

SYLVIE BÉRUBÉ

**ENDOMÉTRIOSE MINIME OU LÉGÈRE PARMİ LES FEMMES INFERTILES:
FACTEURS ASSOCIÉS,
RELATION AVEC LA FÉCONDITÉ ET
EFFICACITÉ DU TRAITEMENT CHIRURGICAL LAPAROSCOPIQUE**

**Thèse
présentée
à la Faculté des études supérieures
de l'Université Laval
pour l'obtention
du grade de Philosophiae Doctor (Ph.D.)**

**Épidémiologie
FACULTÉ DE MÉDECINE
UNIVERSITÉ LAVAL
QUÉBEC**

NOVEMBRE 1997



National Library
of Canada

Bibliothèque nationale
du Canada

Acquisitions and
Bibliographic Services

Acquisitions et
services bibliographiques

395 Wellington Street
Ottawa ON K1A 0N4
Canada

395, rue Wellington
Ottawa ON K1A 0N4
Canada

Your file Votre référence

Our file Notre référence

The author has granted a non-exclusive licence allowing the National Library of Canada to reproduce, loan, distribute or sell copies of this thesis in microform, paper or electronic formats.

L'auteur a accordé une licence non exclusive permettant à la Bibliothèque nationale du Canada de reproduire, prêter, distribuer ou vendre des copies de cette thèse sous la forme de microfiche/film, de reproduction sur papier ou sur format électronique.

The author retains ownership of the copyright in this thesis. Neither the thesis nor substantial extracts from it may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

L'auteur conserve la propriété du droit d'auteur qui protège cette thèse. Ni la thèse ni des extraits substantiels de celle-ci ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans son autorisation.

0-612-25383-X

Canada

RÉSUMÉ

Les objectifs de cette recherche étaient: 1) d'identifier les facteurs associés à la présence d'endométriose minime ou légère chez les femmes infertiles, 2) de comparer la fécondité des femmes infertiles présentant de l'endométriose minime ou légère à celle des femmes ayant une infertilité inexplicée, et 3) d'évaluer l'efficacité du traitement chirurgical laparoscopique de l'endométriose minime ou légère chez les femmes infertiles. Chez les femmes infertiles, la présence d'endométriose est associée à un indice de masse corporelle faible, une ménarche tardive, des cycles courts, une parité faible, et à une consommation élevée de caféine et d'alcool. La probabilité qu'une grossesse survienne au cours des 36 premières semaines suivant la laparoscopie et se poursuive jusqu'à 20 semaines est plus faible chez les femmes qui présentent de l'endométriose minime ou légère (18,2%) que chez celles dont l'infertilité est inexplicée (23,7%). Chez les femmes infertiles qui présentent de l'endométriose minime ou légère, la différence entre les probabilités de grossesse après 36 semaines entre les femmes qui sont traitées chirurgicalement et les femmes qui ne sont pas traitées au moment de la laparoscopie est de 13%, en faveur du traitement chirurgical.

RÉSUMÉ

Les objectifs de cette recherche étaient: 1) d'identifier les facteurs associés à la présence d'endométriose minime ou légère chez les femmes infertiles, 2) de comparer la fécondité des femmes infertiles présentant de l'endométriose minime ou légère à celle des femmes ayant une infertilité inexplicée, et 3) d'évaluer l'efficacité du traitement chirurgical laparoscopique de l'endométriose minime ou légère chez les femmes infertiles. Pour être admises dans l'étude, les femmes devaient avoir entre 20 et 39 ans, être infertiles depuis au moins 12 mois, et ne présenter aucune autre condition pouvant expliquer leur infertilité. Au moment de la laparoscopie diagnostique, les femmes qui présentaient de l'endométriose minime ou légère étaient assignées au groupe devant être traité chirurgicalement durant la laparoscopie (n = 172) ou au groupe ne devant subir qu'une laparoscopie diagnostique (n = 169). Les femmes n'ayant pas d'endométriose et dont l'infertilité demeurait inexplicée constituaient un troisième groupe (n = 263). Les participantes étaient suivies durant 36 semaines, ou, si elles devenaient enceintes, jusqu'à 20 semaines de grossesse. Elles ne devaient recevoir aucun traitement pour endométriose ou infertilité durant le suivi. Parmi les femmes infertiles, la présence d'endométriose est associée à un indice de masse corporelle faible, une ménarche tardive, des cycles courts, une parité faible, et à une consommation élevée de caféine et d'alcool. La probabilité qu'une grossesse survienne au cours des 36 premières semaines suivant la laparoscopie et se poursuive au moins 20 semaines est légèrement plus faible chez les femmes infertiles présentant de l'endométriose minime ou légère (18,2%) que chez celles ayant une infertilité inexplicée (23,7%), mais cette différence n'est pas statistiquement significative (test du log-rank, $p=0,17$). Chez les femmes infertiles qui présentent de l'endométriose minime ou légère, la différence entre les probabilités de grossesse après 36 semaines entre les femmes qui sont traitées chirurgicalement et les femmes qui ne sont pas traitées au moment de la laparoscopie est de 13%, en faveur du traitement chirurgical (test du log-rank, $p=0,006$). En conclusion, la fécondité des femmes infertiles qui présentent de l'endométriose minime ou légère est légèrement plus faible que celle des femmes ayant une infertilité inexplicée, et elle est améliorée par le traitement chirurgical laparoscopique.



AVANT-PROPOS

Contribution personnelle à la réalisation des études et à la production des articles

Les trois articles que comporte cette thèse découlent de deux projets de recherche subventionnés. La première étude visait à évaluer l'efficacité du traitement chirurgical laparoscopique de l'endométriose minime ou légère chez les femmes infertiles. Les docteurs Sylvie Marcoux et Rodolphe Maheux en sont les investigateurs principaux. Cette étude a été financée par le Conseil de recherches médicales du Canada. La seconde étude avait pour objectif principal de comparer la fécondité des femmes infertiles ayant de l'endométriose minime ou légère et qui n'ont pas été traitées au moment de la laparoscopie diagnostique, à celle des femmes dont l'infertilité demeure inexplicée. Le Programme national de recherche et de développement en matière de santé de Santé Canada a subventionné cette recherche. J'ai moi-même rédigé le protocole et la demande de subvention, sous la supervision du Dr Sylvie Marcoux.

J'ai élaboré les questionnaires et manuels de procédures (français et anglais) communs aux deux études. J'ai assuré, avec Mme Mylaine Langevin, la coordination des deux projets de recherche, auxquels 25 centres hospitaliers ont participé à travers le Canada. Les principales activités dont j'étais responsable étaient les suivantes: formation et support aux coordonnatrices locales des centres participants, supervision de la collecte des données (élaboration de la base de données, contrôle assidu de la qualité des données, conception d'outils de travail visant à faciliter le travail des coordonnatrices dans la planification et la documentation du suivi des participantes), rédaction de rapports périodiques (déroulement des études, documentation approfondie de divers aspects du protocole de recherche) adressés aux collaborateurs.

La préparation des trois articles constitue un travail de collaboration entre les deux investigateurs principaux et moi-même, tous trois co-auteurs des articles. J'ai planifié et effectué l'ensemble des analyses, sous la supervision du Dr Sylvie Marcoux, directrice de thèse. Les articles que comporte cette thèse (chapitres II à IV) sont présentés dans l'ordre chronologique de leur réalisation. Cet ordre facilite une meilleure compréhension des aspects méthodologiques liant les trois analyses les unes aux autres.

Ainsi, le premier article décrit les résultats principaux de l'étude randomisée portant sur l'efficacité de la chirurgie laparoscopique. J'ai préparé une version préliminaire complète de l'article en langue anglaise, laquelle a par la suite grandement profité des ajustements et corrections du Dr Marcoux. Le Dr Maheux a contribué principalement à l'interprétation des résultats relativement à leur implication sur la pratique clinique. Je suis troisième auteur de ce premier article. Avant d'être soumis pour publication, l'article a été approuvé par l'ensemble des collaborateurs, soit les 54 médecins recruteurs. Il a été publié dans le "New England Journal of Medicine" en juillet 1997.

Le second article décrit les résultats de l'étude qui visait à comparer la fécondité des femmes infertiles ayant ou n'ayant pas d'endométriose. Je suis le premier auteur de cette production. Après avoir reçu l'approbation des collaborateurs, cet article a été soumis pour publication en septembre 1997.

Portant sur l'ensemble des femmes recrutées dans l'une ou l'autre étude, le troisième article décrit les relations observées entre certaines caractéristiques des femmes infertiles et la présence d'endométriose minime ou légère. Je suis également premier auteur de cet article. Il a été soumis pour publication en octobre 1997.

Remerciements

Je tiens d'abord à exprimer ma profonde gratitude au Dr Sylvie Marcoux, directrice de ma thèse, qui, par la générosité de son enseignement, a su me communiquer le goût de l'excellence.

Je suis également reconnaissante au Dr Rodolphe Maheux, co-investigateur, et à Madame Mylaine Langevin, avec qui j'ai partagé la coordination de l'étude, pour leur appui constant durant les quatre années qu'aura mis l'étude à être complétée.

J'ai grandement apprécié l'aide de Mesdames Myrto Mondor, Pascale Bernard, et Lucille Turcot, particulièrement pour leur support au traitement informatique de la base de données et à la présentation graphique des résultats.

Les conseils du Dr Marc Germain m'ont été très profitables. Je l'en remercie.

Il me tient énormément à coeur de remercier également mes collègues et amis, Nathalie Laflamme et Michel Dorval, sans lesquels mon séjour dans le programme n'aurait certainement pas été aussi agréable.

Enfin, je remercie le Fonds pour la Formation de Chercheurs et l'Aide à la Recherche (FCAR) pour son appui financier.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉS.....	ii
AVANT-PROPOS	iv
TABLE DES MATIÈRES	vii
CHAPITRE I INTRODUCTION	
1 ÉTAT DES CONNAISSANCES SUR L'ENDOMÉTRIOSE	
1.1 Définition, diagnostic et classification de l'endométriase	1
1.1.1 Définition	1
1.1.2 Diagnostic	1
1.1.3 Classification	2
1.2 Étiologie de l'endométriase	6
1.3 Fréquence de l'endométriase	7
1.3.1 Incidence de l'endométriase	7
1.3.2 Prévalence de l'endométriase	9
1.4 Facteurs associés à la prévalence de l'endométriase	12
1.4.1 Aspects méthodologiques des études consultées	12
1.4.2 Âge	14
1.4.3 Histoire gynécologique et contraception	15
1.4.4 Histoire obstétricale	18
1.4.5 Facteurs constitutionnels	19
1.4.6 Facteurs sociaux	19
1.4.7 Habitudes de vie et facteurs environnementaux	20
1.4.8 Histoire familiale	22
1.4.9 Autres facteurs biologiques	23
1.5 Endométriase minime ou légère et fécondité	24
1.5.1 Mécanismes physiopathologiques	25

1.5.2	Prévalence de l'endométriose chez les femmes infertiles et chez les femmes fertiles	27
1.5.3	Endométriose et fécondité	30
1.5.4	Endométriose et avortement	30
1.5.5	Endométriose et techniques de procréation assistée	32
1.5.6	Études expérimentales	33
1.6	Traitement chirurgical laparoscopique de l'endométriose minime ou légère associée à l'infertilité	34
2	PRÉSENTATION DES ÉTUDES	38
3	RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	41
CHAPITRE II	LAPAROSCOPIC SURGERY IN INFERTILE WOMEN WITH MINIMAL OR MILD ENDOMETRIOSIS	54
CHAPITRE III	FECUNDITY OF INFERTILE WOMEN WITH MINIMAL OR MILD ENDOMETRIOSIS AND WOMEN WITH UNEXPLAINED INFERTILITY	80
CHAPITRE IV	CHARACTERISTICS RELATED TO THE PREVALENCE OF MINIMAL OR MILD ENDOMETRIOSIS IN INFERTILE WOMEN.....	105
CHAPITRE V	CONCLUSION GÉNÉRALE	134
ANNEXE 1	CLASSIFICATION DE L'ENDOMÉTRIOSE DE L'"AMERICAN FERTILITY SOCIETY" (1985)	
ANNEXE 2	FORMULAIRES DE CONSENTEMENT	
ANNEXE 3	QUESTIONNAIRES	

CHAPITRE I

INTRODUCTION

1 ÉTAT DES CONNAISSANCES SUR L'ENDOMÉTRIOSE

1.1 Définition, diagnostic et classification de l'endométriose

1.1.1 Définition

L'endométriose est une maladie chronique caractérisée par la présence de tissu endométrial en dehors de l'utérus, généralement dans la cavité pelvienne¹. Elle est fréquemment diagnostiquée chez les femmes infertiles et chez celles qui souffrent de douleur pelvienne. Par ailleurs, l'endométriose peut très bien n'être accompagnée d'aucun symptôme particulier.

