



Particularités biologiques de la reproduction en cas d'endométriose

D'après la communication de J. Lornage

Département de Médecine et Biologie de la Reproduction, Hôpital E.-Herriot, Lyon, France.

RÉSUMÉ

Dans le service de Biologie de la Reproduction du CHU. de Lyon, le lavage systématique des ovocytes est réalisé depuis de nombreuses années en cas d'endométriose ovarienne. Le but est d'éliminer le maximum de facteurs pouvant être nocifs pour la qualité ovocytaire et embryonnaire.

L'endométriose pourrait jouer un rôle délétère sur la qualité des gamètes, la fécondation et l'implantation. En effet, le liquide folliculaire et péritonéal des femmes affectées d'endométriose contient des substances pouvant être nocives pour la fécondation et l'implantation, et en particulier l'interleukine (IL-1), le TNF α (*Tumor Necrosis Factor α*), des anticorps et des dérivés actifs de l'oxygène.

Un lavage des cumulus oophorus rapidement après la ponction folliculaire permet de supprimer ces substances du milieu de culture des gamètes. Les résultats des FIV chez les femmes affectées d'endométriose après cette technique de lavage semblent bons et comparables à ceux des indications tubaires.

Cette technique pourrait également s'appliquer aux infertilités inexplicées. En effet, des substances potentiellement nocives comme les dérivés actifs de l'oxygène sont retrouvées dans le liquide folliculaire des femmes ayant une infertilité inexplicée.

SUMMARY: Biological aspects of endometriosis in vitro fertilization.

Rinsing cumulus oophorus after oocyte retrieval is routinely performed in our department in Lyon for *in vitro* fertilization procedures when ovarian endometriosis is suspected. The aim of this procedure is to remove factors which might alter oocyte and embryo quality and fertilization and pregnancy rates. These factors, such as Tumor Necrosis Factor alpha (TNF α) and reactive oxygen species are known to be surexpressed in endometriosis. Their effect is not exclusively on the development of the oocyte and embryo but also on fertilization and implantation. It has been demonstrated that peritoneal and follicular fluid contains some factors that interfere with effective gamete interaction, as it has been determined by an *in vitro* animal assay. Peritoneal fluid from patients with mild endometriosis has an increased activity of TNF α , interleukin-1 (IL-1), antibodies and reactive oxygen species. This observation might be of importance in explaining subfertility associated with early stages of endometriosis.

Cumulus-oophorus rinsing after oocyte retrieval might help to remove these deleterious factors.

IVF outcomes in women affecting by endometriosis seem to be similar after cumulus-oophorus rinsing, as compared to those of patients undergoing IVF for tubal-factor infertility.

This rinsing procedure could also be usefull in women affected by unexplained infertility: peritoneal and follicular fluid of these womens contains increased levels of TNF α and reactive oxygene species, like women affected by endometriosis.

■ INTRODUCTION

Dans le service de Biologie de la Reproduction du CHU de Lyon, le lavage des ovocytes issus de femmes atteintes d'endométriose est pratiqué depuis de nombreuses années.

Le but est d'éliminer le maximum de facteurs pouvant être nocifs pour la qualité ovocytaire et embryonnaire. L'endométriose pourrait en effet jouer un rôle délétère sur la qualité des gamètes, la fécondation et l'implantation.

■ RÉSULTATS DE LA FIV EN CAS D'ENDOMÉTRIOSE

L'endométriose agirait sur les étapes de folliculogénèse, sur la qualité des gamètes et du zygote, sur leur transport et sur la réceptivité de l'endomètre.

Les techniques de FIV paraissent être une bonne alternative aux autres traitements lorsqu'une infertilité est associée à l'endométriose.

Les résultats de la FIV en cas d'endométriose sont discordants selon les publications.

Le nombre d'ovocytes recueillis est plus bas pour certains auteurs [1], mais la majorité des publications rapporte un nombre moyen d'ovocytes recueillis comparable aux indications tubaires [2-4].

