les progestatifs et les analogues de la GnRH sont disponibles. Ces différents traitements ont une efficacité relative, équivalente ; le choix se fait donc sur les habitudes du prescripteur, la tolérance des patientes et le coût du traitement^(84, 85, 86). Cependant, l'effet de ces traitements est souvent transitoire avec une récurrence de la symptomatologie douloureuse après 6 mois de traitement chez plus de la moitié des patientes⁽⁸⁶⁾. D'autre part, de nombreuses études précisent que le traitement hormonal antigonadotrope est également efficace afin de diminuer le risque de récurrence clinique et anatomique après traitement chirurgical^(87,88,89).

Le traitement chirurgical intervient lorsque les traitements médicaux ont échoué. Il repose sur une chirurgie permettant l'exérèse complète de toutes les lésions d'endométriose^(90, 91). Cette stratégie de prise en charge garantit non seulement une amélioration des symptômes avec disparition des douleurs^(90,91,92) mais également une diminution du risque de récurrence^(93,94,95,96). Toutefois, la réalisation de résections étendues est parfois nécessaire (coloproctectomie, cystectomie partielle) exposant les patientes à des complications invalidantes (fistule recto-vaginale et vessie neurologique par exemple)^(90,91) ; le traitement chirurgical doit donc être réalisé par des équipes entraînées. D'autre part, le risque d'altération de la réserve ovarienne est non négligeable, en particulier lorsque le geste chirurgical inclut l'exérèse d'un endométriose.

Ainsi, la mise en place des techniques de préservation de la fertilité par congélation de gamètes doit être évoquée lorsque la prise en charge chirurgicale est imminente chez les femmes en âge de procréer⁽⁹⁷⁾.

Kystes endométriosiques

En matière d'endométriose ovarienne, il convient de répondre à deux questions cruciales avant d'envisager un traitement chirurgical :

- 1 - Existe-t-il un lien entre l'endométriose et l'infertilité ?
- 2 - Quels sont les risques associés à la chirurgie quant à la fertilité ultérieure des patientes ?

L'impact d'un endométriose sur la réserve ovarienne et la fertilité reste controversé. En effet, certaines études ont suggéré que la présence d'un endométriose était associée à une diminution de la réserve ovarienne^(98, 99, 100), alors que d'autres données sont contradictoires. Dans une étude récente incluant 244 patientes porteuses d'un endométriose unilatéral, un monitoring de l'ovulation a été réalisé pendant 6 cycles à l'aide d'échographies endo-vaginales afin de comparer l'ovaire sain et l'ovaire atteint. Les taux d'ovulation spontanée n'étaient pas diminués au niveau de l'ovaire porteur d'endométriose. Durant la période d'étude de 6 mois, 105 patientes ont pu concevoir spontanément (43,0 %; 95 % IC: 36,7-49,5)⁽¹⁰¹⁾. Ces résultats sont en accord avec ceux de Streuli et al.⁽¹⁰²⁾, dont l'étude portait sur une cohorte de 726 patientes (313 patientes porteuses d'endométriose prouvé histologiquement et 412 patientes contrôle). Les auteurs ont démontré que les taux d'AMH n'étaient pas diminués chez les patientes endométriosiques, en particulier chez celles porteuses d'endométriose. D'autre part, il a été démontré que, chez les patientes en cours d'AMP porteuses d'endométriose unilatéral, la réponse ovarienne à la stimulation était semblable au niveau de l'ovaire atteint et de l'ovaire sain⁽¹⁰³⁾. Chez des patientes non opérées porteuses d'endométrioses bilatéraux, bien que la réponse à la stimulation ovarienne était significativement réduite, la qualité des ovocytes recueillis ainsi que les taux de grossesse n'étaient pas diminués⁽¹⁰⁴⁾. Les patientes opérées d'un endométriose avant une FIV avaient des issues (taux de grossesse par cycle, pic du taux sérique d'oestradiol, nombre d'ovocytes recueillis, quantité de gonadotrophines utilisées et nombre d'embryons utilisables pour le transfert) comparables aux patientes n'ayant pas été opérées de leur endométriose⁽¹⁰⁵⁾. De même, dans une autre étude, le fait d'opérer un endométriose avant la FIV n'améliorait pas les chances de grossesse⁽¹⁰⁶⁾.

De nombreuses études ont montré que l'exérèse coelioscopique d'un endométriose affectait la réserve ovarienne^(107, 108, 109), secondairement à l'ablation concomitante de tissu ovarien sain adjacent à l'endométriose^(110, 111,112). Cette donnée a été confirmée par Streuli et al., qui a montré que, chez des patientes endométriosiques, les taux d'AMH n'étaient diminués que chez les patientes ayant été opérées d'endométrioses, indépendamment de la présence de lésions endométriosiques au moment de la chirurgie⁽¹¹²⁾.

L'altération de la réserve ovarienne secondaire à une prise en charge chirurgicale d'un endométriome est corrélée à :

- 1 - l'âge de la patiente⁽¹¹³⁾
- 2 - la taille de l'endométriome^(114,115,116)
- 3 - la présence d'endométriomes notamment bilatéraux^(115,117,118)
- 4 - le manque d'expérience du chirurgien^(119,120)
- 5 - l'antécédent de chirurgies multiples pour récurrence d'endométriome^(121,122)

Chez les patientes prises en charge en AMP, les issues en FIV sont significativement affectées chez celles qui ont été précédemment opérées d'endométriomes bilatéraux^(118,123). De plus, les taux de naissances vivantes après FIV sont diminués chez les patientes ayant une altération de la réserve ovarienne diagnostiquée suite à une chirurgie d'endométriome, en comparaison aux patientes présentant une altération de la réserve ovarienne d'origine idiopathique⁽¹²⁴⁾.

L'ensemble de ces données semble prouver que l'infertilité en lien avec la présence d'un endométriome, en particulier l'altération de la réserve ovarienne, serait plus liée au traitement chirurgical de l'endométriome qu'à l'endométriome lui-même.