1.1.2 Diagnostic

Le diagnostic de l'endométriose repose sur la visualisation directe des lésions endométriotiques au moment d'une laparotomie ou d'une laparoscopie. La laparoscopie consiste en une microchirurgie pratiquée à l'aide d'un laparoscope

introduit à travers une petite incision abdominale². Dans l'état actuel des connaissances, aucune autre procédure de diagnostic ne remplace adéquatement la laparoscopie^{1,3}. Les techniques radiologiques non-invasives telles l'échographie⁴ et l'imagerie par résonance magnétique^{5,6}, bien qu'elles permettent généralement d'identifier la présence d'un endométriome^{4,5}, constituent des méthodes peu sensibles (64%⁵-71%⁶) ou spécifiques (60%⁵-82%⁶), particulièrement pour le diagnostic des lésions endométriotiques de petite taille. Aucun marqueur valide n'est disponible à ce jour pour le dépistage de l'endométriose^{1,7}. Parmi les substances étudiées se trouvent certains constituants tissulaires (ex. les concentrations tissulaires de prostaglandines et de leucotriènes, les récepteurs d'hormones stéroïdiennes) ou sériques (ex. concentrations d'antigènes CA-125, d'anticorps anti-endométriaux et de monocytes), et diverses substances présentes dans le liquide péritonéal⁸, particulièrement les prostaglandines. Quelle que soit la substance étudiée, les relations décrites sont inconsistantes, possiblement à cause de la fiabilité imparfaite des méthodes de dosage et de la diversité des populations étudiées. De plus, la validité d'un marqueur de la présence d'endométriose est fonction de celle du diagnostic, qui repose sur une classification reconnue comme étant elle-même imparfaite^{1,3,9}.

1.1.3 Classification

La classification de l'endométriose la plus couramment utilisée est celle de l'"American Fertility Society" (AFS), élaborée en 1979 et révisée en 1985¹⁰. Cette classification permet une appréciation de la sévérité de l'endométriose basée sur le mode de notation suivant. Les lésions d'endométriose présentes sur le péritoine ou les ovaires sont cotées en fonction de leur diamètre (< 1 cm, 1-3 cm, > 3 cm) et de leur profondeur (superficielles ou profondes). Les adhérences sur les trompes et les ovaires sont évaluées par rapport à leur densité (vélalementeuses ou denses) et à leur étendue, cotée par tiers de trompe ou d'ovaire (< 1/3, 1/3-2/3, > 2/3). Enfin, un cloisonnement par adhérences du cul-de-sac de Douglas contribue aussi au score,

qui varie selon que l'oblitération est partielle ou totale. La somme des scores obtenus permet de distinguer quatre degrés de sévérité de l'endométriose, soit minime (1-5), légère (6-15), modérée (16-40) et sévère (> 40) (annexe 1). Ainsi, les stades minime et léger se caractérisent par la présence de lésions endométriotiques péritonéales ou ovariennes (si les lésions sont superficielles), accompagnées ou non de fines adhérences. Les stades modéré et sévère supposent la présence de lésions ovariennes profondes, d'adhérences denses, ou encore d'une oblitération complète du cul-de-sac.

Au moment de sa création, cette classification visait à apprécier plus justement le pronostic de fécondité des femmes atteintes, à faciliter la compréhension de l'évolution naturelle de la maladie, à mesurer adéquatement l'efficacité des traitements et à améliorer la validité des comparaisons entre les études¹¹. Cette classification est toutefois basée sur des critères arbitraires, qui n'ont fait l'objet d'aucune validation ultérieure quant à leur capacité à prédire le pronostic de fécondité. Plusieurs années après sa mise en application, la validité et la fiabilité de cette classification sont toujours contestées^{12,13}.

Très peu de données permettent d'évaluer la relation entre les différents degrés de sévérité de l'endométriose selon la classification de l'AFS (1985)¹⁰ et la fécondité en l'absence de traitement. Certaines données obtenues chez de très petits groupes de femmes dans chaque stade (entre 4 et 28 femmes) et recueillies de manière rétrospective suggèrent que les probabilités cumulées de grossesse après trois ans de suivi ne diffèrent pas en fonction de la sévérité de l'endométriose¹⁴. Par contre, dans une cohorte de plus de 2 000 femmes infertiles suivies de manière prospective durant sept ans, la fécondité (probabilité cumulée de donner naissance à un enfant après trois ans de suivi) des femmes ayant de l'endométriose minime ou légère était quatre fois plus élevée (20,0%) que celle des femmes présentant de l'endométriose modérée ou sévère (5,1%)¹⁵. Ces estimés ont été obtenus alors que les femmes ne recevaient aucun traitement. Toutefois, la comparaison de ces probabilités ne tient pas compte des autres facteurs ayant

une valeur pronostique sur la fécondité (ex. âge et durée de l'infertilité) qui pourraient ne pas être balancés entre les deux groupes. Enfin, les données spécifiques à chacun des quatre stades n'étant pas disponibles, ces observations ne permettent pas de distinguer un gradient dans l'intensité des symptômes à mesure que la sévérité passe de l'un à l'autre des quatre stades.

Les conditions susceptibles d'influencer le jugement d'un chirurgien au moment de classer l'endométriose sont nombreuses: l'équipement disponible, le degré de luminosité, la distance des lésions, l'expérience du chirurgien et la rigueur de l'évaluation¹⁶. Deux études ont évalué la fiabilité de la classification de l'AFS (1985) depuis sa publication. La première, réalisée par cinq évaluateurs au moyen d'enregistrements vidéo (n = 20), rapporte un kappa moyen intra-observateur de 0,45 et un kappa moyen inter-observateur de 0,28¹⁷, des accords qualifiés respectivement de bon et marginal. Les lésions endométriotiques situées sur les ovaires et dans le cul-de-sac étaient responsables d'une grande partie de la variabilité des scores entre les examinateurs. La seconde étude décrit un bon accord (kappa 0,44) entre les stades d'endométriose déterminés d'une part par 22 gynécologues au moment de 171 laparoscopies, et d'autre part par un réviseur externe qui a analysé ces mêmes laparoscopies au moyen d'enregistrements vidéo¹⁸.

Bien qu'il ne soit pas pratiqué de routine, l'examen histologique constitue un moyen privilégié pour valider le diagnostic laparoscopique de l'endométriose. Ainsi, les analyses histologiques révèlent qu'une proportion parfois non négligeable (2%-24%) de lésions classiques visualisées au moment du diagnostic ne sont pas de nature endométriotique¹⁹⁻²³. À l'inverse, certaines lésions dites atypiques^{24,25}, qui ne sont pas unanimement considérées comme étant de l'endométriose, se révèlent être de l'endométriose dans des proportions variant entre 57% et 92% pour les lésions rouges^{21,23,24}, entre 40% et 47% pour les lésions jaunes brunâtres^{21,24}, entre 78% et 81% pour les lésions blanches^{21,24}, et dans environ 15% pour les adhérences²¹⁻²⁴. Enfin, des proportions non négligeables (6%)^{22,26} de spécimens

histologiques prélevés chez des femmes n'ayant pas d'endométriose visible à la laparoscopie comportent des lésions d'endométriose microscopiques. Entre 13%²² et 25%²⁰ des femmes ayant des lésions d'endométriose visibles ont également des lésions microscopiques à l'analyse de tissu apparemment sain. Les lésions typiques et les lésions atypiques sont détectées avec la même fréquence quel que soit le moment du cycle menstruel où la laparoscopie a lieu²⁷. Les lésions microscopiques et les lésions atypiques, plus spécifiquement les lésions rouges, parce que plus vascularisées²⁸ et produisant davantage de prostaglandines²⁹, joueraient un rôle plus déterminant que les lésions classiques sur les symptômes associés à l'endométriose. Les lésions profondes (> 5 mm) auraient également une activité biologique supérieure à celle des lésions superficielles³⁰. Enfin, certaines lésions atypiques ou microscopiques disparaîtraient spontanément alors que d'autres évolueraient vers une forme plus classique et moins active^{24.31.32}, ou encore s'infiltreraient plus profondément pour devenir plus pathologiques²⁷.

Ces diverses hypothèses relatives à l'évolution des lésions pourraient expliquer que la classification actuelle de l'endométriose, parce qu'elle est basée davantage sur le nombre et l'étendue des lésions, n'a pas réussi à mettre en évidence une augmentation progressive de la sévérité de l'endométriose avec le temps. Ainsi, le nombre de sites affectés n'augmente pas avec l'âge³³. D'autre part, les résultats d'une seconde laparoscopie où sont appliqués les mêmes critères de classification suggèrent que l'endométriose, lorsqu'elle n'est pas traitée, progresse vers un stade plus sévère dans 23%³⁴ à 47%³⁵ des cas après 6 mois, et chez 64%³⁶ des femmes après une année; dans les autres cas, la sévérité demeure inchangée, diminue ou encore l'endométriose semble avoir disparu.

En résumé, le seul moyen de poser le diagnostic d'endométriose est de pratiquer une laparoscopie ou une laparotomie. La méthode la plus utilisée pour classer l'endométriose est celle de l'AFS (1985). Cependant, la fiabilité de cette classification est imparfaite, et sa capacité de prédire le pronostic de fécondité des femmes atteintes n'a pas été évaluée.

1.2 Étiologie de l'endométriose

L'étiologie de l'endométriose n'est pas parfaitement bien comprise. Trois théories ont été avancées pour expliquer l'origine histologique des cellules endométriotiques¹⁻⁸. La plus ancienne, celle de la métaplasie coelomique, suggère le développement in situ de l'endométriose, c'est-à-dire la transformation métaplasique des cellules recouvrant le péritoine pelvien. Ces cellules, qui sont de même origine embryonnaire que celles qui tapissent la cavité utérine, conserveraient un potentiel de développement et se différencieraient ultérieurement en cellules endométriotiques.

