

ENDOMÉTRIOSE MINIME ET LÉGÈRE : QUEL IMPACT SUR LA FERTILITÉ ?

G. BRICHANT (1), A. AUDEBERT (2), M. NISOLLE (3)

RÉSUMÉ : L'endométrie minime ou légère (stades I/II) est fréquemment identifiée chez les femmes hypofertiles, surtout en cas de stérilité inexpliquée. L'impact de ces lésions sur la fertilité est controversé, certains les considérant comme paraphysiologiques. Elles sont hétérogènes dans leur étendue, leur activité biologique, l'inflammation qui les caractérise ou les adhérences qu'elles peuvent induire. La diminution de la qualité ovocytaire, et de la mobilité des spermatozoïdes ainsi que les altérations endométriales apparaissent comme les mécanismes les plus pertinents pour expliquer l'hypofertilité. La fécondité spontanée des femmes présentant une endométrie minime ou légère est diminuée en comparaison avec celle des femmes pour lesquelles le diagnostic de stérilité inexpliquée a été posé. L'insémination intra-utérine avec stimulation de l'ovulation améliore la fertilité des femmes traitées. L'ablation cœlioscopique des lésions endométriosiques améliore de façon modeste la fécondité, conduisant à recommander cette pratique compte tenu de ses faibles risques. La fécondation *in vitro* (FIV) est le moyen le plus efficace permettant d'obtenir des résultats similaires ou légèrement inférieurs à ceux observés chez les femmes témoins présentant une infertilité tubaire.

L'impact des endométries minimales et légères sur la fertilité apparaît très probable, au moins pour certaines lésions qui demandent à être identifiées.

MOTS-CLÉS : Endométrie minime et légère - Hypofertilité

**MINIMAL AND MILD ENDOMETRIOSIS :
WHICH IMPACT ON FERTILITY?**

SUMMARY : Minimal and mild endometriosis (stages I/II) is frequently identified in subfertile patients, especially in case of unexplained infertility. The impact of those lesions on fecundity is still debated and they have been considered as paraphysiological by some experts. In addition, they are heterogenous with variable spread, biological activity, induced inflammation and, sometimes, the presence of associated mild adhesions. Stages I/II endometriosis are the most frequent endometriotic lesions encountered in subfertile women. Reduced oocyte quality, anti sperm effects and, possibly, endometrial disorders appear as the most pertinent mechanisms involved.

Spontaneous fecundity of women with minimal or mild endometriosis is reduced when compared to fecundity of women whose infertility is unexplained. Intra-uterine insemination with controlled ovarian stimulation improves fecundity. Laparoscopic ablation of endometriotic lesions modestly improves fecundity. This procedure has thus been recommended in view of the very small increased surgical risk. IVF is the most efficient method allowing to obtain pregnancy, with slightly reduced or similar results when compared to the performances of IVF in case of tubal infertility.

KEYWORDS : Minimal and mild endometriosis - Subfertility

INTRODUCTION

L'endométrie est définie par la présence de tissu endométrial (glandulaire et stromal) en dehors de la cavité utérine. L'endométrie minime et légère est définie par la classification proposée par l'American Fertility Society en 1985 et révisée en 1996 (1). Il s'agit cependant d'une entité très hétérogène fréquemment identifiée en coelioscopie en cas de stérilité mal ou inexpliquée.

L'endométrie est considérée comme une affection chronique inflammatoire, hormono-dépendante, dont les lésions peuvent présenter un phénotype prolifératif, envahissant les tissus et, potentiellement, récidivant (2). Il existe une grande diversité de lésions souvent associées sous forme d'implants superficiels, d'endométriomes ovariens, de lésions profondes et

d'adhérences. De plus, les localisations sont multiples affectant surtout l'appareil génital, la cavité abdomino-pelvienne et divers organes extra-génitaux. Enfin, la corrélation entre les lésions, leur sévérité et les symptômes n'est pas toujours établie (3).