Minguez ne retrouvait pas de différence significative des taux de fécondation en ICSI, quelle que soit l'indication [1]. En revanche, d'autres auteurs retrouvent des taux de fécondation plus bas en cas d'endométriose [2, 4].

Les taux d'implantation sont comparables aux indications tubaires selon certains auteurs [2, 3, 5], mais une méta-analyse récente mettait en évidence des taux d'implantation inférieurs en cas d'endométriose et ce, quel que soit le stade de gravité [4].

■ ÉTHIOPATHOGÉNIE DE L'INFERTILITÉ ASSOCIÉE À L'ENDOMÉTRIOSE

La physiopathologie de l'infertilité associée à l'endométriose ferait intervenir des phénomènes immunologiques et inflammatoires.

■ PARTICIPATION DU SYSTÈME IMMUNITAIRE

Dans la réponse immunitaire cellulaire associée à l'endométriose, il y a une augmentation du nombre des monocytes et des macrophages dans le liquide péritonéal.

L'activation de ces macrophages entraîne la sécrétion de cytokines de l'inflammation : interleukines (IL-1) et TNF α surtout.

Cette activation macrophagique provoque également une élévation des dérivés réactifs de l'oxygène, entraînant une augmentation du stress oxydatif.

La réponse immunitaire humorale va se traduire par une production d'anticorps qui va pouvoir interférer avec la fécondation et l'implantation.

Ces facteurs présents dans le liquide péritonéal [6, 7] ont également été mis en évidence dans le liquide folliculaire [8].

■ INFLUENCE DE CES FACTEURS SUR LE TEST DE FIXATION À LA ZONE PELLUCIDE (ZP)

Liquide péritonéal

L'exposition des gamètes humains à la sécrétion des macrophages entraîne une diminution de la liaison spermatozoïde-zone pellucide. Faber a ainsi

montré que le TNF α est une des cytokines ayant le plus d'effet inhibiteur sur ce test [7]. L'IL-1 aurait également un effet inhibiteur [9].

Il est également rapporté une sécrétion d'anticorps anti-zone pellucide dans le cas de patientes présentant une endométriose [10]. Cependant, cette expression d'anticorps anti-ZP est plus importante chez les patientes présentant une infertilité inexplicée.

Liquide folliculaire

Une étude retrouve une diminution de la liaison du spermatozoïde à la zone pellucide lors de l'incubation des gamètes dans le liquide folliculaire de femmes affectées d'endométriose [8].

■ RÔLE DU STRESS OXYDATIF

Dans le liquide péritonéal des femmes affectées d'endométriose, il y a une augmentation de la production de radicaux libres par les macrophages [11].

Toutefois, des taux plus élevés dans le liquide péritonéal ont été mis en évidence dans des cas d'infertilité inexplicée [12]. Il ne s'agit donc pas d'un effet spécifique de l'endométriose.

Des taux élevés de ces dérivés réactifs de l'oxygène ont également été retrouvés dans le liquide folliculaire des femmes atteintes d'endométriose.

Ces dérivés réactifs de l'oxygène sont pro-apoptiques et peuvent provoquer des dommages des membranes des gamètes et la fragmentation ou la division irrégulière des blastomères de l'œuf.

■ LAVAGE DES CUMULUS OOPHORUS AU MOMENT DE LA PONCTION FOLLICULAIRE EN FIV

Dans le service, nous avons pour habitude de laver rapidement les cumulus oophorus s'il existe une endométriose ovarienne au moment de la ponction folliculaire.

Objectif

Le but de ce lavage est d'éliminer les cellules comme les macrophages, les monocytes et les leucocytes, ainsi que les substances potentiellement nocives en suspension dans le liquide de ponction (cytokines, anticorps, dérivés réactifs de l'oxygène).

Méthode

Les boîtes de lavage sont préparées la veille de la ponction. Le lavage se fait par passages successifs dans les 4 puits de milieu de culture.

Résultats (tableau I)

Tableau I Données de l'hôpital E.-Herriot à Lyon.