La seconde théorie, la plus populaire et la plus abondamment documentée, est celle de l'implantation ectopique³⁷. Selon cette théorie, l'endométriose se développe à partir de cellules endométriales. Les mécanismes possiblement impliqués dans le transport des cellules endométriales vers le péritoine sont nombreux: transplantation mécanique, transport lymphatique ou vasculaire, et reflux du sang menstruel à travers les trompes de Fallope (ou menstruations rétrogrades). Ce dernier mécanisme est cohérent avec la distribution anatomique des implants d'endométriose (sur les ovaires, le gros ligament postérieur, le cul-de-sac antérieur et postérieur, le ligament utéro-sacral)³⁸⁻⁴¹. Les menstruations rétrogrades constituent en effet un processus physiologique très fréquent chez les femmes menstruées dont les trompes sont perméables^{42,43}; leur fréquence est plus grande en présence d'endométriose^{42,44,45}. Ce phénomène dépend par ailleurs du diamètre de l'os cervical, lequel, s'il est inférieur à 2,0 mm, conduirait à un risque accru d'endométriose⁴⁶. La prévalence de l'endométriose est également plus élevée chez les femmes ayant des anomalies utérines obstructives favorisant le reflux du sang menstruel à travers les trompes⁴⁷⁻⁵⁰. De plus, il est vraisemblable que dans des circonstances favorables, les cellules endométriales puissent s'implanter et croître sur ces nouveaux sites. Les cellules endométriales sont en effet viables en dehors de l'utérus⁵¹, ont une morphologie et une activité similaires aux cellules endométriotiques tant in vivo que in vitro^{52,53}. Comme toutes les

femmes ayant des menstruations rétrogrades ne développent pas d'endométriose, une prédisposition génétique (ex. anomalies du système immunitaire) permettant à tout le moins l'implantation des premières cellules endométriotiques est également suspectée⁵⁴. Finalement, la dépendance hormonale des cellules endométriotiques régirait leur maintien et leur croissance, qui seraient stimulés par les estrogènes, inhibés par la progestérone¹.

La recherche expérimentale portant sur des babouins appuie également cette théorie. Ces primates sont les seuls animaux ayant des cycles menstruels chez qui l'endométriose apparaît spontanément⁵⁵. Les sujets atteints ont une fréquence accrue de menstruations rétrogrades⁵⁶, et verront leurs lésions progresser plus rapidement s'ils sont immunosupprimés⁵⁷. L'apparition de l'endométriose chez les sujets auxquels on a injecté des cellules endométriales appuie également la théorie de l'implantation ectopique⁵⁸.

La troisième théorie combine les deux précédentes: les débris menstruels qui se retrouvent dans la cavité pelvienne induiraient, par l'intermédiaire d'un facteur encore inconnu, la transformation in situ de cellules péritonéales.

1.3 Fréquence de l'endométriose

1.3.1 Incidence de l'endométriose

Comme le diagnostic d'endométriose nécessite de visualiser les lésions au moment d'une laparoscopie ou d'une laparotomie, l'incidence de l'endométriose pour l'ensemble des femmes à risque, symptomatiques et non symptomatiques, ne peut pas être estimée précisément.

L'incidence de l'endométriose a été mesurée dans la population de Rochester, Minnesota (USA), plus spécifiquement chez les femmes de race blanche âgées entre 15 et 49 ans⁵⁹. Tous les nouveaux diagnostics d'endométriose durant une période de dix ans ont été relevés à partir des dossiers médicaux des femmes de

cette région, et classifiés selon le mode de diagnostic (confirmé par histologie, visualisé par chirurgie, diagnostic clinique probable ou possible). L'estimation des personnes-temps à risque provient des données censitaires locales. L'incidence de l'endométriose visualisée, c'est-à-dire excluant les diagnostics basés uniquement sur l'histoire clinique (nombre de cas par 100 000 personnes-années), était de 27,9 parmi les femmes de 15-19 ans, augmentait graduellement jusqu'à 363,3 parmi celles de 40-44 ans, et déclinait par la suite à 213,9 parmi les femmes de 45-49 ans. Plus récemment, dans une cohorte de 17 032 femmes mariées âgées entre 25 et 39 ans, utilisatrices de contraceptifs oraux ou porteuses d'un dispositif intra-utérin (stérilet ou diaphragme), l'incidence de l'endométriose (nombre de cas par 100 000 personnes-années) était de 13,0 parmi les femmes âgées entre 25 et 29 ans, augmentait progressivement à 81,0 pour celles dont l'âge se situait entre 40 et 44 ans, pour diminuer par la suite à 14,0 à partir de l'âge de 50 ans⁶⁰. Certains éléments peuvent expliquer que l'incidence de l'endométriose soit plus faible dans cette seconde étude. D'abord, le diagnostic d'endométriose n'a été retenu que s'il s'agissait du diagnostic principal découlant d'une hospitalisation. De plus, il s'agit d'une population constituée presque exclusivement de femmes fertiles. De manière générale, les données d'incidence doivent être interprétées prudemment. Premièrement, le moment du diagnostic ne coïncide pas nécessairement avec le moment de l'apparition de la maladie, qui, selon des données récentes recueillies auprès de femmes investiguées pour douleur, précéderait le diagnostic de 10 ans en moyenne⁶¹. Deuxièmement, l'une des principales menaces à la validité de ces estimés se rapporte à l'identification des cas, qui dépend d'une part de l'utilisation des services de santé par les femmes, et d'autre part de l'attitude des médecins vis-à-vis le recours à la chirurgie, une attitude possiblement plus réservée auprès des très jeunes femmes.

1.3.2 Prévalence de l'endométriose

Les données de prévalence disponibles se rapportent pour leur part à des groupes sélectionnés de femmes ayant eu recours aux services de santé soit parce qu'elles avaient des symptômes soupçonnés d'être associés à l'endométriose, soit parce qu'elles ont subi une intervention chirurgicale (telles la stérilisation et la réanastomose tubaire) permettant un examen approfondi du péritoine. La fiabilité des estimés de prévalence repose notamment sur l'utilisation de procédures diagnostiques standardisées, une technologie de pointe et l'expérience du chirurgien, des critères parfois difficiles à apprécier dans certaines études rétrospectives.

Une vaste étude multicentrique supportée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) au milieu des années 1980⁶² rapporte, parmi les couples infertiles, une fréquence d'endométriose plus élevée en Asie (10%) que dans l'ensemble des pays dits développés (6%), dans les pays d'Amérique latine (3%) ou d'Afrique (1%). Malgré un certain effort de standardisation de la procédure d'investigation des couples infertiles, les limites à la généralisation de ces estimés sont nombreuses. Elles concernent principalement la représentativité des centres sélectionnés dans chaque pays et, compte tenu des refus et de l'observance imparfaite aux procédures d'évaluation, celle des couples participants vis-à-vis l'ensemble des couples infertiles.

La prévalence de l'endométriose varie non seulement selon la population étudiée, mais aussi selon que son estimation est faite à partir de données déjà colligées ou à partir de données collectées prospectivement, suivant un protocole défini, dans le but spécifique de décrire la prévalence dans cette population. Dans une excellente synthèse de nombreuses études antérieures à 1991, lesquelles portent généralement sur des données déjà colligées, Mahmood et Templeton⁶³ rapportent des prévalences de l'endométriose variant entre 2% et 39% parmi les femmes infertiles, entre 4% et 65% en présence de douleur pelvienne chronique, et entre 1% et 43% parmi les femmes qui subissent une stérilisation. Par ailleurs, le

tableau 1 présente une synthèse d'études récentes, toutes provenant d'études prospectives, et basées sur les critères de classification de l'endométriase de l'AFS (1985)^{26,27,41,63-71}. En moyenne, la fréquence de l'endométriase y est supérieure à celle des études précédentes⁶³. À titre d'exemple, la prévalence moyenne d'endométriase se rapportant aux femmes infertiles dans les études rétrospectives rassemblées par Mahmood et Templeton est de 12,8%⁶³; elle est de 34,4% pour l'ensemble des études rapportées au tableau 1. L'augmentation apparente de la prévalence de l'endométriase pourrait ne pas correspondre à une hausse réelle de l'incidence, mais plutôt aux changements dans les critères de diagnostic, à une utilisation accrue des méthodes d'investigation plus approfondies, ainsi qu'au recours plus fréquent aux analyses histologiques^{27,64} permettant l'identification de lésions atypiques ou microscopiques. La comparaison des prévalences moyennes ne tient pas compte des différences possibles entre certaines caractéristiques des populations, dont par exemple l'âge.

En résumé, parce que le diagnostic de l'endométriase repose sur la visualisation des lésions, la fréquence précise de l'endométriase dans la population est difficile à estimer. Elle variera, par exemple, selon la population étudiée et selon les protocoles d'investigation utilisés. L'endométriase est fréquemment retrouvée chez les femmes qui consultent pour infertilité ou pour douleur; sa prévalence tout de même élevée chez les femmes qui subissent une stérilisation tubaire supporte l'idée que l'endométriase est une condition fréquente, même chez les femmes fertiles.

Tableau 1. Prévalence de l'endométriose, tout stade et minime/légère, selon le motif de l'investigation: synthèse d'études prospectives*

Référence	Nombre de sujets	Cas prévalents (tout stade)		Cas prévalents (stades I/II)	
	N	n	(%)	n	(%)
<i>Infertilité</i>					
Balasz 1996 ²⁶	52	26	(50,0)	25	(48,1)
Matorras 1995 ⁶⁴	602	174	(28,9)	128	(21,3)
Guzick 1994 ⁶⁵	32	5	(15,6)	-	-
Gruppo italiano 1994 ⁴¹	660	195	(29,5)	134	(20,3)
Ajossa 1994 ⁶⁶	59	18	(30,5)	12	(20,3)
Waller 1993 ⁶⁷	174	56	(32,2)	53	(30,5)
Koninckx 1991 ²⁷	416	283	(68,0)	195	(46,9)
Mahmood 1991 ⁶³	654	133	(20,3)	86	(13,1)
Total	2649	890	(33,6)	633	(24,2) †
<i>Douleur pelvienne ou abdominale</i>					
Balasz 1996 ²⁶	18	8	(44,4)	8	(44,4)
Gruppo italiano 1994 ⁴¹	409	185	(45,2)	107	(26,2)
Ajossa 1994 ⁶⁶	40	18	(45,0)	12	(30,0)
Koninckx 1991 ²⁷	170	120	(70,6)	94	(55,3)
Mahmood 1991 ⁶³	156	24	(15,4)	21	(13,5)
Total	793	355	(44,8)	242	(30,5) †
<i>Stérilisation tubaire</i>					
Balasz 1996 ²⁶	30	13	(43,3)	13	(43,3)
Sangi-Haghpeykar 1995 ⁶⁸	3 384	126	(3,7)	121	(3,6)
Guzick 1994 ⁶⁵	32	0	(0,0)	-	-
Mahmood 1991 ⁶³	598	37	(6,2)	30	(5,0)
Moen 1991 ⁶⁹	206	42	(20,4)	36	(17,5)
Kirshon 1988 ⁷⁰	566	42	(7,4)	38	(6,7)
Total	4816	260	(5,4)	238	(5,0) †
<i>Réanastomose tubaire</i>					
Dodge 1986 ⁷¹	76	14	(18,4)	13	(17,1)

* Ces études utilisent la classification de l'"American Fertility Society" (1985)¹⁰.

† Cette prévalence moyenne est calculée à partir des études qui disposent de données spécifiques à l'endométriose minime/légère.

1.4 Facteurs associés à la prévalence de l'endométriose

La section qui suit résume les relations observées entre certaines caractéristiques des femmes et la présence de l'endométriose. Afin de faciliter la synthèse des données disponibles et l'appréciation de leur validité, certains aspects méthodologiques des études consultées sont d'abord revus.

1.4.1 Aspects méthodologiques des études consultées

Les études de type cas-témoins sont distinguées ici en deux catégories, selon que les cas et les témoins ne sont pas sélectionnés sur la base des mêmes motifs ou symptômes, ou selon qu'ils présentent ces mêmes caractéristiques.