A. EPIDÉMIOLOGIE

L'endométrie peut être diagnostiquée depuis la période fœtale jusqu'à la ménopause, mais, elle est surtout rencontrée chez les femmes durant la période reproductive. Une étude a observé un pic de fréquence voisin de 21-22 % chez les femmes âgées de 35 à 45 ans (4). Même si la prévalence exacte dans la population générale est difficile à évaluer en l'absence de biomarqueur fiable, il est communément admis qu'elle est de l'ordre de 2 à 10 % (5). Elle peut atteindre 47 % dans des populations sélectionnées (algies rebelles, stérilité inexpliquée) (6).

B. PHYSIOPATHOGÉNIE

Les œstrogènes jouent un rôle prépondérant dans la survenue, le maintien et la progression

(1) Chef de clinique adjoint, (3) Chef de Service, Service de Gynécologie-Obstétrique, Université de Liège, CHR Citadelle, Liège.

(2) Gynécologue, Bordeaux, France.

de l'endométrie. Si la théorie de Sampson (reflux tubaire menstruel et greffe des fragments endométriaux dans la cavité péritonéale) (7) est l'hypothèse la plus communément admise, la physiopathologie de l'endométrie est probablement multifactorielle. Citons les prédispositions génétiques et épigénétiques, l'environnement durant la vie fœtale et ultérieurement (8), les désordres immunologiques (9), les anomalies intrinsèques de l'endomètre (10) et, plus récemment évoqué, le rôle potentiel des cellules souches (11).

C. FACTEURS DE RISQUE

Les résultats varient selon les études. Le facteur de risque (FR) le plus significatif est la dysménorrhée avec un OR variant de 1,7 à 6,7 selon la sévérité du symptôme (12). Une ménarche avant 12 ans et la longueur du cycle (< 27 jours), la nulliparité, l'infertilité, les douleurs pelviennes, l'exposition au diéthylstilbestrol, et des antécédents familiaux représentent des FRs bien identifiés (13-18). Il faut rappeler que les anomalies génitales gênant l'écoulement du flux menstruel favorisent la survenue de l'endométrie, qu'elles soient congénitales (19) ou iatrogènes (conisation) (20). Le rôle de la pilule sur le risque de l'endométrie est toujours l'objet de controverse (21).

D. SYMPTOMATOLOGIE

Les symptômes varient en fonction de la localisation des lésions : douleurs pelviennes chroniques, cycliques ou non, dysménorrhée, dyspareunie, dyschésie, dysurie et hypofertilité sont les plus fréquents (22). Les patientes sont asymptomatiques dans 25 % des cas.

E. DIAGNOSTIC

Le diagnostic de l'endométrie repose sur l'analyse des antécédents, la recherche des FRs, la symptomatologie et un examen clinique bien conduit. L'imagerie (échographie, IRM) a fait de grands progrès et se révèle essentielle pour le dépistage des endométrioses et des lésions profondes (23). Cependant, l'IRM et l'échographie sont peu performantes dans le diagnostic des lésions péritonéales (24) et leur résultat, opérateur-dépendant. La biopsie des lésions par laparoscopie reste le moyen diagnostique de référence (25).

F. TRAITEMENT

Si le traitement de l'endométrie a longtemps été chirurgical, les modalités thérapeutiques disponibles se sont aujourd'hui diversifiées. La suppression hormonale par les progestatifs, la pilule, le dispositif intra-utérin libérant du lévonorgestrel (DIU-LNG), le danazol, et les analogues de la Gn-RH s'avèrent bénéfiques (26), à visée antalgique.

PRÉVALENCE DE L'ENDOMÉTRIOSE STADES I ET II CHEZ LES FEMMES INFERTILES

Il s'agit d'une population très hétérogène selon le type de lésions, la présence de douleurs et le type de stérilité (tubaire, masculine, inexplicée) (27, 28). La stérilité dite inexplicée est un diagnostic posé chez environ 25 % des couples (29). La prévalence rapportée de l'endométrie en cas de stérilité est, donc, très variable selon les séries publiées allant de 15 % (29) à 63,15 % (30).