Cette notion est cruciale dans la prise en charge des endométriomes étant donné que :

- 1 - il existe un risque élevé de récurrence des endométriomes après exérèse coelioscopique^(95,125,126)
- 2 - les taux de grossesse sont significativement diminués après des chirurgies multiples en comparaison à une chirurgie unique⁽¹²⁷⁾
- 3 - les chirurgies multiples pour récurrence d'endométriose n'augmentent pas les chances de grossesse en comparaison avec la prise en charge en AMP^(128,129)
- 4 - un traitement chirurgical de l'endométriose avant FIV n'augmente pas les résultats en terme de fertilité⁽¹³⁰⁾
- 5 - les faibles risques en cas de traitement conservateur des endométriomes (infection de l'endométriome, contamination du liquide folliculaire par l'endométriome, risque de complications en cours de grossesse, et risque de développer un cancer à long terme) n'encouragent pas à réaliser un traitement chirurgical systématique avant AMP, notamment chez les patientes porteuses de petits endométriomes⁽¹⁰³⁾
- 6 - l'allongement des délais de conception après une chirurgie d'endométriose est associée à une diminution des taux de grossesse ainsi qu'à une augmentation du risque de récurrence⁽¹³¹⁾

Ainsi, au vu de ces données, la décision d'opérer ou non un endométriome en cas d'infertilité doit être prise avec précaution.

Pour plusieurs auteurs, la kystectomie intra-péritonéale des endométriomes^(84,132,133), ne devrait plus être réalisée automatiquement.

La prise en charge des endométriomes devrait être individualisée et discutée au cas par cas, en prenant en compte les paramètres suivants :

- le choix de la patiente
- la réserve ovarienne (évaluée par le taux d'AMH et le compte des follicules antraux)
- la notion d'endométriome uni ou bilatéral
- l'âge de la patiente
- la présence ou non d'une infertilité et sa durée
- la notion d'un désir de grossesse immédiat ou différé
- la présence d'autres causes d'infertilité associées (tubaire, sperme,...)
- l'association à une endométriose profonde et/ou une adénomyose
- l'antécédent de chirurgie pour endométriose et particulièrement pour endométriome
- l'existence de douleurs pelviennes et leur intensité.

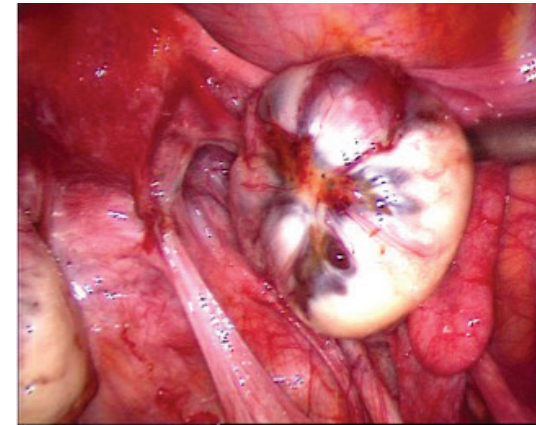


Figure 7 : Kyste endométriosique ovarien droit

Adénomyose

L'adénomyose est définie par la présence de glandes endométriales et de stroma cytogène, en position ectopique, à l'intérieur du myomètre. L'adénomyose peut être à l'origine de ménorragies⁽¹³⁴⁾ et de douleurs pelviennes⁽¹³⁵⁾ et représente une cause fréquente d'infertilité^(136,137).

Dans une étude prospective, Naflin et al.⁽¹³⁸⁾ ont mis en évidence après analyse multivariée, l'existence d'une association significative entre l'adénomyose et l'âge, la gestité ainsi que l'existence d'une endométriose pelvienne. D'après l'étude de Vercellini⁽¹³⁷⁾, l'adénomyose est responsable d'une diminution de 30 % des chances de grossesse en AMP ainsi que d'une augmentation du taux de fausses couches spontanées. Cependant, ces données sont controversées puisqu'une étude prospective récente a montré que la présence d'une adénomyose asymptomatique n'affectait pas les taux d'implantation et de grossesse en FIV⁽¹³⁹⁾.

Compte tenu de la difficulté de la chirurgie conservatrice en matière d'adénomyose, le recours à l'AMP devrait, dans ce contexte, être privilégié.

Cependant, les modalités de l'AMP en cas d'adénomyose sont peu étudiées à l'heure actuelle. Les séries préliminaires plaident clairement pour un effet bénéfique des analogues de la GnRH, prescrits pour une durée de 2 à 6 mois, sur les chances de grossesse^(140,141). Dans ce contexte, le transfert différé est une stratégie thérapeutique prometteuse, actuellement en cours d'évaluation.



Figure 8 : Image IRM sagittale montrant une adénomyose utérine

L'endométriose profonde

L'endométriose profonde (DIE) est définie par une pénétration de la lésion sous le péritoine d'au moins 5 mm. Une définition de l'endométriose profonde, plus appropriée, a été proposée en 2010 par Chapron et considère une lésion comme profonde en cas d'atteinte histologique de la musculature de l'organe cible⁽⁴⁰⁾. La DIE est clairement associée à une gêne fonctionnelle importante avec des scores de douleurs élevés⁽³⁴⁾ ainsi qu'une altération de la qualité de vie plus marquée⁽³⁾. Sur le plan anatomique, la DIE est une maladie souvent multifocale avec une atteinte des plusieurs organes et/ou plusieurs nodules sur un même organe⁽⁵⁾. Des études ont montré que l'existence d'un endométriome chez les femmes avec une endométriose pelvienne profonde était un marqueur de sévérité de la maladie⁽¹⁴²⁾.

En l'absence de désir de grossesse, chez les patientes présentant des douleurs associées à une endométriose profonde, le traitement de première intention réside dans le traitement médical.

En cas d'échec du traitement médical, un traitement chirurgical s'impose.

Cependant, bien que le traitement chirurgical des lésions profondes ait montré son efficacité, la morbidité reste encore trop élevée dans le cadre d'une pathologie bénigne⁽⁵⁰⁾. Par ailleurs, l'autre facteur contribuant à la gravité de cette forme d'endométriose est l'existence d'un délai moyen entre le début des symptômes et le diagnostic excessivement élevé. En effet, les moyennes de délai diagnostique rapportées dans la littérature internationale vont de 6,7 à 11,7 ans^(143,144).

Enfin, si les patientes présentent un désir de grossesse, la stratégie thérapeutique doit être basée sur une évaluation exhaustive intégrant :

- l'histoire clinique,
- l'intensité des symptômes douloureux,
- la réserve ovarienne ainsi que la cartographie pré-opératoire des lésions endométriosiques

La prise en charge chirurgicale semble efficace même s'il faut souligner que ces grossesses sont souvent obtenues par FIV⁽⁵¹⁾. Lors d'une prise en charge chirurgicale, les taux de grossesses post-opératoires sont plus élevés en l'absence de résidu de lésion endométriosique après la chirurgie⁽¹⁴⁵⁾.