Dans la première catégorie d'études⁷²⁻⁸⁶, les cas sont des femmes infertiles^{73,77,82,84} ou des femmes qui présentent divers symptômes suggestifs de l'endométriose^{72,74-76,78-80,83,85,86} et chez qui l'endométriose a été diagnostiquée au moment d'une laparoscopie ou d'une laparotomie. Toutefois, la méthode de classification des cas n'est pas systématiquement rapportée^{73,75,76,78,81,82,84}; lorsqu'elle est spécifiée, la plus utilisée est la classification originale de l'American Fertility Society⁷⁴ ou sa version révisée de 1985^{72,79,80,83,85,86}. D'autre part, les témoins sont des femmes admises à l'hôpital pour un accouchement^{73,77,82,84}, des amies^{75,79-81,83}, des témoins hospitaliers^{72,74,76,78,79,81,83,86}, plus rarement un échantillon aléatoire de la population⁸⁵. Les témoins sont généralement asymptomatiques. Par exemple, sont exclues des groupes témoins les femmes nouvellement accouchées qui auraient déjà reçu un traitement pour infertilité⁷³, les amies ou les témoins hospitaliers ayant des symptômes (ex. antécédent de problème gynécologique, hormonal, métabolique ou néoplasique) suggérant la présence d'endométriose^{72,75,76,78-81,83,86}. Les témoins n'ont généralement pas été investigués afin d'exclure la présence d'endométriose, à l'exception de quelques rares groupes de témoins hospitaliers⁷⁴ ou une proportion de ceux-ci^{79,83}. Un groupe de témoins de population⁸⁵ a subi une échographie, peu sensible aux lésions d'endométriose. Ainsi, un biais potentiel

découlerait de ce que la sélection de cas symptomatiques et de témoins asymptomatiques ne permet pas de départager dans quelle mesure le facteur étudié est associé à l'endométriose ou aux symptômes. Enfin, l'endométriose n'étant pas une condition rare chez les femmes asymptomatiques, la présence au sein des témoins de certaines femmes ayant de l'endométriose non diagnostiquée est susceptible d'entraîner un biais de classification non-différentiel et, conséquemment, de sous-estimer ou de masquer certaines associations. Parce que l'évaluation des facteurs étudiés succède généralement au diagnostic, ces études sont également susceptibles d'être affectées d'un biais de rappel.

Une deuxième catégorie d'études de type cas-témoins compare des femmes ayant de l'endométriose et des femmes n'ayant pas d'endométriose, toutes sélectionnées sur la base des mêmes symptômes ou indications, soit l'infertilité^{64,87,88}, une stérilisation tubaire^{47,68-70,89,90}, une réanastomose tubaire⁷¹, ou des motifs variés (ex. douleur abdominale, traitement d'un kyste)^{41,63,66,91}. Une procédure standardisée de diagnostic est appliquée à tous les sujets, généralement selon les critères de l'"American Fertility Society" 1985, en considérant parfois également la présence de lésions atypiques^{64,69,90}. Par conséquent, ces études sont moins sujettes à une erreur de classification du diagnostic. Par contre, la sélection de cas et de témoins qui présentent les mêmes symptômes (ex. infertilité) pourraient entraîner un biais de sélection. En effet, dans la mesure où les caractéristiques étudiées sont reliées à la fois aux symptômes et à l'endométriose, les associations pourraient être sous-estimées. Excepté pour les informations déjà colligées dans les dossiers hospitaliers^{41,66,71,88}, l'évaluation des facteurs étudiés est généralement effectuée avant la procédure de diagnostic^{63,64,68-70,87,89-91}, réduisant ainsi les chances d'un biais de rappel.

Enfin, une autre limite méthodologique est propre aux études cas-témoins impliquant l'identification incomplète de tous les cas. En effet, le diagnostic d'endométriose dépend à la fois de la présence de symptômes (ou d'un motif d'investigation), et du recours au système de santé en présence de ces

symptômes. Dans ces conditions, la sélection des témoins les plus appropriés serait effectuée à partir de sujets qui, s'ils avaient ces symptômes, consulteraient de la même manière que l'ont fait les cas⁹². L'association retrouvée entre une exposition et l'endométriose serait ainsi moins susceptible d'être confondue par des facteurs liés à la fois à l'exposition et au comportement vis-à-vis les soins de santé. Ce biais est plus susceptible d'être présent dans les études cas-témoins regroupées dans la première catégorie. En effet, les témoins sont asymptomatiques, n'ont pas eu à recourir aux services de santé ou y ont eu recours pour d'autres motifs. Dans la seconde catégorie, cas et témoins ont les mêmes symptômes ou motifs de consulter (ex. infertilité), et ont fait appel au système de soins de santé. Cependant, les résultats des études de la deuxième catégorie sont moins facilement généralisables à l'ensemble de la population d'où proviennent tous les cas d'endométriose.

1.4.2 Âge

L'endométriose est diagnostiquée presque exclusivement chez les femmes en âge de procréer. L'incidence du diagnostic augmente progressivement jusqu'à l'âge de 40-44 ans et diminue rapidement par la suite^{59,60}. Cette tendance pourrait cependant ne pas traduire une augmentation réelle de l'incidence de la maladie. En effet, l'utilisation de la laparoscopie est possiblement moins répandue chez les plus jeunes femmes. Les femmes elles-mêmes pourraient avoir un comportement différent vis-à-vis le recours aux soins de santé selon qu'elles sont plus jeunes ou plus âgées. Enfin, l'apparence des lésions évolue avec l'âge^{24,31,32}. Les lésions atypiques, qu'on croit plus fréquentes chez les jeunes femmes, peuvent échapper plus facilement au diagnostic.

Pendant les années de vie reproductrice, la relation entre l'âge et la prévalence de l'endométriose n'est pas clairement établie. La moyenne d'âge des cas n'est généralement pas statistiquement différente de celle des témoins, qu'il s'agisse de

témoins asymptomatiques⁸¹ ou de témoins sélectionnés sur la base des mêmes symptômes ou indications (infertilité⁶⁴, stérilisation^{47,69,89} ou une réanastomose tubaire⁷¹, ou symptômes variés⁶³) que les cas. Dans une étude, les témoins avaient un âge moyen supérieur à celui des cas (53 ans vs 35 ans), un effet potentiellement induit par la sélection de témoins hospitaliers présentant des problèmes de santé liés à l'âge (ex. problèmes musculo-squelettiques ou fractures)⁷⁶. La distribution d'âge des cas symptomatiques est généralement très semblable à celles des témoins asymptomatiques^{72,78,86}. Néanmoins, deux études rapportent une association positive entre l'âge et la prévalence de l'endométriose diagnostiquée au moment d'une stérilisation tubaire, conduisant à des rapports de cotes (RC) de 1,7 (Intervalle de confiance (IC) 95%: 0,7-4,3)⁶⁹ et 2,0 (IC 95%: 1,1-3,7)⁶⁸ lorsque les femmes de 35 ans ou plus sont comparées à celles ayant moins de 35 ans ou moins de 25 ans, respectivement. La comparaison de cas et de témoins sélectionnés sur la base de divers problèmes (infertilité, douleur, fibrome)⁴¹ a conduit à une faible association entre la présence d'endométriose et l'âge (30-39 vs <30 ans), une association qui persistait après ajustement pour le symptôme (RC ajusté: 1,2, IC 95%: 1,0-1,5)⁴¹.

1.4.3 Histoire gynécologique et contraception

Suivant l'hypothèse étiologique des menstruations rétrogrades, plus nombreuses sont les occasions de contamination du péritoine par les débris menstruels, plus grand devrait être le risque de développer de l'endométriose. Cette hypothèse supporte la plausibilité d'une association entre l'endométriose et certaines caractéristiques liées aux menstruations (l'âge aux premières menstruations, la durée et l'intensité des menstruations, la durée des cycles) ou à l'utilisation d'une méthode contraceptive susceptible d'avoir un effet sur la régularité des cycles ou l'abondance des saignements.

Une seule étude décrit un risque significativement accru d'endométriose associé

à un âge précoce aux premières menstruations, soit avant l'âge de 13 ans (rapport de risques (RR): 3,2, IC 95%: 1,8-5,7)⁸⁵. La moyenne d'âge aux premières règles de femmes ayant de l'endométriose était inférieure à celle des témoins dans quelques études^{63,73}. Par contre, plusieurs auteurs n'ont pas observé de lien entre l'âge aux premières menstruations et l'endométriose^{47,64,72,76,78,79}.

L'étude de Cramer et al.⁷³ est la première à avoir établi un lien entre l'endométriose et une période prolongée (> 7 jours) de saignements menstruels (RC: 2,4, IC 95%: 1,4-4,0), des cycles habituellement réguliers et de moins de 28 jours (RC: 2,1, IC 95%: 1,5-2,9), et une tendance (non significative) à un besoin accru de protection hygiénique. Dans cette étude, les cas sont des femmes infertiles, dont certaines présentent d'autres conditions sous-jacentes au problème d'infertilité, alors que les témoins sont des femmes qui viennent d'accoucher. Dans des études comportant d'autres types de témoins (amies, témoins hospitaliers ou de population), les cas rapportaient plus fréquemment des cycles habituellement réguliers^{76,78} et plus courts⁸⁵, des menstruations plus longues^{79,85}, des saignements plus intenses⁷⁹ et une utilisation plus prolongée de tampons⁷⁹. Par contre, la relation entre l'endométriose et la durée des cycles n'a pas systématiquement été retrouvée⁷⁶ ou n'a été observée que chez les femmes de moins de 30 ans⁷⁹.

D'autre part, les études basées sur les cas et témoins sélectionnés à partir des mêmes motifs (ex. les femmes qui subissent une stérilisation tubaire) ou symptômes (ex. les femmes qui consultent pour infertilité) conduisent plus rarement à des observations appuyant la théorie des menstruations rétrogrades. Ainsi, la durée^{64,68} ou l'intensité des saignements⁶⁸, ou encore la régularité des cycles⁶⁸ ne distinguent pas les femmes ayant de l'endométriose de celles qui en n'ont pas. Les observations relatives à la durée des cycles sont contradictoires, l'endométriose étant, chez des femmes fertiles, plus fréquente chez celles ayant des cycles menstruels de plus de 29 jours⁶⁸ (RC: 1,7, IC 95%: 1,1-2,5), alors que chez des femmes infertiles, l'endométriose est plus fréquente chez celles qui ont des cycles de moins de 28 jours (RC: 1,8, IC 95%: 1,03-3,1)⁶⁴. Par ailleurs, le

nombre moyen de cycles ininterrompus par une grossesse est supérieur en présence d'endométriose^{47,69}.

La prévalence de l'endométriose est plus élevée parmi les femmes qui ont des relations sexuelles durant les menstruations (17,5%) que parmi celles qui n'en ont pas (10,9%)⁸⁷. Les relations durant les menstruations, et plus particulièrement l'orgasme, favoriseraient le reflux du sang menstruel dans la cavité abdominale.

Suivant la théorie des menstruations rétrogrades, les contraceptifs oraux, en diminuant le flux menstruel, réduiraient le risque d'endométriose⁹³. Cet effet protecteur de l'utilisation courante^{68,70,89} ou antérieure⁸⁹ des contraceptifs oraux a été observé dans quelques rares études, toutes conduites dans des populations de femmes fertiles. L'utilisation des contraceptifs n'était cependant pas liée à la présence d'endométriose dans d'autres populations de femmes fertiles^{47,69} ou de femmes infertiles⁶⁴. Certaines études ayant comparé des cas symptomatiques à des témoins asymptomatiques suggèrent que les contraceptifs oraux augmentent le risque d'endométriose^{76,83,86}. Cependant, compte tenu que les contraceptifs oraux constituent l'un des traitements de la douleur pelvienne, et que ce symptôme est vraisemblablement plus fréquent chez les cas que chez les témoins, un biais de sélection menace la validité de ces associations.