En cas de douleurs associées à l'infertilité, la prévalence peut atteindre 76,6 % (31).

Pourtant, dans une série de 434 plasties tubaires réalisées par coelioscopie, une endométrie n'a été identifiée que dans 21 cas seulement (4,83 %) (32).

Les lésions de stades I et II apparaissent comme celles les plus fréquemment rencontrées chez les femmes infertiles souffrant d'endométrie (28). En 1996, Balasch et coll. ont évalué la prévalence de l'endométrie de stade I à 80,7 % (33). Dans une étude évaluant 717 femmes infertiles avec stérilité inexplicée, une endométrie, stades I et II, fut identifiée chez 369 d'entre elles (51,5 %) (34). Cette fréquence élevée a d'ailleurs conduit divers auteurs à considérer que ces lésions étaient paraphysiologiques (35).

En conclusion, ces données montrent que le risque de souffrir d'endométrie est 6 à 8 fois supérieur chez les femmes infertiles (36) et que les patientes ayant une endométrie ont une fécondité diminuée (37).

MÉCANISMES DE L'ALTÉRATION DE LA FERTILITÉ

L'endométrie est une affection chronique induisant un milieu inflammatoire au niveau du pelvis, susceptible de perturber la fertilité.

- Au niveau du follicule, le milieu hostile peut altérer la folliculogénèse, l'expulsion de

l'ovocyte (LUF syndrome), ainsi que la qualité de l'ovocyte (38) et de l'embryon.

- Au niveau péritonéal, les nombreuses anomalies rapportées (augmentation des cytokines, de facteurs de croissance et des marqueurs du stress oxydatif...) favorisent le développement de l'endométriose et influencent l'ovocyte, le milieu folliculaire et la fonction tubaire (39).

- Au niveau tubaire, les franges du pavillon sont altérées, diminuant l'efficacité de la captation ovocytaire (40).

- Au niveau endométrial, un défaut de décidualisation de l'endomètre et une moindre réceptivité ont été suggérés (41, 42). Des marqueurs-clés impliqués dans le processus de l'implantation sont, en effet, perturbés en cas d'endométriose : résistance à la progestérone (43), diminution de l'expression de l'intégrine $\alpha\beta 3$ (44), expression diminuée de l'ARNm de LIF (45), expression aberrante des gènes HOXA 10 et 11 (46).

- Au niveau des spermatozoïdes : une altération de la motilité, de l'ADN et de la phagocytose des spermatozoïdes, une réduction de la pénétration des spermatozoïdes dans l'ovocyte et une perturbation des interactions entre le spermatozoïde et la paroi tubaire ont été démontrées chez les femmes présentant une endométriose (2, 47-49).

Une réduction de la fécondité a aussi été observée chez les femmes présentant une endométriose minimale dans le cadre d'un programme d'insémination avec sperme de donneur (50). L'abstention thérapeutique, en présence d'une endométriose stades I/II est recommandée en première intention chez les femmes jeunes ayant une durée d'infertilité courte et n'ayant pas été traitées lors de la cœlioscopie diagnostique initiale (51).

TRAITEMENT DE L'ENDOMÉTRIOSE STADES I ET II

De nombreuses options thérapeutiques sont disponibles pour améliorer la fécondité des femmes présentant une endométriose de stades I/II (41).

- *Traitement médical spécifique de l'endométriose (progestatif, contraceptifs hormonaux, danazol et analogues de la GnRH)*

Ces traitements n'ont pas d'indication validée chez la femme infertile, sauf pour la prépa-

ration à la FIV en cas de lésions modérées ou sévères (52)

- *Traitements médicaux améliorant la fertilité*

Une étude portant sur 49 femmes infertiles, présentant une endométriose de stades I/II avec absence de grossesse après traitement des lésions par cœlioscopie, a comparé le taux cumulé de grossesses et la fécondité par cycles, observés après 3 cycles de stimulation par les gonadotrophines (n=24), et après 6 mois d'abstention thérapeutique (n=25) (53). Les taux cumulés de grossesses n'étaient pas significativement différents (37 % vs 24 %), mais la fécondité par cycle s'est avérée supérieure pour le groupe traité (0,15 % vs 0,045 % avec $p < 0,05$).