Lorsque les symptômes douloureux ne sont pas trop invalidants, la prise en charge en AMP par FIV-ICSI est une alternative efficace^(146, 147,148). Par ailleurs, des études récentes montrent que la symptomatologie douloureuse ne s'aggrave pas en cours de FIV⁽¹⁴⁹⁾.

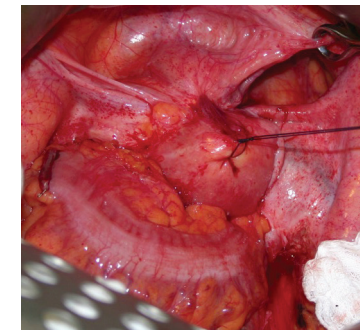


Figure 9 : Endométriose pelvienne profonde avec blindage pelvien

conclusion

Le retentissement majeur sur la vie des patientes, la prévalence et les coûts engendrés par l'endométriose font de cette maladie un véritable problème de santé publique. Il est impératif de faire le diagnostic de cette maladie chronique précocement afin de mettre en place la stratégie thérapeutique la mieux adaptée à chaque patiente. La composante multifactorielle et l'hétérogénéité de la maladie compliquent la compréhension de ses mécanismes physiopathologiques et le développement de nouvelles thérapies. L'amélioration de la compréhension de la pathogénèse de l'endométriose, la réalisation d'un diagnostic plus précoce de la maladie ainsi que l'élaboration de nouvelles cibles thérapeutiques représentent à l'heure actuelle un véritable enjeu de santé publique.

Approche globale

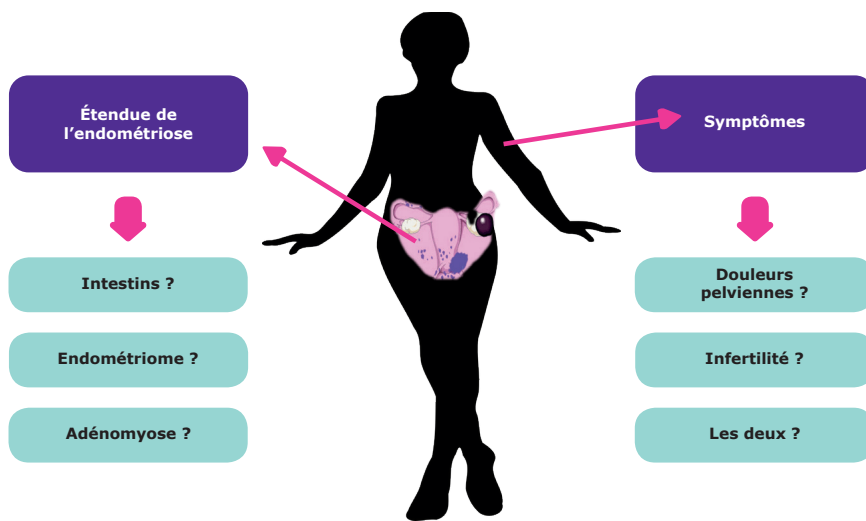
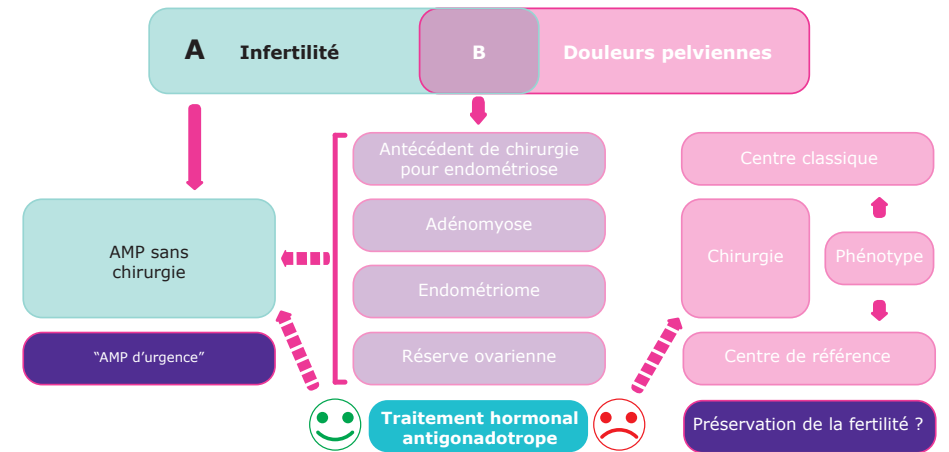


Figure 10 : Approche globale intégrant les symptômes et le phénotype

Stratégie



En cas d'endométriose et d'infertilité, la meilleure indication de chirurgie reste la douleur pelvienne sévère persistante malgré le traitement médical antigonadotrope

Figure 11 : Stratégie simplifiée de prise en charge de l'infertilité en cas d'endométriose