L'utilisation de dispositif intra-utérin, à cause des saignements menstruels plus abondants qui lui sont associés, a été soupçonnée d'augmenter le risque d'endométriose. Néanmoins, l'utilisation antérieure ou courante d'un stérilet est généralement rapportée par des proportions semblables de femmes ayant et n'ayant pas d'endométriose^{47,64,69,76,79,86}. Une hausse significative du risque d'endométriose associé à l'utilisation antérieure d'un stérilet⁷⁰ et sur une période de plus de deux ans⁶⁸ a été rapportée dans l'une des études portant sur des femmes ayant subi une stérilisation tubaire. À l'inverse, d'autres études observent un effet protecteur associé au stérilet; ces études comptent moins de femmes infertiles parmi les témoins que parmi les femmes ayant de l'endométriose, qui seraient moins susceptibles d'utiliser ce mode de contraception^{63,74}.

1.4.4 Histoire obstétricale

Le lien entre l'endométriose et la parité n'est pas facile à interpréter. D'une part, une parité plus faible ou encore un plus grand nombre d'avortements pourraient constituer des effets délétères de l'endométriose sur la santé reproductrice. D'autre part, suivant la théorie des menstruations rétrogrades, la grossesse pourrait constituer une protection contre l'endométriose puisqu'elle est associée à de longues périodes aménorrhéiques.

Chez les femmes fertiles, de manière générale, le nombre moyen de grossesses ou d'enfants des femmes ayant de l'endométriose n'est pas statistiquement différent de celui observé chez les femmes qui n'ont pas d'endométriose^{47.69.89}. Cependant, la prévalence de l'endométriose au moment de la stérilisation tubaire augmente à mesure que la parité diminue, comme le suggère un RC de 2,2 (IC 95%: 1,1-4,3) associé au fait de n'avoir qu'un seul enfant comparativement à deux enfants ou plus⁶⁸. Elle augmente également avec le temps écoulé depuis la dernière naissance^{47.68.69}.

Parmi les femmes infertiles, les femmes avec ou sans endométriose ont en moyenne la même durée d'infertilité et rapportent un nombre semblable d'enfants et d'avortements antérieurs⁶⁴. Cependant, à la manière des données se rapportant aux femmes fertiles, la prévalence de l'endométriose est 1,8 à 2,5 fois plus élevée chez les femmes qui ne sont jamais devenues enceintes (infertilité primaire) que parmi celles qui sont devenues enceintes au moins une fois (infertilité secondaire)^{41.63.88}. En fait, l'association inverse entre la parité et l'endométriose retrouvée chez les femmes fertiles et chez les femmes infertiles semble la même quel que soit le symptôme ayant conduit à l'identification des cas et des témoins, soit la douleur, le traitement d'un fibrome ou d'un kyste⁴¹.

Dans plusieurs études, les cas sont sélectionnés sur la base de symptômes qu'on croit associés à l'endométriose, incluant l'infertilité, alors que ce critère de sélection n'est pas appliqué aux témoins. Ainsi, la proportion de femmes infertiles

est plus grande parmi les cas que parmi les témoins, et, tel qu'attendu, les antécédents de grossesse ou d'accouchements sont moins fréquemment rapportés par les cas que par les témoins^{41,72,76,78,79,83,85}.

1.4.5 Facteurs constitutionnels

L'obésité favorise la production et la biodisponibilité des oestrogènes endogènes, lesquels joueraient un rôle dans le maintien des cellules endométriotiques. Lorsqu'appréciée par des mesures de poids et taille, de circonférences des hanches, de la taille ou des cuisses ou encore par l'indice de masse corporelle, l'obésité n'est pas associée à une prévalence accrue d'endométriose^{68,73,80,83}. Un groupe de femmes présentant des kystes d'endométriose avait même un indice de masse corporelle plus faible que celui des témoins⁷⁶. Par ailleurs, dans un groupe de femmes de moins de 30 ans, celles qui avaient de l'endométriose avaient un ratio taille/hanche plus faible que les femmes qui n'avaient pas d'endométriose⁸⁰. Un faible ratio taille/hanche est typique d'une distribution des graisses corporelles à prépondérance périphérique, laquelle témoigne d'un ratio oestrogènes/androgènes élevé.

1.4.6 Facteurs sociaux

Dans les études où les témoins ne sont pas sélectionnés sur la base des mêmes symptômes que les cas, divers indicateurs du statut socio-économique tels le statut marital, l'éducation et le revenu ont parfois témoigné du statut plus favorisé des femmes ayant de l'endométriose comparativement à celui des témoins^{73,74,76,78,81,85,86}, mais pas de manière consistante^{77,79,80,83}. Bien que la majorité des groupes de témoins soient constitués de femmes hospitalisées, la présence d'un biais de sélection ne peut être exclue. En effet, il est possible que le revenu n'intervienne pas de la même manière pour les cas, qui consultent par exemple pour infertilité ou pour douleur chronique, que pour les témoins, qui sont

hospitalisées pour un accouchement ou un problème aigu. De plus, si elles sont mieux nanties que les témoins, les cas pourraient se montrer plus vigilants vis-à-vis leur état de santé en général. La présence d'endométriose n'est d'ailleurs pas associée au statut économique lorsque cas et témoins sont toutes des femmes fertiles⁶⁸ ou toutes des femmes infertiles⁶⁴.

Parce que les études épidémiologiques disponibles portent rarement sur un nombre suffisamment grand de femmes d'ethnies différentes, la relation entre l'origine ethnique et la présence d'endométriose est difficile à étudier. Une étude menée auprès de femmes fertiles (recrutées au moment d'une stérilisation tubaire) rapporte un RC de 8,6 (IC 95%: 1,4-20,1) lorsque les femmes asiatiques sont comparées aux femmes de race blanche. Cette étude comporte tout de même un nombre très restreint de femmes asiatiques (n = 6).

1.4.7 Habitudes de vie et facteurs environnementaux

Fumer pourrait réduire le risque d'endométriose en réduisant les niveaux d'oestrogènes endogènes⁹⁴, nécessaires au maintien des cellules endométriales. En effet, une diminution du risque d'endométriose a été associée au fait de fumer un paquet ou plus de cigarettes par jour depuis l'âge de 17 ans ou moins (RR: 0,5, IC 95%: 0,3-0,9)⁷³, ou, chez les femmes de moins de 30 ans, au fait d'avoir déjà fumé (RC: 3,0, IC 95%: 1,1-8,4)⁷⁹. Cependant, dans quatre autres études cet effet protecteur n'a pas été retrouvé^{64,68,76,84}.

La pratique régulière de l'exercice physique diminuerait également le risque d'endométriose (RR: 0,6, IC 95%: 0,4-0,8)⁷³. Cet effet protecteur semble plus marqué chez les femmes qui ont commencé à faire de l'exercice avant l'âge de 26 ans, et chez celles qui pratiquent un exercice durant plus de deux heures par semaine. Chez les femmes qui pratiquent l'exercice physique, la tendance à un effet protecteur plus important à mesure que l'intensité de l'activité augmente ne s'expliquerait pas par des modifications du cycle menstruel induites par la pratique

de l'exercice, lesquels changements sont rapportés par la même proportion (12%) de cas et de témoins physiquement actifs⁷³. Par contre, l'exercice intense pratiqué durant les menstruations augmenterait le risque d'endométriose⁸⁵.

Une consommation modérée d'alcool entraîne une élévation des concentrations plasmatiques d'oestrogènes⁹⁵. L'alcool aurait également un effet délétère sur le système immunitaire⁸¹. Deux études cas-témoins^{81,84} témoignent d'une prévalence accrue d'endométriose associée à une consommation modérée ou importante d'alcool. Parce que ces résultats sont issus de la comparaison de femmes ayant de l'endométriose symptomatique (infertilité, douleur) et de témoins sans problème de santé particulier (des femmes ayant accouché⁸⁴ ou des amies des cas⁸¹), la possibilité que cette consommation d'alcool découle davantage d'un besoin de soulager la douleur associée à l'endométriose n'est pas systématiquement exclue⁸¹. Comme les femmes savent à quel groupe (cas ou témoins) elles appartiennent au moment de l'évaluation de la consommation d'alcool, un biais de rappel est également possible.

Chez les singes rhésus, une exposition chronique à des doses variables de dioxines était corrélée à la prévalence et à la sévérité de l'endométriose⁹⁶. Par contre chez l'humain il n'y a pas d'évidence à ce jour supportant l'hypothèse d'un lien entre l'endométriose et l'exposition aux dioxines^{97,98}, substances connues pour leurs effets antiestrogéniques et également pour leurs effets nocifs possibles sur le système immunitaire. Les résultats récents d'une étude réalisée au Québec⁹⁹ concluent à l'absence d'une association statistiquement significative entre l'exposition aux biphényles polychlorés (BPC) ou aux pesticides chlorés et l'endométriose. Les BPC, les pesticides chlorés et les dioxines font partie de la famille de produits chimiques des organochlorés; leurs concentrations lipidiques respectives seraient très corrélées les unes par rapport aux autres.

1.4.8 Histoire familiale

Au début des années 70, Ranney¹⁰⁰ présentait les résultats d'une enquête menée auprès de 350 femmes ayant reçu un diagnostic d'endométriose entre 1948 et 1969. Vingt-deux pourcent des 237 répondantes rapportaient une histoire familiale d'endométriose, suggérant aux auteurs que l'endométriose comportait un aspect héréditaire. L'histoire familiale d'endométriose concernait indifféremment les parentes maternelles et paternelles de divers degrés (mère, soeur, fille, tante, grand-mère). Cette étude comporte de nombreuses faiblesses. Elle n'inclut pas de groupe de comparaison. La proportion de non-répondantes est élevée (32%), les femmes ayant des parentes affectées étant vraisemblablement plus motivées à répondre. La moitié des répondantes ne savaient pas si leurs parentes étaient affectées. Le diagnostic d'endométriose n'a pas été validé chez les parentes identifiées comme ayant de l'endométriose.

Presque dix années plus tard, les résultats d'une étude cas-témoins^{101.102} suggéraient que la prévalence d'endométriose parmi les parentes de premier degré était presque huit fois plus élevée pour les femmes (n=123) ayant de l'endométriose que pour leurs conjoints, qui constituaient le groupe de témoins (6,9% vs 0,9%). Les femmes interrogées et leurs conjoints constituaient à peine plus de 50% des couples admissibles à l'étude. Les cas de l'étude étaient cependant semblables aux femmes admissibles qui n'avaient pas participé pour un vaste ensemble de caractéristiques (âge, statut socio-économique, origine ethnique, sévérité de l'endométriose, symptômes et pathologies associées). Les parentes dont le diagnostic n'a pu être confirmé (dossiers non-disponibles) ont été classifiées comme étant sans endométriose.

L'histoire familiale d'endométriose chez les parentes de premier degré a également été comparée entre un groupe de femmes ayant de l'endométriose et un groupe de témoins, soit les amies des cas¹⁰³. Respectivement 4,9% et 3,1% des parentes de premier degré des cas et des témoins avaient de l'endométriose. La différence entre ces deux proportions n'a cependant pas été testée sur le plan statistique.

La présence au sein du groupe témoin de femmes qui ont de l'endométriose (16%) pourrait conduire à une sous-estimation de l'écart entre les deux groupes. Enfin, les auteurs sont d'avis que leurs observations sont consistantes avec celles de Simpson et Malinak^{101.102} rapportées précédemment.