Cent trois femmes présentant une endométriose minimale ou légère ont été recrutées pour une étude randomisée comparant l'insémination intra-utérine (IIU) à l'abstention thérapeutique (54). Quatorze enfants vivants ont résulté des 127 cycles avec IIU (11 %) contre 2 enfants pour 184 cycles de suivi sans traitement (2 %); l'OR était de 5,6 (IC de 1,8 -17,4).

- *Chirurgie par cœlioscopie*

Deux séries randomisées ont évalué les résultats du traitement cœlioscopique des lésions endométriosiques minimales et légères associées à une hypofertilité (34, 55). La première regroupe 341 cas randomisés lors de la cœlioscopie. Dans le groupe des 172 femmes traitées, 50 grossesses ont été observées, contre 29 dans le groupe des 169 femmes non traitées. Le taux cumulatif au terme des 36 semaines de suivi après la cœlioscopie est de 30,7 % pour le groupe traité et de 7,7 % pour le groupe témoin, avec rapport d'incidence cumulative de 1,7 (IC 1,2-2,6 et $p < 0,006$). Les taux de fécondité étaient respectivement de 4,7 % et 2,4 %. Les auteurs concluent que la chirurgie cœlioscopique des endométrioses minimales et légères retrouvées chez les femmes infertiles est efficace et augmente la fécondité.

La deuxième étude regroupe 101 femmes ayant une stérilité et des lésions endométriosiques minimales ou légères. La période de suivi après la cœlioscopie était de 1 an. Sur les 96 femmes suivies, 19 patientes parmi les 51 traitées ont présenté une grossesse (19,6 %), pour 10 patientes parmi 45 dans le groupe non traité (22,2 %). Selon cette étude, l'ablation des lésions n'améliore pas le taux de fécondité.

Néanmoins, la méta-analyse de ces deux études montre toujours la supériorité du traitement avec un OR de 1,64 (IC 1,05-2,57) (56).

• *La FIV*

Si la FIV peut parfois être envisagée en première ligne, son recours est habituellement proposé en cas d'échec des traitements précédemment rappelés.

Les résultats de la FIV apparaissent contradictoires selon les données des nombreuses études observationnelles publiées.

La première étude souvent citée porte sur 2.602 femmes présentant une endométriose de stades I et II ayant recouru à la FIV (57). Le taux de fertilisation est moindre que celui retrouvé dans le groupe contrôle (stérilité tubaire) : 58,38 % vs 66,09 % avec un OR de 0,93 (CIC 0,92-0,94). Il en est de même du taux d'implantation : 11,31 % vs 18,08 % avec un OR de 0,80 (IC 0,78-1,14). Quant au taux de grossesses, il est lui aussi plus faible : 21,11 % vs 27,71 % avec un OR de 0,70 (IC 0,56-0,87).

Une deuxième méta-analyse a confirmé une faible diminution du taux de fertilité chez les femmes présentant une endométriose stades I/II avec un RR de 0,93 (IC 0,87-0,99) (58).

La revue de la littérature la plus récente, incluant 2.227 femmes avec une endométriose minime ou légère (la recherche étant actualisée en décembre 2013), ne retrouve pas l'impact négatif de ces lésions sur les résultats de la FIV (59). Les taux de grossesses cliniques, les taux d'accouchements et de fausses couches spontanées étaient peu affectés par l'endométriose en comparaison avec le groupe contrôle sans endométriose, avec des RR respectifs de 0,94 (IC 0,02-1,08), de 0,99 (IC 0,92-1,06) et de 1,31 (1,07-1,59). La comparaison des résultats entre les stades III /IV et les stades I/II retrouve des RR pour les grossesses cliniques, les accouchements et les fausses couches respectivement de 0,90 (IC 0,82-1,00), 0,94 (IC 0,80-1,11) et 0,99 (IC 0,72-1,36). Les auteurs concluent que les femmes présentant une endométriose ont les mêmes chances d'obtenir une grossesse et un enfant vivant par la FIV que les femmes sans endométriose.