1. de Ziegler D, Borghese B, Chapron C. Endometriosis and infertility: pathophysiology and management. *Lancet* 2010;376:730-8.
2. Vigano P, Parazzini F, Somigliana E, Vercellini P. Endometriosis: epidemiology and aetiological factors. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology* 2004;18:177-200.
3. Oehmke F, Weyand J, Hackethal A, Konrad L, Omwandho C, Tinneberg HR. Impact of endometriosis on quality of life: a pilot study. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology* 2009;25:722-5.
4. Chapron C, Bourret A, Chopin N, Dousset B, Leconte M, Amsellem-Ouazana D et al. Surgery for bladder endometriosis: long-term results and concomitant management of associated posterior deep lesions. *Human reproduction* 2010;25:884-9.
5. Chapron C, Fauconnier A, Vieira M, Barakat H, Dousset B, Pansini V et al. Anatomical distribution of deeply infiltrating endometriosis: surgical implications and proposition for a classification. *Human reproduction* 2003;18:157-61.
6. Rock JA. The revised American Fertility Society classification of endometriosis: reproducibility of scoring. *ZOLADEX Endometriosis Study Group. Fertility and sterility* 1995;63:1108-10.
7. Simpson JL, Elias S, Malinak LR, Buttram VC, Jr. Heritable aspects of endometriosis. I. Genetic studies. *American journal of obstetrics and gynecology* 1980;137:327-31.
8. Hadfield RM, Mardon HJ, Barlow DH, Kennedy SH. Endometriosis in monozygotic twins. *Fertility and sterility* 1997;68:941-2.
9. Treloar SA, O'Connor DT, O'Connor VM, Martin NG. Genetic influences on endometriosis in an Australian twin sample. *Human reproduction* 1999;14:701-10.
10. Treloar SA, Wicks J, Nyholt DR, Montgomery GW, Bahlo M, Smith V et al. Genomewide linkage study in 1,176 affected sister pair families identifies a significant susceptibility locus for endometriosis on chromosome 10q26. *American journal of human genetics* 2005;77:365-76.
11. Painter JN, Anderson CA, Nyholt DR, Macgregor S, Lin J, Lee SH et al. Genome-wide association study identifies a locus at 7p15.2 associated with endometriosis. *Nature genetics* 2011;43:51-4.
12. Guo SW, Wu Y, Strawn E, Basir Z, Wang Y, Halverson G et al. Genomic alterations in the endometrium may be a proximate cause for endometriosis. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 2004;116:89-99.
13. Wu Y, Strawn E, Basir Z, Wang Y, Halverson G, Jailwala P et al. Genomic alterations in ectopic and eutopic endometria of women with endometriosis. *Gynecologic and obstetric investigation* 2006;62:148-59.
14. Zhang X, Ho SM. Epigenetics meets endocrinology. *Journal of molecular endocrinology* 2011;46:R11-32.
15. Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *American journal of obstetrics and gynecology* 1927;14:422-69.
16. Santulli P, Borghese B, Chouzenoux S, Vaiman D, Borderie D, Streuli I et al. Serum and peritoneal interleukin-33 levels are elevated in deeply infiltrating endometriosis. *Human reproduction* 2012;27:2001-9.
17. Santulli P, Borghese B, Chouzenoux S, Streuli I, Borderie D, de Ziegler D et al. Interleukin-19 and interleukin-22 serum levels are decreased in patients with ovarian endometrioma. *Fertility and sterility* 2013;99:219-26.
18. Matsuzaki S, Canis M, Pouly JL, Wattiez A, Okamura K, Mage G. Cyclooxygenase-2 expression in deep endometriosis and matched eutopic endometrium. *Fertility and sterility* 2004;82:1309-15.
19. Santulli P, Borghese B, Noel JC, Fayt I, Anaf V, de Ziegler D et al. Hormonal therapy deregulates prostaglandin-endoperoxidase synthase 2 (PTGS2) expression in endometriotic tissues. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2014;99:881-90.
20. Koninckx PR, Meuleman C, Demeyere S, Lesaffre E, Cornillie FJ. Suggestive evidence that pelvic endometriosis is a progressive disease, whereas deeply infiltrating endometriosis is associated with pelvic pain. *Fertility and sterility* 1991;55:759-65.
21. Anaf V, Simon P, El Nakadi I, Fayt I, Buxant F, Simonart T et al. Relationship between endometriotic foci and nerves in rectovaginal endometriotic nodules. *Human reproduction* 2000;15:1744-50.
22. Borghese B, Vaiman D, Mondon F, Mbaye M, Anaf V, Noel JC et al. [Neurotrophins and pain in endometriosis]. *Gynecologie, obstetrique & fertilité* 2010;38:442-6.
23. Morotti M, Vincent K, Brawn J, Zondervan KT, Becker CM. Peripheral changes in endometriosis-associated pain. *Human reproduction update* 2014;20:717-36.
24. Brawn J, Morotti M, Zondervan KT, Becker CM, Vincent K. Central changes associated with chronic pelvic pain and endometriosis. *Human reproduction update* 2014;20:737-47.
25. Wang G, Tokushige N, Fraser IS. Nerve fibers and menstrual cycle in peritoneal endometriosis. *Fertility and sterility* 2011;95:2772-4.
26. Giudice LC, Telles TL, Lobo S, Kao L. The molecular basis for implantation failure in endometriosis: on the road to discovery. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2002;955:252-64; discussion 93-5, 396-406.
27. Pabona JM, Simmen FA, Nikiforov MA, Zhuang D, Shankar K, Velarde MC et al. Kruppel-like factor 9 and progesterone receptor coregulation of decidualizing endometrial stromal cells: implications for the pathogenesis of endometriosis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2012;97:E376-92.
28. Aghajanova L, Velarde MC, Giudice LC. Altered gene expression profiling in endometrium: evidence for progesterone resistance. *Seminars in reproductive medicine* 2010;28:51-8.
29. Chapron C, Borghese B, Streuli I, de Ziegler D. Markers of adult endometriosis detectable in adolescence. *Journal of pediatric and adolescent gynecology* 2011;24:S7-12.
30. Chapron C, Santulli P, de Ziegler D, Noel JC, Anaf V, Streuli I et al. Ovarian endometrioma: severe pelvic pain is associated with deeply infiltrating endometriosis. *Human reproduction* 2012;27:702-11.
31. McLeod BS, Retzlaff MG. Epidemiology of endometriosis: an assessment of risk factors. *Clinical obstetrics and gynecology* 2010;53:389-96.
32. Missmer SA, Cramer DW. The epidemiology of endometriosis. *Obstetrics and gynecology clinics of North America* 2003;30:1-19, vii.
33. Eskenazi B, Warner ML. Epidemiology of endometriosis. *Obstetrics and gynecology clinics of North America* 1997;24:235-58.
34. Fauconnier A, Chapron C, Dubuisson JB, Vieira M, Dousset B, Breart G. Relation between pain symptoms and the anatomic location of deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril* 2002;78:719-26.
35. Chapron C, Barakat H, Fritel X, Dubuisson JB, Breart G, Fauconnier A. Presurgical diagnosis of posterior deep infiltrating endometriosis based on a standardized questionnaire. *Human reproduction* 2005;20:507-13.
36. Gao X, Yeh YC, Outley J, Simon J, Botteman M, Spalding J. Health-related quality of life burden of women with endometriosis: a literature review. *Current medical research and opinion* 2006;22:1787-97.
37. Fourquet J, Gao X, Zavala D, Orengo JC, Abac S, Ruiz A et al. Patients' report on how endometriosis affects health, work, and daily life. *Fertility and sterility* 2010;93:2424-8.
38. Sepulcri R de P, do Amaral VF. Depressive symptoms, anxiety, and quality of life in women with pelvic endometriosis. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 2009;142:53-6.
39. Piketty M, Chopin N, Dousset B, Millischer-Bellaische AE, Roseau G, Leconte M et al. Preoperative work-up for patients with deeply infiltrating endometriosis: transvaginal ultrasonography must definitely be the first-line imaging examination. *Human reproduction* 2009;24:602-7.