	Indication tubaire		Endométriose
	FIV (n = 260)	FIV (n = 121)	ICSI (n = 51)
Nombre d'ovocytes recueillis	13,0 ± 8,6	11,7 ± 7,2	13,5 ± 9,2
Nombre d'embryons	8,7 ± 7,1	7,0 ± 5,1	8,0 ± 6,5
Taux de fécondation	65,8 %	62,0 %	55,5 %
Taux de grossesses/transfert	22,8 %	29 %	24 %

Dans l'expérience de Lyon, il n'y a pas de différence significative des taux de fécondation et des taux de grossesses pour les femmes ayant une endométriose avec lavage des ovocytes par rapport aux femmes ayant une indication tubaire à la FIV.

CONCLUSION

Le liquide folliculaire et péritonéal des femmes atteintes d'endométriose contient des substances pouvant sans doute être nocives pour la fécondation et l'implantation (IL-1, TNF α , anticorps...). Un lavage des cumulus oophorus rapidement après la ponction folliculaire permet de supprimer ces substances du milieu de culture des gamètes. Les résultats des FIV chez les femmes atteintes d'endométriose après cette technique de lavage semblent bons et comparables à ceux des autres indications.

Cette technique pourrait également s'appliquer aux infertilités inexplicées. En effet, une étude récente retrouvait que des substances nocives comme

les dérivés actifs de l'oxygène étaient retrouvés dans le liquide folliculaire des femmes ayant une infertilité inexplicée.

RÉFÉRENCES

- Minguez Y, Rubio C, Bernal A, Gaitan P, Remohi J, Simon C, Pellicer A. The impact of endometriosis in couples undergoing intracytoplasmic sperm injection because of male infertility. *Hum Reprod* 1997; 12: 2282-5.
- Bergendal A, Naffah S, Nagy C, Bergqvist A, Sjoblom P, Hillensjo T. Outcome of IVF in patients with endometriosis in comparison with tubal-factor infertility. *J Assist Reprod Genet* 1998; 15: 530-4.
- Geber S, Paraschos T, Atkinson G, Margara R, Winston RM. Results of IVF in patients with endometriosis: the severity of the disease does not affect outcome, or the incidence of miscarriage. *Hum Reprod* 1995; 10: 1507-11.
- Barnhart K, Dunsmoor-Su R, Coutifaris C. Effect of endometriosis on *in vitro* fertilization. *Fertil Steril* 2002; 77: 1148-55.
- Olivennes F, Feldberg D, Liu HC, Cohen J, Moy F, Rosenwaks Z. Endometriosis: a stage by stage analysis--the role of *in vitro* fertilization. *Fertil Steril* 1995; 64: 392-8.
- Rana N, Braun DP, House R, Gebel H, Rotman C, Dmowski WP. Basal and stimulated secretion of cytokines by peritoneal macrophages in women with endometriosis. *Fertil Steril* 1996; 65: 925-30.
- Faber BM, Chegini N, Mahony MC, Coddington CC 3rd. Macrophage secretory products and sperm zona pellucida binding. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 668-73.
- Qiao J, Yeung WS, Yao YQ, Ho PC. The effects of follicular fluid from patients with different indications for IVF treatment on the binding of human spermatozoa to the zona pellucida. *Hum Reprod* 1998; 13: 128-31.
- Sueldo CE, Kelly E, Montoro L, Subias E, Baccaro M, Swanson JA, Steinleitner A, Lambert H. Effect of interleukin-1 on gamete interaction and mouse embryo development. *J Reprod Med* 1990; 35: 868-72.
- Szczepanska M, Skrzypczak J, Kamieniczna M, Kurpisz M. Antizona and antisperm antibodies in women with endometriosis and/or infertility. *Fertil Steril* 2001; 75: 97-105.
- van Langendonck A, Casanas-Roux F, Donnez J. Oxidative stress and peritoneal endometriosis. *Fertil Steril* 2002; 77: 861-70.
- Wang Y, Sharma RK, Falcone T, Goldberg J, Agarwal A. Importance of reactive oxygen species in the peritoneal fluid of women with endometriosis or idiopathic infertility. *Fertil Steril* 1997; 68: 826-30.