CONCLUSION

En conclusion, l'endométriose de stades I/II est le plus fréquemment rencontrée chez les femmes infertiles, particulièrement chez celles présentant une stérilité inexplicée. Parmi les nombreux mécanismes de l'altération de la fer-

tilité évoqués, la qualité de l'ovocyte et de l'embryon qui en résulte, les effets «antisperme» et les altérations fonctionnelles de l'endomètre apparaissent comme les plus probablement en cause. La fécondité spontanée des femmes présentant une endométriose minime et légère semble diminuée en comparaison avec celle des femmes ayant une stérilité inexplicée sans endométriose. Plusieurs modalités thérapeutiques améliorent la fécondité de ces patientes, parfois de manière modeste.

BIBLIOGRAPHIE

1. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril*, 1997, **67**, 817-821.
2. Nisolle M, Nervo P.— [Physiopathology and therapeutic management of stage I and II endometriosis]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* (Paris), 2003, **32**, S11-514.
3. Senapati S, Barnhart K.— Managing endometriosis-associated infertility. *Clin Obstet Gynecol*, 2011, **54**, 720-726.
4. Haas D, Chvatal R, Reichert B, et al.— Endometriosis: a premenopausal disease? Age pattern in 42,079 patients with endometriosis. *Arch Gynecol Obstet*, 2012, **286**, 667-670.
5. D'Hooghe TM, Debrock S, Hill JA, et al.— Endometriosis and subfertility: is the relationship resolved? *Semin Reprod Med*, 2003, **21**, 243-254.
6. Goldstein DP, De Chohnoky C, Emans SJ.— Adolescent endometriosis. *J Adolesc Health Care*, 1980, **1**, 37-41.
7. Sampson JA.— Perforating hemorrhagic (chocolate) cysts of the ovary; their importance and especially their relation to pelvic adenomas of endometrial type (adenomyoma of the uterus, rectovaginal septum, sigmoid, etc). *Arch Surg*, 1921, **3**, 245-323.
8. Ballester M, Dehan P, Beliard A, et al.— Le rôle de la génétique et de l'environnement dans le développement de l'endométriose. *Rev med Liege*, 2012, **67**, 374-380.
9. Herington JL, Bruner-Tran KL, Lucas JA, et al.— Immune interactions in endometriosis. *Expert Rev Clin Immunol*, 2011, **7**, 611-626.
10. Liu H, Lang JH.— Is abnormal eutopic endometrium the cause of endometriosis? The role of eutopic endometrium in pathogenesis of endometriosis. *Med Sci Monit*, 2011, **17**, RA92-99.
11. Sasson IE, Taylor HS.— Stem cells and the pathogenesis of endometriosis. *Ann N Y Acad Sci*, 2008, **1127**, 106-115.
12. Cramer DW, Wilson E, Stillman RJ, et al.— The relation of endometriosis to menstrual characteristics, smoking, and exercise. *JAMA*, 1986, **255**, 1904-1908.
13. Cramer DW, Missmer SA.— The epidemiology of endometriosis. *Ann N Y Acad Sci*, 2002, **955**, 11-22; discussion 34-16, 396-406.