40. Bazot M, Malzy P, Cortez A, Roseau G, Amouyal P, Darai E. Accuracy of transvaginal sonography and rectal endoscopic sonography in the diagnosis of deep infiltrating endometriosis. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2007;30:994-1001.
41. Bazot M, Lafont C, Rouzier R, Roseau G, Thomassin-Naggara I, Darai E. Diagnostic accuracy of physical examination, transvaginal sonography, rectal endoscopic sonography, and magnetic resonance imaging to diagnose deep infiltrating endometriosis. *Fertility and sterility* 2009;92:1825-33.
42. Ballard KD, Seaman HE, de Vries CS, Wright JT. Can symptomatology help in the diagnosis of endometriosis? Findings from a national case-control study--Part 1. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology* 2008;115:1382-91.
43. Hughes Eg, Fedorkow D M et Collins JA. A quantitative overview of controlled trails in endometriosis-associated infertility. *Fertil steril.* May 1993,vol.59 n°5 p.963-970
44. De Oliveira R, Adami F, Mafra FA, Bianco B, Vilarino FI, Barbosa CP. Causes of endometriosis and prevalent infertility inpatients undergoing laparoscopy without achieving pregnancy. *Minerva Ginecol* 2015 jun 30.
45. Somigliana.E, Garcia-Velasco. JA. Treatment of infertility associated with deep endometriosis : definition of therapeutic balances. *Fertil stéril.* 2015; 104(4) : 764-70.
46. Satokata I et al. Sexually dimorphic sterility phenotypes in HOXA10-deficient mice. *Nature*, 1995;374:460-463.
47. Fischer CP et al. HOXA10 expression is decreased in endometrium of women with adenomyosis. *Fertil.stéril*, 2011;95:1133-1136.
48. Thiruchelvam U, Wingfield M, O'Farrelly C, Natural Killer Cells : Key Players in endometriosis. *Am J Reprod Immunol* 2015 Jun 24.
49. Yoshida S, Harada T, Iwabe T,et al. A combination of interleukin-6 and its soluble receptor impairs sperm motility : implications in infertility associated with endometriosis. *Hum Reprod*, Aug 2004, vol. 19, n°8, p.1821-1825.
50. Hsu AL, Towsend PM, Oehninger S, Castora FJ. Endometriosis may be associated with mitochondrial dysfunction in cumulus cells from subjects undergoing in vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection, as reflected by decreased adenosine triphosphate production. *Fertil Steril* 2015 Feb; 103(2):347-52.
51. Xu B, Guo N, Zhang XM, Shi W, Tong XH, Iqbal F, Liu YS. Oocyte quality is decreased in women with minimal or mild endometriosis. *SciRep.* 2015 May 29;5:10779.
52. Da Broi MG, Malvezzi H, Paz CC, ferriani RA, Navarro PA. Follicular fluid from infertile women with mild endometriosis may compromise the meiotic spindles of bovine metaphase II oocytes. *Hum Reprod* 2014 Feb;29(2):315-23
53. Garcia-Velasco JA, Mulayim N, Kayisli U A, et al. Elevated soluble Fas ligand levels may suggest a role for apoptosis in women with endometriosis. *Fertil Stéril*, Oct 2002, vol 78, n°4, p 855-859.
54. Bergqvist A, Bruse C, Carlberg M, et al . Interleukin 1 beta, Interleukin -6, and tumor necrosis factor-alpha in endometriotic tissue and in endometrium. *Fertil Steril*, Mar 2001,vol 75, n°3 p.489-495.
55. Genbacev OD, Prakobphol A, Foulk RA, et al. Trophoblast-selectin-mediated adhesion at the maternal-fetal interface. *Science*, Jan 17 2003, vol. 299 n°5605, p405-408.
56. Kao C, Germeyer A, Tulac S et al. Expression profiling of endometriom from women with endometriosis reveals candidate genes for disease-based implantation failure and infertility. *Endocrinology*,Jul 2003,vol 144,n:7,p.2870-2881
57. Sallam H N, Garcia-Velasco JA, Dias S et al. Long-term pituitary dow regulation befor in Vitro fertilization (IVF) for women with endometriosis. *Cochrane Database Syst.Rev.* 2006, vol., n°1.
58. De Ziegler D, Gayet V, Aubriot F-X et al. Use of oral contraceptives in women with endometriosis before assisted reproduction treatment improves outcomes. *Fertil. Steril*, dec 2010, vol. 94, n°7, p. 2796-9.
59. Adamson GD et Pasta DJ. Surgical treatment of endometriosis-associated infertility : meta-analysis compared with survival analysis. *Am J Obstet Gynecol*, Déc 1994, vol.171, n°6, p. 1488-14504.