De récentes données suggèrent également que les parentes des femmes ayant de l'endométriose sont jusqu'à sept fois plus souvent affectées par la maladie que les parentes des femmes qui n'ont pas d'endométriose (4,3% vs 0,6%; RC:7,2, IC 95%: 2,1-24,3)¹⁰⁴. Les cas (n = 515) sont décrits comme étant représentatifs de l'ensemble des cas diagnostiqués par l'auteur entre 1980 et 1992; les témoins (n = 149) sont des femmes sans endométriose ayant subi une stérilisation durant cette même période, ces dernières étant représentatives de la population desservie par les hôpitaux d'où proviennent les cas. La proportion de non-répondantes est négligeable. Toutefois, seulement 68% des dossiers des parentes affectées ont été vérifiés. Parmi les cas, une étude approfondie des huit femmes ayant une jumelle identique suggère que l'endométriose est plus fréquente parmi les soeurs jumelles (75%) que parmi les autres soeurs (3,8%)¹⁰⁵. Trois des huit (38%) mères étaient également affectées.

Enfin, bien que les observations précédentes^{100-102.104.105} semblent supporter l'hypothèse d'une influence génétique, d'autres études portant sur l'épidémiologie générale de l'endométriose^{47.64} n'ont pas mis en évidence une fréquence accrue de la maladie parmi les parentes des femmes ayant de l'endométriose.

1.4.9 Autres facteurs biologiques

L'hypothèse selon laquelle certaines anomalies du système immunitaire conduiraient à une élimination déficiente des débris menstruels et favoriseraient l'implantation ectopique des cellules endométriales a donné lieu à diverses explorations. Par exemple, la fréquence de symptômes d'allergies⁸⁵, plus spécifiquement les intolérances alimentaires et la fièvre des foins ou encore celle

des infections non-spécifiques aux levures⁷⁵, serait plus grande en présence d'endométriose. Dans un groupe de femmes infertiles, la prévalence d'endométriose était deux fois plus grande parmi les femmes rousses, comparativement aux autres femmes¹⁰⁶. L'hypothèse d'un défaut du système immunitaire commun d'une part au bagage génétique conduisant à l'apparence des cheveux roux et d'autre part au développement de l'endométriose, soit un défaut du facteur de complément-3 (C₃), a timidement été avancée par les auteurs. Deux études ont exploré la relation entre l'endométriose et le lupus érythémateux, une maladie auto-immune qui affecte spécifiquement les femmes dans leur période reproductrice. La première rapporte un RC de 2,0 (IC 95%: 0,60-6,8) entre le lupus érythémateux et l'endométriose¹⁰⁷. Dans la seconde, plus récente, une histoire de lupus érythémateux a été rapportée chez 2 des 22 femmes hystérectomisées pour indication d'endométriose et chez aucune des 185 femmes hystérectomisées à cause de fibromes ($p = 0,01$)¹⁰⁸.

En résumé, les observations épidémiologiques ne supportent pas de manière consistante les hypothèses étiologiques de l'endométriose. Les aspects méthodologiques susceptibles d'expliquer les variations parfois considérables entre les études concernent principalement la sélection et la classification des cas et des témoins.

1.5 Endométriose minime ou légère et fécondité

La relation causale entre l'endométriose minime ou légère et l'infertilité est incertaine. La section suivante décrit les mécanismes physiopathologiques possiblement impliqués et propose un bilan des observations de type épidémiologique, clinique ou expérimental se rapportant à l'étude de cette relation. La fécondité, une mesure fréquemment utilisée dans les études consultées, réfère généralement à la capacité physiologique de concevoir et de donner naissance à un enfant vivant. La fécondabilité décrit cette capacité physiologique de

concevoir, sans pour autant qu'il en résulte une naissance vivante, et est définie par la probabilité de concevoir durant un cycle menstruel. La fertilité constitue pour sa part une mesure de reproduction réelle, en termes de naissances vivantes, se rapportant à un individu, à un couple ou à une population.

1.5.1 Mécanismes physiopathologiques

La recherche fondamentale arrive difficilement à identifier des mécanismes physiopathologiques qui supportent un lien de causalité entre l'endométriose minime ou légère et la fécondité. Lorsqu'elle est sévère, l'endométriose provoquerait une réaction inflammatoire, entraînant des dommages tissulaires associés à des distorsions anatomiques et à la formation d'adhérences. Ces altérations (ex. lésions ovariennes profondes, adhérences denses, oblitération du cul-de-sac) entraveraient l'interception de l'ovocyte par le pavillon de la trompe puis son transport, causant une diminution de la fertilité. En présence d'endométriose minime ou légère, c'est-à-dire à un degré qui n'entraîne pas de distorsion anatomique, peu ou pas d'adhérences, l'explication d'un lien possible avec l'infertilité est moins évidente. Les anomalies principalement soupçonnées peuvent être regroupées en deux catégories, soit celles reliées au cycle menstruel et celles reliées au volume ou à la composition du liquide péritonéal².

Les trois phases du cycle menstruel peuvent être affectées par l'endométriose, soit la phase folliculaire, la phase ovulatoire et la phase lutéale. Relativement à la phase folliculaire, l'endométriose a été associée à un taux élevé de progestérone, une rupture prématurée du follicule, une concentration réduite d'oestradiol, un ralentissement de la croissance folliculaire et de la période totale de croissance folliculaire, une absence totale de croissance folliculaire malgré une fonction hormonale normale. Des problèmes d'anovulation ou encore une sécrétion anormalement élevée de prolactine ont aussi été décrits en présence d'endométriose. Durant la phase lutéale, des concentrations anormales d'oestrogènes et de progestérone, un nombre réduit de récepteurs de LH, un raccourcissement de la phase lutéale ou encore une lutéolyse anormale ont

également été reliés à la présence d'endométriose.

Relativement au liquide péritonéal, les auteurs ont examiné la toxicité du liquide péritonéal sur la motilité et la survie des spermatozoïdes, sur l'interaction ovule-spermatozoïdes, sur la nidification et le développement de l'embryon. Les études ont porté principalement sur le volume du liquide péritonéal, son taux de prostaglandines (impliquées dans le processus inflammatoire) et la présence de divers facteurs impliqués dans le système immunitaire (ex. anticorps endométriaux, anticorps anti-ovariens, interleukine-1, immunoglobulines, macrophages et leurs sous-produits tels les facteurs nécrosant des tumeurs).

Ces études ont fait l'objet de plusieurs articles de synthèse^{2,8,54,109,110}. Selon le récent rapport de la Commission royale sur les nouvelles techniques de reproduction (1993)², ces études, à cause de leurs limites méthodologiques et de l'inconsistance de leurs résultats, ne permettent pas d'établir avec certitude le rôle étiologique de ces paramètres dans l'infertilité des femmes ayant de l'endométriose. En admettant que certains constituants du liquide péritonéal (ex. les prostaglandines) soient augmentés en présence d'endométriose, les mécanismes par lesquels ces substances interféreraient avec la fécondité sont encore obscurs^{8,110}. Par ailleurs, l'impact d'éventuelles anomalies du liquide péritonéal sur la fertilité est souvent difficile à dissocier du rôle qu'elles tiennent dans l'initiation, le maintien et la progression de l'endométriose⁸. Enfin, plusieurs anomalies du système immunitaire décelées parmi les femmes ayant de l'endométriose le sont également en présence d'infertilité inexplicée^{54,109}. Ces similitudes mettent en doute la validité de la classification de l'endométriose, les lésions les plus actives n'étant possiblement pas considérées dans la classification actuelle, ou n'étant tout simplement pas visibles à la laparoscopie.

1.5.2 Prévalence de l'endométriose chez les femmes infertiles et chez les femmes fertiles

La prévalence élevée de l'endométriose chez les femmes infertiles suggère que l'endométriose jouerait un rôle déterminant dans le problème d'infertilité. En effet, 16% à 68% des femmes qui consultent pour infertilité ont de l'endométriose. Pourtant, l'endométriose n'est pas exclusivement présente chez les femmes infertiles. Elle est présente dans des proportions tout aussi importantes (25%⁸⁸-28%⁶⁷) de femmes dont l'infertilité semble davantage expliquée par un problème d'oligospermie ou d'azoospermie du conjoint. Jusqu'à 43% des femmes qui subissent une stérilisation tubaire seraient également atteintes d'endométriose (tableau 1). Seize pourcent des femmes qui optent pour la stérilisation tubaire après un avortement thérapeutique présentent également de l'endométriose⁹⁰.

Quelques rares études rapportent des prévalences d'endométriose simultanément chez des femmes infertiles et chez des femmes fertiles (tableau 2). Le rapport des prévalences (RP) d'endométriose (tous stades confondus) rapportées dans chacune des études varie entre 1,2 à 17,2 (moyenne: 5,0), suggérant une association entre l'endométriose et l'infertilité. L'association est cependant beaucoup plus faible (RP: 1,1²⁶ et 2,6⁶³) (tableau 1) dans les études qui n'ont considéré que les stades minimes et légers d'endométriose et où l'endométriose a été recherchée selon un même protocole standardisé tant chez les femmes fertiles qu'infertiles. L'interprétation de ces données doit être prudente. Premièrement, un biais de classification pourrait provenir de ce que l'endométriose est moins recherchée au moment d'une stérilisation tubaire que lors d'une laparoscopie diagnostique pour infertilité, avec pour conséquence une sous-estimation de la prévalence de l'endométriose dans le groupe de comparaison. Ce biais est particulièrement suspecté dans les études rétrospectives¹¹¹⁻¹¹³. Deuxièmement, aucune des associations décrites n'est ajustée pour des facteurs potentiellement confondants tels que l'âge, l'indice de masse corporelle ou la durée des cycles menstruels. Enfin, la nature transversale de ces comparaisons en limite l'interprétation en terme

de causalité: l'endométriose peut affecter la fertilité, mais, suivant l'hypothèse étiologique des menstruations rétrogrades, les longues périodes aménorrhéiques induites par la grossesse peuvent tout aussi bien offrir une protection contre l'endométriose.

Tableau 2. Prévalence de l'endométriose parmi les femmes infertiles et les femmes fertiles

Auteur	Femmes infertiles		Femmes fertiles		RP*
	No.	%	No.	%	
Hasson 1976 ¹¹¹	66	22,7	303	1,3	17,2
Drake 1980 ¹¹²	38	47,4	43	4,7	10,2
Strathy 1982 ¹¹³	100	21,0	200	2,0	10,5
Verkauf 1986 ¹¹⁴	143	38,5	252	5,2	7,5
Mahmood 1991 ⁶³	654	20,4	598	6,2	3,3
Guzick 1994 ⁶⁵	32	15,6	32	0,0	-
Balasz 1995 ²⁶	52	50,0	30	43,3	1,2

* Rapport des prévalences de l'endométriose respectivement chez les femmes infertiles et chez les femmes fertiles.

1.5.3 Endométriose et fécondité

Les observations épidémiologiques permettant d'apprécier dans quelle mesure la présence d'endométriose minime ou légère entrave la fécondité sont restreintes. Selon les récentes observations de Collins et al¹⁵, 20% des femmes infertiles ayant de l'endométriose minime ou légère donnent naissance à un enfant vivant durant les 36 mois suivant le diagnostic, comparativement à 33% des femmes qui ont une infertilité inexplicée. Ces résultats suggèrent que les femmes infertiles qui présentent de l'endométriose à des stades peu avancés ont un pronostic de fécondité moins favorable que celles n'ayant pas d'endométriose. Comme il s'agit de comparaisons brutes, la possibilité d'un biais de confusion par des facteurs susceptibles d'influencer le pronostic de fécondité, tel que l'âge et la durée de l'infertilité¹¹⁵, ne peut pas être exclue.