14. Hemmings R, Rivard M, Olive DL, et al.— Evaluation of risk factors associated with endometriosis. *Fertil Steril*, 2004, **81**, 1513-1521.
15. Matalliotakis IM, Cakmak H, Fragouli YG, et al.— Epidemiological characteristics in women with and without endometriosis in the Yale series. *Arch Gynecol Obstet*, 2008, **277**, 389-393.
16. Peterson CM, Johnstone EB, Hammoud AO, et al.— Risk factors associated with endometriosis: importance of study population for characterizing disease in the ENDO Study. *Am J Obstet Gynecol*, 2013, **208**, 451 e451-411.
17. Stillman RJ, Miller LC.— Diethylstilbestrol exposure in utero and endometriosis in infertile females. *Fertil Steril*, 1984, **41**, 369-372.
18. Simpson JL, Bischoff F.— Heritability and candidate genes for endometriosis. *Reprod Biomed Online*, 2003, **7**, 162-169.
19. Olive DL, Henderson DY.— Endometriosis and Mullerian anomalies. *Obstet Gynecol*, 1987, **69**, 412-415.
20. Moen MH, Schei B.— Epidemiology of endometriosis in a Norwegian county. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 1997, **76**, 559-562.
21. Tu FF, Du H, Goldstein GP, et al.— The influence of prior oral contraceptive use on risk of endometriosis is conditional on parity. *Fertil Steril*, 2014, **101**, 1697-1704.
22. Giudice LC, Kao LC.— Endometriosis. *Lancet*, 2004, **364**, 1789-1799.
23. Lo Monte G, Wenger JM, Petignat P, et al.— Role of imaging in endometriosis. *Cleve Clin J Med*, 2014, **81**, 361-366.
24. Kruger K, Behrendt K, Niedobitek-Kreuter G, et al.— Location-dependent value of pelvic MRI in the preoperative diagnosis of endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2013, **169**, 93-98.
25. Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, et al.— ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod*, 2005, **20**, 2698-2704.
26. Brown J, Farquhar C.— An overview of treatments for endometriosis. *JAMA*, 2015, **313**, 296-297.
27. Ziller V, Heilmaier C, Kostev K.— Time to pregnancy in subfertile women in German gynecological practices: analysis of a representative cohort of more than 60,000 patients. *Arch Gynecol Obstet*, 2015, **291**, 657-662.
28. Strathy JH, Molgaard CA, Coulam CB, et al.— Endometriosis and infertility: a laparoscopic study of endometriosis among fertile and infertile women. *Fertil Steril*, 1982, **38**, 667-672.
29. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists National Collaborating Centre for Women's and Children's Health.— National Institute for Health and Clinical Excellence : Guidance - In, *Fertility: Assessment and Treatment for People with Fertility Problems*. London, 2013.
30. Bonneau C, Chanelles O, Sifer C, et al.— Use of laparoscopy in unexplained infertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2012, **163**, 57-61.
31. Milingos S, Protopapas A, Kallipolitis G, et al.— Laparoscopic evaluation of infertile patients with chronic pelvic pain. *Reprod Biomed Online*, 2006, **12**, 347-353.
32. Audebert A, Pouly JL, Bonifacie B, et al.— Laparoscopic surgery for distal tubal occlusions: lessons learned from a historical series of 434 cases. *Fertil Steril*, 2014, **102**, 1203-1208.
33. Balasch J, Creus M, Fabregues F, et al.— Visible and non-visible endometriosis at laparoscopy in fertile and infertile women and in patients with chronic pelvic pain: a prospective study. *Hum Reprod*, 1996, **11**, 387-391.
34. Marcoux S, Maheux R, Berube S.— Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. Canadian Collaborative Group on Endometriosis. *N Engl J Med*, 1997, **337**, 217-222.
35. Vercellini P, Crosignani PG.— Minimal and mild endometriosis. Is there anything new under the sun? *J Reprod Med*, 1993, **38**, 49-52.
36. Verkauf BS.— Incidence, symptoms, and signs of endometriosis in fertile and infertile women. *J Fla Med Assoc*, 1987, **74**, 671-675.
37. Collins JA, Burrows EA, Wilan AR.— The prognosis for live birth among untreated infertile couples. *Fertil Steril*, 1995, **64**, 22-28.
38. Pellicer A, Valbuena D, Bauset C, et al.— The follicular endocrine environment in stimulated cycles of women with endometriosis: steroid levels and embryo quality. *Fertil Steril*, 1998, **69**, 1135-1141.
39. Bedaiwy MA, Falcone T.— Peritoneal fluid environment in endometriosis. Clinicopathological implications. *Minerva Ginecol*, 2003, **55**, 333-345.
40. McQueen D, McKillop JH, Gray HW, et al.— Radionuclide migration through the genital tract in infertile women with endometriosis. *Hum Reprod*, 1993, **8**, 1910-1914.
41. Practice Committee of the American Society for Reproductive M.— Endometriosis and infertility. *Fertil Steril*, 2006, **86**, S156-160.
42. Gupta S, Goldberg JM, Aziz N, et al.— Pathogenic mechanisms in endometriosis-associated infertility. *Fertil Steril*, 2008, **90**, 247-257.
43. Burney RO, Talbi S, Hamilton AE, et al.— Gene expression analysis of endometrium reveals progesterone resistance and candidate susceptibility genes in women with endometriosis. *Endocrinology*, 2007, **148**, 3814-3826.
44. Lessey BA.— Implantation defects in infertile women with endometriosis. *Ann N Y Acad Sci*, 2002, **955**, 265-280; discussion 293-265, 396-406.
45. Alizadeh Z, Shokrzadeh N, Saidijam M, et al.— Semi-quantitative analysis of HOXA11, leukemia inhibitory factor and basic transcriptional element binding protein 1 mRNA expression in the mid-secretory endometrium of patients with endometriosis. *Iran Biomed J*, 2011, **15**, 66-72.
46. Taylor HS, Bagot C, Kardana A, et al.— HOX gene expression is altered in the endometrium of women with endometriosis. *Hum Reprod*, 1999, **14**, 1328-1331.