60. Jacobson, T.Z., et al., Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2002(4): p. CD001998
61. Marcoux S, Maheux R et Berube S. Laparoscopic, surgery infertile women with minimal or mild endometriosis. *Canadian Collaborative Group on Endometriosis.* *N Engl J Med*, Jul 24 1997, vol 337, n° 4, p 217-222.
62. Parazzini F. Ablation of lesions or no treatment in minimal -mild endometriosis in infertile women : a randomized trial. *Gruppo Italiano per la Studio dell'Endometriosi.* *Hum reprod*, May1999, vol. 14, n°5, p. 1332-1334.
63. Brown J, Farquhar C. Endometriosis : an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst rev.* 2014 Mar 10;3
64. Gizzo S, Conte L, Di Gangi S, Leggieri C, Quaranta M, Noventa M, Litta P, Saccardi C. Could surgeon's expertise resolve the debate about surgery effectiveness in treatment of endometriosis-related infertility. *Arch Gynecol Obstet* 2015 Jul; 292(1):217-23
65. Franjoine SE, Bedaiwy MA, AbdelHafez FF, Geng C, Liu JH. Clinical Effectiveness of Modified Laparoscopic Fimbrioplasty for the Treatment of minimal Endometriosis and Unexplained Infertility. *Minim Invasive Surg.* 2015;2015:730513
66. Benaglia L, Somigliana E, Vighi V. et al. Is the dimension of ovarian endometriomas significantly modified by IVF-ICSI cycles? *Reprod Biomed Online*, Mar 2009, vol 18, n°3, p 401-406.
67. D'Hooghe TM, Denys B, Spiessens C et al. Is the endométriosis recurrence rate increased after ovarian hyperstimulation?. *Fertil Steril*, Aug 2006, vol.86 n°2, p 283-290.
68. Olivennes F, Feldberg D, Liu HC, et al. Endometriosis: a stage by stage analysis-the role of in vitro fertilization. *Fertil. Steril*, Aug 1995, vol.64, n°2 p. 392-398.
69. Barnhart K, Dunsmoor-Su R et Coutifaris C. Effect of endometriosis on in vitro fertilization. *Fertil Steril*, Jun 2002, vol 77, n°6, p. 1148-1155.
70. Hamdan M, Omar SZ, Dunselman G, Cheong Y. Influence of endometriosis on assisted reproductive technology outcomes : a systematic review and meta-analysis. *Gynecol obstet invest.*2015; 79(2) : 113-8.
71. Barbosa MA, Teixeira DM, Navarro PA, Ferriani RA, Nastro CO, Martins WP. Impact of endometriosis and its staging on assisted reproduction outcome : systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014 sep;44(3):261-78.
72. Kwwass JF, Crawford S, Session DR, Kissin DM, Jamieson DJ, National Art surveillance System Group. Endometriosis and assisted reproductive technology : United States trends and outcomes 2000-2011. *Fertil Stéril* 2015 jun;103(6):1537-43.
73. Yang C, Geng Y, Li Y, Chen C, Gao Y. Impact ovarian endometrioma on ovarian responsiveness and IVF : a systematic review and meta-analysis. *Reprod biomed online* 2015;31(1) : 9-19.
74. Al-Azemi M, Berna AL, Steele J, et al. ovarian response to repeated controlled stimulation in in vitro fertilization cycles in patients with ovarian endometriosis. *Hum reprod*, jan 2000, vol.15, n°1, p.72-75.
75. Matalliotakis I M, Cakmak H, Mahutte N, et al. Women with advanced-stage endometriosis and previous surgery respond less well to gonadotropin stimulation, but have similar IVF implantation and delivery rates compared with women with tubal factor infertility. *Fertil Steril.* Dec 2007, vol.88, n°6, p.1568-1572.
76. Simon C, Gutierrez A, Vidal A, et al. Outcome of patients with endometriosis in assisted reproduction: results from in-vitro fertilization and oocyte donation. *Hum Reprod*, Apr 1994, vol.9, n°4, p.725-729.
77. Taketani Y, Kuo TM, Mizuno M. Comparison of cytokine levels and embryo toxicity in peritoneal fluid in infertile women with untreated or treated endometriosis. *Am J Obstet Gynecol*, Jul 1992, vol.167, n°1, p.265-270.
78. Bourdon M, Santulli P, Gayet V, Maignien C, Marcellin L, Pocate-Cheriet K, Chapron C. Assisted reproduction technique outcomes for fresh versus deferred cryopreserved day-2 embryo transfer: a retrospective matched cohort study. *Reprod Biomed Online.* 2016 Dec, S1472-6483(16)30658-7.
79. Adamson GD. Endometriosis Fertility Index: is it better than the present staging systems? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2013; 25: 186-92.