1.5.4 Endométriose et avortement

L'un des mécanismes par lesquels l'endométriose réduirait la fécondité serait par le biais d'un risque accru d'avortements. Certaines études ont observé une diminution de la fréquence des avortements après un traitement pour endométriose¹¹⁶⁻¹¹⁹, même lorsque l'endométriose est de stade minime¹¹⁹. Quelques-unes d'entre elles ne comportent pas de groupes de comparaison^{116,118}. Celles qui disposent de contrôles (un nombre restreint de femmes souffrant d'endométriose et non traitées) suggèrent que la fréquence des avortements diminue également après le diagnostic^{117,119}. La diminution apparente des avortements suivant le diagnostic, accompagné ou non d'un traitement de l'endométriose, découlerait davantage d'erreurs dans l'histoire rapportée d'avortements, d'un effet thérapeutique des procédures chirurgicales qui accompagnent l'investigation (ex. test de perméabilité tubaire) ou encore du suivi psychologique soutenu suivant le diagnostic¹¹⁹.

Des études subséquentes ont comparé l'histoire d'avortement chez les femmes

avec ou sans endométriose. Dans certaines populations de femmes fertiles, au moment par exemple d'une stérilisation tubaire, des proportions similaires de femmes ayant (9,2%) ou non (6,1%) de l'endométriose rapportent avoir déjà avorté⁸⁹. Le nombre moyen d'avortements est également similaire dans ces deux groupes^{47,69}. Par ailleurs, dans un groupe de 186 femmes subissant une laparoscopie pour infertilité secondaire, FitzSimmons et al.¹²⁰ ont comparé l'histoire d'avortement entre celles présentant de l'endométriose (n = 52) et celles n'en ayant pas (n = 134). Les deux groupes partageaient les mêmes caractéristiques d'âge, de race, de tabagisme, d'occupation et d'histoire de chirurgie abdominale. Les données suggèrent un léger excès d'avortements spontanés parmi les femmes ayant de l'endométriose. En effet, 45,3% des 64 grossesses rapportées parmi les femmes ayant de l'endométriose ont conduit à un avortement comparativement à 34,4% des 192 grossesses chez les femmes n'ayant pas d'endométriose, une différence toutefois non significative (p=0,21). Toujours chez les femmes infertiles, une étude récente concluait à l'absence d'association significative entre la présence d'endométriose et l'histoire d'avortements⁶⁴.

Enfin, lorsqu'estimé à partir de l'observation prospective de 786 femmes infertiles durant un cycle ovulatoire complet, le risque d'avortement spontané préclinique parmi les femmes ayant de l'endométriose (0,9%) n'était pas différent de celui des femmes présentant un vaste ensemble d'autres causes d'infertilité (0,7%)¹²¹. De manière générale, le risque d'avortement (préclinique et clinique) était similaire dans chaque groupe (1,7% et 1,6%)¹²¹.

À ce jour, aucun traitement n'a été évalué quant à son efficacité à réduire le risque d'avortement chez les femmes présentant de l'endométriose dans le cadre d'une étude randomisée.

En résumé, la diminution apparente des avortements suite au traitement de l'endométriose découlait d'études qui comportaient des limites méthodologiques, principalement l'absence de groupe de comparaison. Qu'elle soit basée sur l'histoire ou observée de manière prospective, la fréquence des avortements chez

les femmes ayant de l'endométriose ne semble pas différente de celle chez les femmes sans endométriose.

1.5.5 Endométriose et techniques de procréation assistée

Si les techniques de procréation assistée arrivaient à contourner les mécanismes par lesquels l'endométriose de stade peu sévère interfère avec la fécondité, on s'attendrait à ce que les femmes ayant de l'endométriose et traitées à l'aide de ces techniques aient un meilleur pronostic de fécondité que celles qui ne sont pas traitées. C'est du moins ce que suggéraient les études pionnières sur le sujet au milieu des années 1980. Ainsi, parmi les femmes ayant de l'endométriose minime, la fécondabilité des femmes ayant reçu une insémination par donneur était de 1,9¹²² et 1,7¹²³ fois supérieure à celle des femmes non traitées. Selon les auteurs de ces études d'observation, le succès de l'intervention était tel que les valeurs observées chez les femmes traitées s'approchaient des valeurs attendues chez les femmes sans problème connu d'infertilité.

Jusqu'à aujourd'hui, l'efficacité des techniques de procréation assistée (ex. médicaments stimulateurs de fertilité¹²⁴, fécondation in vitro¹²⁵) dans l'infertilité associée à l'endométriose n'a été que très rarement évaluée au moyen d'études randomisées. Dans la seule étude randomisée où sont fournis des résultats spécifiques à l'endométriose minime ou légère, la fécondabilité moyenne par cycle des 24 femmes assignées au groupe recevant durant trois cycles un médicament inducteur de l'ovulation (la gonadotrophine de femmes ménopausées (hMG)), était supérieure à celle des 25 femmes non traitées (0,15 vs 0,045, $p < 0,05$); toutefois, l'incidence cumulée de grossesse durant les six mois qu'a duré le suivi complet n'était pas significativement différente entre les femmes traitées et non-traitées (37% vs 24%, p "non significatif")¹²⁴. Les auteurs émettent l'hypothèse que le traitement ne ferait qu'accélérer la survenue d'une grossesse. Par ailleurs, une étude rétrospective effectuée à partir des dossiers de 73 femmes ayant de

l'endométriose minime ou légère n'a pas permis de mettre en évidence la supériorité de la fécondation in vitro par rapport à l'absence de traitement¹²⁶.

Enfin, une analyse approfondie de la littérature publiée entre 1987 et 1992 portant sur l'efficacité de la fécondation in vitro et du transfert intratubaire de gamètes suggère que l'efficacité de ces techniques, mesurée en terme de grossesses cliniques, est supérieure lorsque la condition sous-jacente à l'infertilité est l'endométriose de stade 1-2 plutôt qu'un facteur tubaire, un facteur mâle ou immunologique, l'endométriose de stades 3-4, ou encore l'infertilité inexplicée¹²⁷.

1.5.6 Études expérimentales

Le singe est l'animal le plus étudié dans le but d'améliorer les connaissances sur l'étiologie et la physiopathologie de l'endométriose. Le système reproducteur des primates fonctionne de manière assez semblable à celui des humains. Comme certaines autres espèces animales (ex. le lapin, le rat), ils répondent positivement à la greffe de cellules endométriales dans le but d'induire l'endométriose, fournissant ainsi un modèle expérimental intéressant.

Les premières données disponibles décrivaient une fécondité marginalement diminuée des individus ayant acquis l'endométriose suite à une greffe de cellules endométriales comparativement aux contrôles ayant reçu une greffe de cellules adipeuses. Le nombre de grossesses menées à terme relativement au nombre de cycles observés était cependant inférieur chez les sujets ayant développé de l'endométriose modérée à sévère (1/17 cycles) comparativement aux autres sujets (endométriose minime ou légère ou pas d'endométriose) (9/40 cycles). Les mécanismes proposés pour expliquer cette diminution de la fécondité sont la présence concomitante d'anomalies du cycle menstruel ou d'adhérences^{128,129}.

Les primates sont également les seuls animaux chez qui l'endométriose se développe spontanément. Une étude prospective comportant un suivi de 7 mois et comparant la fécondabilité d'individus ayant développé spontanément de

l'endométriose minime (n=7) à celle de témoins sans endométriose (n=6) concluait récemment à l'absence d'association entre l'endométriose peu sévère et la fécondité¹³⁰. En effet, les probabilités de grossesse étaient de 18% et 24% ($p > 0,40$) par cycle selon que l'endométriose minime était présente ou pas; les probabilités cumulées étaient respectivement de 57% et 67% ($p > 0,50$) après 7 mois de suivi. Ainsi, lorsqu'elle est peu sévère, c'est-à-dire non-accompagnée d'adhérences, l'endométriose n'aurait pas d'effet délétère sur la fécondité.

1.6 Traitement chirurgical laparoscopique de l'endométriose minime ou légère associée à l'infertilité

Le lien de causalité entre l'endométriose minime ou légère et la fécondité n'est donc pas clairement établi, ni par les observations épidémiologiques ou cliniques, ni par les études expérimentales (ex. chez les animaux), ni par la recherche fondamentale. Pourtant, plusieurs femmes infertiles atteintes d'endométriose peu sévère sont traitées dans le but d'augmenter leurs chances de grossesse.

Les traitements disponibles dans l'infertilité associée à l'endométriose sont actuellement peu nombreux. Les conclusions de récentes méta-analyses^{131.132} sont formelles: les traitements médicamenteux (des agents qui suppriment l'ovulation: Danazol, gestrione, médroxy-progestérone, agonistes de la gonadolibérine (Gn-RH)) n'ont pas plus d'effet sur la fécondité subséquente que l'attitude expectative.

La chirurgie laparoscopique de l'endométriose minime ou légère constitue l'une des rares autres alternatives de traitement chez les femmes infertiles. Elle consiste en l'ablation des implants d'endométriose au moment d'une laparoscopie, par excision, électrocoagulation ou vaporisation au laser. Elle offre l'avantage de pouvoir être pratiquée au même moment que la laparoscopie diagnostique, généralement effectuée lors d'une investigation pour infertilité. De plus, contrairement aux traitements médicamenteux, elle n'inhibe pas l'ovulation pour plusieurs mois et n'entraîne pas d'effets secondaires pharmacologiques.

Cinq études de cohorte¹³³⁻¹³⁷ et une étude "quasi-randomisée"¹³⁸ ont comparé l'efficacité de la chirurgie laparoscopique à celle du danazol ou à l'attitude expectative (tableau 3). Les participantes à ces études présentaient généralement de l'endométriose minime ou légère, plus rarement de l'endométriose de stade modéré^{135,136}. Parce que l'assignation au groupe de traitement n'est pas faite de façon aléatoire, les études de cohortes sont susceptibles d'avoir un biais de sélection. Les femmes présentant d'autres conditions associées à l'infertilité sont exclues dans seulement deux études^{134,135}, sinon ces facteurs sont corrigés en cours de suivi^{133,136}. Le moment, le type ou la durée des cointerventions ne sont cependant jamais précisés. Aucune étude n'a tenu compte des durées variables de suivi en utilisant l'analyse de survie. Les données permettent parfois de juger de la comparabilité^{134,136} ou de différences¹³³ entre les groupes traités et non-traités relativement à l'âge, le type ou la durée de l'infertilité; les associations décrites proviennent cependant toujours de comparaisons brutes. Deux études conduisent à des résultats significatifs en faveur de la chirurgie laparoscopique^{134,135}, les trois autres observent des associations faiblement favorables^{136,137} ou défavorables¹³³ à la chirurgie, et non significatives.

L'étude "quasi-randomisée" de Nowroozi et al.¹³⁷ portait sur 123 femmes infertiles présentant de l'endométriose minime et chez qui les autres facteurs pouvant affecter la fécondité étaient absents ou avaient été corrigés avant l'admissibilité dans l'étude. Les résultats supportent l'efficacité de la chirurgie laparoscopique, laquelle augmente de façon significative les probabilités de grossesse après huit mois de suivi (60,8% vs 18,5%, $p < 0,001$). Cependant, cette étude comporte plusieurs limites méthodologiques. Parce que basée sur les derniers chiffres du numéro de sécurité sociale, l'assignation au traitement n'était pas à l'aveugle (d'où l'appellation "quasi-randomisée"). La randomisation avait lieu avant la laparoscopie; 42 femmes ont été exclues de l'étude après la randomisation. Aucune information ne permet de juger de la comparabilité des groupes, de la fréquence des cointerventions ou encore des pertes au suivi.

Malgré une hétérogénéité significative dans les résultats de chacune de ces études, les résultats combinés de celles-ci décrivent une association positive significative entre la chirurgie laparoscopique et les chances de grossesse (RC ajusté par la méthode de Mantel-Haenszel: 2,67, IC 95%: 2,08-3,45)¹³¹.