47. Reeve L, Lashen H, Pacey AA.— Endometriosis affects sperm-endosalpingeal interactions. *Hum Reprod*, 2005, **20**, 448-451.
48. Mansour G, Aziz N, Sharma R, et al.— The impact of peritoneal fluid from healthy women and from women with endometriosis on sperm DNA and its relationship to the sperm deformity index. *Fertil Steril*, 2009, **92**, 61-67.
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*, 2004, **19**, 1821-1825.
50. Jansen RP.— Minimal endometriosis and reduced fecundability: prospective evidence from an artificial insemination by donor program. *Fertil Steril*, 1986, **46**, 141-143.
51. Olive DL, Pritts EA. — The treatment of endometriosis: a review of the evidence. *Ann N Y Acad Sci*, 2002, **955**, 360-372; discussion 389-393, 396-406.
52. Tavmergen E, Ulukus M, Goker EN.— Long-term use of gonadotropin-releasing hormone analogues before IVF in women with endometriosis. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2007, **19**, 284-288.
53. Fedele L, Bianchi S, Marchini M, et al.— Superovulation with human menopausal gonadotropins in the treatment of infertility associated with minimal or mild endometriosis: a controlled randomized study. *Fertil Steril*, 1992, **58**, 28-31.
54. Tummon IS, Asher LJ, Martin JS, et al.— Randomized controlled trial of superovulation and insemination for infertility associated with minimal or mild endometriosis. *Fertil Steril*, 1997, **68**, 8-12.
55. Parazzini F.— Ablation of lesions or no treatment in minimal-mild endometriosis in infertile women: a randomized trial. Gruppo Italiano per lo Studio dell'Endometriosi. *Hum Reprod*, 1999, **14**, 1332-1334.
56. Jacobson TZ, Duffy JM, Barlow D, et al.— Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010, CD001398.
57. Barnhart K, Dunsmoor-Su R, Coutifaris C.— Effect of endometriosis on in vitro fertilization. *Fertil Steril*, 2002, **77**, 1148-1155.
58. Harb HM, Gallos ID, Chu J, et al.— The effect of endometriosis on in vitro fertilisation outcome: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*, 2013, **120**, 1308-1320.
59. Barbosa MA, Teixeira DM, Navarro PA, et al.— Impact of endometriosis and its staging on assisted reproduction outcome: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2014, **44**, 261-278.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr. M. Nisolle, Service de Gynécologie-Obstétrique, Hôpital de la Citadelle, Boulevard du 12^{ème} de Ligne, 1, 4000 Liège, Belgique.
Email : michelle.nisolle@chrcitadelle.be