80. Garavaglia E, Pagliardini L, Tandoi I, Sigismondi C, Vigano P, Ferrari S, Candiani M. External validation of the endometriosis fertility index (EFI) for predicting spontaneous pregnancy after surgery: further considerations on its validity. *Gynecol Obstet. Invest.* 2015;79(2):113-8.
81. Boujenah J, Bonneau C, Hugues JN, Sifer C, Poncelet C. External validation of the Endometriosis Fertility Index in a French population. *Fertil Steril.* 2015 Jul; 119-123.e1.
82. Zeng C, Xu JN, Zhou Y, Zhou YF, Zhu SN, Xue Q. Reproductive performance after surgery for endometriosis: predictive value of the revised American Fertility Society classification and the endometriosis fertility index. *Gynecol Obstet. Invest.* 2014;77(3):180-5.
83. Bulun SE. Endometriosis. *The New England journal of medicine* 2009;360:268-79.
84. Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, D'Hooghe T, Dunselman G, Greb R et al. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Human reproduction* 2005;20:2698-704.
85. Vercellini P, Somigliana E, Vigano P, Abbiati A, Barbara G, Crosignani PG. Endometriosis: current therapies and new pharmacological developments. *Drugs* 2009;69:649-75.
86. Vercellini P, Crosignani P, Somigliana E, Vigano P, Frattaruolo MP, Fedele L. 'Waiting for Godot': a commonsense approach to the medical treatment of endometriosis. *Human reproduction* 2011;26:3-13.
87. Seracchioli R, Mabrouk M, Frasca C, Manuzzi L, Montanari G, Keramyda A et al. Long-term cyclic and continuous oral contraceptive therapy and endometrioma recurrence: a randomized controlled trial. *Fertility and sterility* 2010;93:52-6.
88. Seracchioli R, Mabrouk M, Frasca C, Manuzzi L, Savelli L, Venturoli S. Long-term oral contraceptive pills and postoperative pain management after laparoscopic excision of ovarian endometrioma: a randomized controlled trial. *Fertility and sterility* 2010;94:464-71.
89. Vercellini P, Somigliana E, Daguati R, Vigano P, Meroni F, Crosignani PG. Postoperative oral contraceptive exposure and risk of endometrioma recurrence. *American journal of obstetrics and gynecology* 2008;198:504 e1-5.
90. Dousset B, Leconte M, Borghese B, Millischer AE, Roseau G, Arkwright S et al. Complete surgery for low rectal endometriosis: long-term results of a 100-case prospective study. *Annals of surgery* 2010;251:887-95.
91. Meuleman C, Tomassetti C, D'Hoore A, Van Cleynenbreugel B, Penninckx F, Vergote I et al. Surgical treatment of deeply infiltrating endometriosis with colorectal involvement. *Human reproduction update* 2011;17:311-26.
92. Jacobson TZ, Duffy JM, Barlow D, Koninckx PR, Garry R. Laparoscopic surgery for pelvic pain associated with endometriosis. *The Cochrane database of systematic reviews* 2009:CD001300.
93. Borghese B, Santulli P, Streuli I, Lafay-Pillet MC, de Ziegler D, Chapron C. [Recurrence of pain after surgery for deeply infiltrating endometriosis: How does it happen? How to manage?]. *Journal de gynécologie, obstétrique et biologie de la reproduction* 2014;43:12-8.
94. Garry R, Clayton R, Hawe J. The effect of endometriosis and its radical laparoscopic excision on quality of life indicators. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology* 2000;107:44-54.
95. Guo SW. Recurrence of endometriosis and its control. *Human reproduction update* 2009;15:441-61.
96. Vercellini P, Crosignani PG, Abbiati A, Somigliana E, Vigano P, Fedele L. The effect of surgery for symptomatic endometriosis: the other side of the story. *Human reproduction update* 2009;15:177-88.
97. Somigliana E, Vigano P, Filippi F, Papaleo E, Benaglia L, Candiani M et al. Fertility preservation in women with endometriosis: for all, for some, for none? *Human reproduction* 2015;30:1280-6.
98. Maneschi F, Marasa L, Incandela S, Mazzaresse M, Zupi E. Ovarian cortex surrounding benign neoplasms: a histologic study. *American journal of obstetrics and gynecology* 1993;169:388-93.
99. Uncu G, Kasapoglu I, Ozerkan K, Seyhan A, Oral Yilmaztepe A, Ata B. Prospective assessment of the impact of endometriomas and their removal on ovarian reserve and determinants of the rate of decline in ovarian reserve. *Human reproduction* 2013;28:2140-5.
100. Sanchez AM, Vigano 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. *Human reproduction update* 2014;20:217-30.
101. Leone Roberti Maggiore U, Scala C, Venturini PL, Remorgida V, Ferrero S. Endometriotic ovarian cysts do not negatively affect the rate of spontaneous ovulation. *Human reproduction* 2015;30:299-307.
102. Streuli I, de Ziegler D, Gayet V, Santulli P, Bijaoui G, de Mouzon J et al. In women with endometriosis anti-Mullerian hormone levels are decreased only in those with previous endometrioma surgery. *Human reproduction* 2012;27:3294-303.
103. Somigliana E, Benaglia L, Paffoni A, Busnelli A, Vigano P, Vercellini P. Risks of conservative management in women with ovarian endometriomas undergoing IVF. *Human reproduction update* 2015;21:486-99.
104. Benaglia L, Bermejo A, Somigliana E, Faulisi S, Ragni G, Fedele L et al. In vitro fertilization outcome in women with unoperated bilateral endometriomas. *Fertility and sterility* 2013;99:1714-9.
105. Tsoumpou I, Kyrgiou M, Gelbaya TA, Nardo LG. The effect of surgical treatment for endometrioma on in vitro fertilization outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Fertility and sterility* 2009;92:75-87.
106. Garcia-Velasco JA, Mahutte NG, Corona J, Zuniga V, Giles J, Arici A et al. Removal of endometriomas before in vitro fertilization does not improve fertility outcomes: a matched, case-control study. *Fertility and sterility* 2004;81:1194-7.
107. Benaglia L, Somigliana E, Vighi V, Ragni G, Vercellini P, Fedele L. Rate of severe ovarian damage following surgery for endometriomas. *Human reproduction* 2010;25:678-82.
108. Raffi F, Metwally M, Amer S. The impact of excision of ovarian endometrioma on ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2012;97:3146-54.
109. Somigliana E, Berlanda N, Benaglia L, Vigano P, Vercellini P, Fedele L. Surgical excision of endometriomas and ovarian reserve: a systematic review on serum antimullerian hormone level modifications. *Fertility and sterility* 2012;98:1531-8.
110. Hachisuga T, Kawarabayashi T. Histopathological analysis of laparoscopically treated ovarian endometriotic cysts with special reference to loss of follicles. *Human reproduction* 2002;17:432-5.
111. Muzii L, Bianchi A, Croce C, Mancini N, Panici PB. Laparoscopic excision of ovarian cysts: is the stripping technique a tissue-sparing procedure? *Fertility and sterility* 2002;77:609-14.
112. Muzii L, Bianchi A, Bellati F, Cristini E, Pernice M, Zullo MA et al. Histologic analysis of endometriomas: what the surgeon needs to know. *Fertility and sterility* 2007;87:362-6.
113. Alborzi S, Keramati P, Younesi M, Samsami A, Dadras N. The impact of laparoscopic cystectomy on ovarian reserve in patients with unilateral and bilateral endometriomas. *Fertility and sterility* 2014;101:427-34.
114. Roman H, Tarta O, Pura I, Opris I, Bourdel N, Marpeau L et al. Direct proportional relationship between endometrioma size and ovarian parenchyma inadvertently removed during cystectomy, and its implication on the management of enlarged endometriomas. *Human reproduction* 2010;25:1428-32.
115. Coccia ME, Rizzello F, Mariani G, Bulletti C, Palagiano A, Scarselli G. Ovarian surgery for bilateral endometriomas influences age at menopause. *Human reproduction* 2011;26:3000-7.
116. Tang Y, Chen SL, Chen X, He YX, Ye DS, Guo W et al. Ovarian damage after laparoscopic endometrioma excision might be related to the size of cyst. *Fertility and sterility* 2013;100:464-9.
117. Busacca M, Riparini J, Somigliana E, Oggioni G, Izzo S, Vignali M et al. Postsurgical ovarian failure after laparoscopic excision of bilateral endometriomas. *American journal of obstetrics and gynecology* 2006;195:421-5.
118. Esinler I, Bozdag G, Aybar F, Bayar U, Yerali H. Outcome of in vitro fertilization/ intracytoplasmic sperm injection after laparoscopic cystectomy for endometriomas. *Fertility and sterility* 2006;85:1730-5.

119. Yu HT, Huang HY, Soong YK, Lee CL, Chao A, Wang CJ. Laparoscopic ovarian cystectomy of endometriomas: surgeons' experience may affect ovarian reserve and live-born rate in infertile patients with in vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 2010;152:172-5.
120. 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? *Fertility and sterility* 2011;95:2116-9.
121. Ferrero S, Scala C, Racca A, Calanni L, Remorgida V, Venturini PL et al. Second surgery for recurrent unilateral endometriomas and impact on ovarian reserve: a case-control study. *Fertility and sterility* 2015;103:1236-43.
122. Muzii L, Achilli C, Lecce F, Bianchi A, Franceschetti S, Marchetti C et al. Second surgery for recurrent endometriomas is more harmful to healthy ovarian tissue and ovarian reserve than first surgery. *Fertility and sterility* 2015;103:738-43.
123. Somigliana E, Arnoldi M, Benaglia L, Iemmello R, Nicolosi AE, Ragni G. IVF-ICSI outcome in women operated on for bilateral endometriomas. *Human reproduction* 2008;23:1526-30.
124. Roustan A, Perrin J, Debals-Gonthier M, Paulmyer-Lacroix O, Agostini A, Courbiere B. Surgical diminished ovarian reserve after endometrioma cystectomy versus idiopathic DOR: comparison of in vitro fertilization outcome. *Human reproduction* 2015;30:840-7.
125. Busacca M, Marana R, Caruana P, Candiani M, Muzii L, Calia C et al. Recurrence of ovarian endometrioma after laparoscopic excision. *American journal of obstetrics and gynecology* 1999;180:519-23.
126. Koga K, Takemura Y, Osuga Y, Yoshino O, Hirota Y, Hirata T et al. Recurrence of ovarian endometrioma after laparoscopic excision. *Human reproduction* 2006;21:2171-4.
127. Vercellini P, Somigliana E, Daguati R, Barbara G, Abbiati A, Fedele L. The second time around: reproductive performance after repetitive versus primary surgery for endometriosis. *Fertility and sterility* 2009;92:1253-5.
128. Pagidas K, Falcone T, Hemmings R, Miron P. Comparison of reoperation for moderate (stage III) and severe (stage IV) endometriosis-related infertility with in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertility and sterility* 1996;65:791-5.
129. Cheewadhanaraks S, Peeyananjarassri K, Dhanaworavibul K, Liabsuetrakul T. Positive predictive value of clinical diagnosis of endometriosis. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet* 2004;87:740-4.
130. Demiral A, Guven S, Baykal C, Gurgan T. Effect of endometrioma cystectomy on IVF outcome: a prospective randomized study. *Reproductive biomedicine online* 2006;12:639-43.
131. Somigliana E, Vercellini P, Daguati R, Giambattista E, Benaglia L, Fedele L. Effect of delaying post-operative conception after conservative surgery for endometriosis. *Reproductive biomedicine online* 2010;20:410-5.
132. Chapron C, Vercellini P, Barakat H, Vieira M, Dubuisson JB. Management of ovarian endometriomas. *Human reproduction update* 2002;8:591-7.
133. Hart R, Hickey M, Maouris P, Buckett W, Garry R. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata: a Cochrane Review. *Human reproduction* 2005;20:3000-7.
134. Naftalin J, Hoo W, Pateman K, Mavrellos D, Foo X, Jurkovic D. Is adenomyosis associated with menorrhagia? *Human reproduction* 2014;29:473-9.
135. Lazzeri L, Di Giovanni A, Exacoustos C, Tosti C, Pinzauti S, Malzoni M et al. Preoperative and Postoperative Clinical and Transvaginal Ultrasound Findings of Adenomyosis in Patients With Deep Infiltrating Endometriosis. *Reproductive sciences* 2014;21:1027-33.
136. Kunz G, Beil D, Huppert P, Noe M, Kissler S, Leyendecker G. Adenomyosis in endometriosis--prevalence and impact on fertility. Evidence from magnetic resonance imaging. *Human reproduction* 2005;20:2309-16.
137. Vercellini P, Consonni D, Dridi D, Bracco B, Frattaruolo MP, Somigliana E. Uterine adenomyosis and in vitro fertilization outcome: a systematic review and meta-analysis. *Human reproduction* 2014;29:964-77.
138. Naftalin J, Hoo W, Pateman K, Mavrellos D, Holland T, Jurkovic D. How common is adenomyosis? A prospective study of prevalence using transvaginal ultrasound in a gynaecology clinic. *Human reproduction* 2012;27:3432-9.
139. Benaglia L, Cardellicchio L, Leonardi M, Faulisi S, Vercellini P, Paffoni A et al. Asymptomatic adenomyosis and embryo implantation in IVF cycles. *Reproductive biomedicine online* 2014;29:606-11.
140. Tremellen K, Russell P. Adenomyosis is a potential cause of recurrent implantation failure during IVF treatment. *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology* 2011;51:280-3.
141. Niu Z, Chen Q, Sun Y, Feng Y. Long-term pituitary downregulation before frozen embryo transfer could improve pregnancy outcomes in women with adenomyosis. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology* 2013;29:1026-30.
142. Chapron C, Pietin-Vialle C, Borghese B, Davy C, Foulot H, Chopin N. Associated ovarian endometrioma is a marker for greater severity of deeply infiltrating endometriosis. *Fertility and sterility* 2009;92:453-7.
143. Hadfield R, Mardon H, Barlow D, Kennedy S. Delay in the diagnosis of endometriosis: a survey of women from the USA and the UK. *Human reproduction* 1996;11:878-80.
144. Husby GK, Haugen RS, Moen MH. Diagnostic delay in women with pain and endometriosis. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 2003;82:649-53.
145. Stepniewska A, Pomini P, Bruni F, Mereu L, Ruffo G, Ceccaroni M et al. Laparoscopic treatment of bowel endometriosis in infertile women. *Human reproduction* 2009;24:1619-25.
146. 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. *Human reproduction* 2012;27:1043-9.
147. Ballester M, Oppenheimer A, Mathieu d'Argent E, Touboul C, Antoine JM, Nisolle M et al. Deep infiltrating endometriosis is a determinant factor of cumulative pregnancy rate after intracytoplasmic sperm injection/in vitro fertilization cycles in patients with endometriomas. *Fertility and sterility* 2012;97:367-72.
148. Maignien C, Santulli P, Gayet V, Lafay-Pillet MC, Korb D, Bourdon M et al. Prognostic factors for assisted reproductive technology in women with endometriosis-related infertility. *Am J Obstet Gynecol* 2016.
149. Santulli P, Bourdon M, Presse M, Gayet V., Marcellin L., Prunet C, De Ziegler D, Chapron C. Endométriosis related infertility assisted reproductive technology has no adverse impact on pain or quality-of-life scores. *Fertil. Steril.*, 2016 Apr; 105(4):978-987

Merck
www.merck.fr



Information médicale/Pharmacovigilance :
0 800 888 024 (Service & appel gratuits)
E-mail : infoqualit@merckgroup.com
Merck Serono s.a.s. - 37 rue Saint-Romain - 69008 Lyon

2239 - FR/GON/0217/0009(1) - Mai 2019