En résumé, la pertinence de traiter l'endométriose peu sévère associée à l'infertilité demeure questionnée^{7,139,140}. En effet, le lien causal entre l'endométriose minime ou légère et l'infertilité est incertain, et les traitements médicamenteux n'ont aucun effet sur la fécondité. L'efficacité de la chirurgie laparoscopique n'a pas été rigoureusement évaluée dans le cadre d'une étude randomisée. S'appuyant sur l'hypothèse étiologique selon laquelle l'endométriose implique un défaut du système immunitaire, certains auteurs avancent même l'idée que l'endométriose est davantage une maladie systémique que locale et que le traitement chirurgical est tout simplement inapproprié^{7,9,109}.

Tableau 3. Synthèse des études prospectives sur l'efficacité du traitement chirurgical laparoscopique de l'endométrirose'.

Aspects méthodologiques	Études d'observation				Étude "quasi-randomisée"	
	Chong 1990 ¹³³ (N = 130)	Fayez 1988 ¹³⁴ (N = 158)	Paulson 1991 ¹³⁵ (N = 497)	Seiler 1986 ¹³⁶ (N = 86)		Levinson in: Hughes 1993 ¹³⁷ (N = 104)
Stade de l'endométrirose	minime	minime/léger	léger/modéré	modéré	léger	minime/léger
Présence d'autres facteurs d'infertilité	corrigés durant le suivi	non	non	corrigés durant le suivi	oui	absents/corrigés avant recrutement
Comparabilité des groupes	non (âge, durée infertilité)	oui (âge, parité, durée infertilité)	ND	oui (âge, durée infertilité)	ND	ND
Utilisation de cointerventions	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Durée d'observation	≥ 12 mois	12 mois	≥ 15 mois	7 mois	12 mois	8 mois
Résultats [†]	Rx + : 44,6% Rx - : 48,9% (NS)	Rx + : 73,2% Rx - : 26,3% (p < 0,001)	Rx + : 74,9% Rx - : 49,5% (p < 0,005)	Rx + : 44,4% Rx - : 39,0% (p = 0,53)	Rx + : 53,0% Rx - : 42,9% (NS)	Rx + : 60,8% Rx - : 18,5% (p < 0,001)

* ND signifie que les données disponibles ne permettent pas de juger cet aspect méthodologique. NS signifie que la différence entre les deux proportions est jugée comme n'étant pas statistiquement significative.

† Les résultats sont des proportions (grossesses cliniquement reconnues / nombre de participantes).

2 PRÉSENTATION DES ÉTUDES

L'endométriose minime ou légère est fréquemment diagnostiquée chez les femmes qui consultent pour infertilité. D'une part, l'épidémiologie de l'endométriose chez les femmes infertiles est particulièrement peu documentée et les données spécifiques à l'endométriose peu sévère sont pratiquement inexistantes. D'autre part, il n'y a à ce jour aucune évidence à l'effet que l'endométriose minime ou légère cause l'infertilité. Néanmoins, plusieurs femmes ayant de l'endométriose peu sévère sont traitées dans le but d'augmenter leurs chances de grossesse. Ces limites aux connaissances actuelles sur l'endométriose ont motivé la poursuite de trois objectifs distincts. L'ordre de leur présentation correspond à celui dans lequel les résultats seront ensuite présentés (chapitres II à IV).

La chirurgie laparoscopique de l'endométriose minime ou légère apparaît une avenue de traitement prometteuse chez les femmes infertiles. Aucune étude randomisée n'en a cependant évalué l'efficacité de manière rigoureuse. L'objectif principal de la première étude était d'évaluer l'efficacité de la chirurgie laparoscopique parmi les femmes infertiles présentant de l'endométriose minime ou légère, en comparant la fécondité des femmes traitées chirurgicalement (résection/ablation des implants visibles et lyse des adhérences) à celle des femmes non-traitées (laparoscopie diagnostique seulement) (figure 1, étude randomisée). L'hypothèse sous-jacente était que, chez les femmes dont l'infertilité est associée à de l'endométriose minime ou légère, le traitement chirurgical de l'endométriose améliore la fécondité.

Rares sont les données susceptibles de fournir une estimation juste du pronostic de fécondité des femmes infertiles chez qui l'endométriose peu sévère semble la seule anormalité détectée en cours d'investigation. On ne sait d'ailleurs pas si le pronostic de ces dernières diffère de celui des femmes infertiles qui, à la laparoscopie, ne présentent pas d'endométriose ni aucune anormalité susceptible d'expliquer le problème d'infertilité. L'objectif de la seconde étude était par conséquent de comparer la fécondité des femmes infertiles ayant de l'endométriose

minime ou légère non-traitée (i.e. n'ayant subi qu'une laparoscopie diagnostique) à celle des femmes pour qui l'infertilité est inexplicquée (figure 1, étude prospective). Cette étude reposait sur l'hypothèse que la présence d'endométriose minime ou légère réduisait la fécondité des femmes infertiles.

Dans le contexte de ces deux études, la fécondité réfère à la probabilité de devenir enceinte au cours des 36 semaines qui suivent la laparoscopie et que la grossesse se poursuive durant au moins 20 semaines.

Enfin, l'épidémiologie de l'endométriose est peu documentée, particulièrement chez les femmes infertiles, et les données se rapportant à l'endométriose peu sévère sont pratiquement inexistantes. L'objectif de la troisième étude était d'identifier, parmi les femmes infertiles, les caractéristiques associées à la présence d'endométriose minime ou légère (figure 1, étude cas-témoins). Les femmes infertiles ayant pris part à l'une ou l'autre des deux études précédentes devenaient admissibles à cette troisième analyse. Le choix des facteurs étudiés est motivé par les hypothèses étiologiques de l'endométriose, soit les menstruations rétrogrades et la dépendance hormonale des cellules endométriotiques.

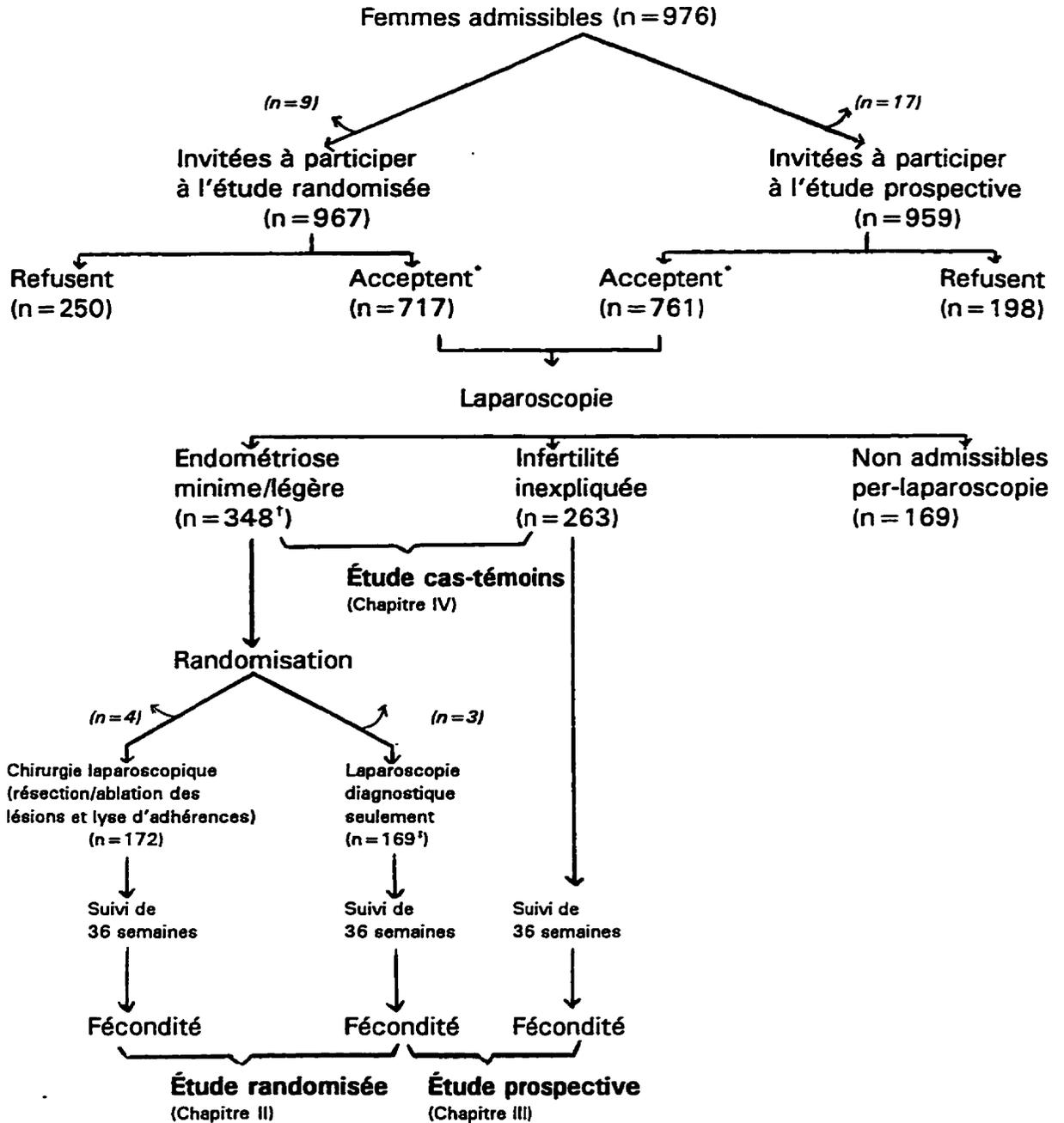


Figure 1. Présentation schématique des études

- * Parmi les 780 femmes qui ont accepté de participer à au moins une étude, 698 ont accepté de participer aux 2 études, 19 à l'étude randomisée seulement et 63 à l'étude prospective seulement.
- † Les 7 femmes randomisées mais non suivies sont également exclues de l'étude cas-témoins.
- ‡ Une femme de ce groupe n'était pas admissible à l'étude prospective.

3 RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Olive DL, Schwartz LB. Medical progress - Endometriosis. *New Eng J Med* 1993;328:1759-1769.
2. Ponchuk A. Les liens physiologiques entre l'endométriose et l'infertilité: Recension des écrits médicaux et bibliographie commentée (1985-1990). In: Commission royale sur les nouvelles techniques de reproduction. eds. *Compréhension de l'infertilité: facteurs de risque*. Ottawa: Ministère des Approvisionnement et Services Canada, 1993:385-468.
3. Brosens IA, Puttemans P, Deprest J. Appearances of endometriosis. *Baillière's Clin Obstet Gynaecol* 1993;7:741-757.
4. Schwartz 1992. Diagnostic imaging of adnexal masses: a review. *J Reprod Med* 1992;37:63-71.
5. Arrivé L, Hricak H, Martin MC. Pelvic endometriosis: MR imaging. *Radiology* 1989;171:687-692.
6. Zawin M, McCarthy S, Scoutt L, Comite F. Endometriosis: appearance and detection at MR imaging. *Radiology* 1989;171:693-696.
7. Audebert A, Backstrom T, Barlow DH et al. Endometriosis 1991: a discussion document. *Hum Reprod* 1992;7:432-435.
8. Ramey JW, Archer DF. Peritoneal fluid: its relevance to the development of endometriosis. *Fertil Steril* 1993;60:1-14.
9. Gleicher N. Immune dysfunction - a potential target for treatment in endometriosis. *Brit J Obstet Gynaecol* 1995;102 (suppl.12):4-7.
10. The American Fertility Society. Revised American Fertility Society classification of endometriosis. *Fertil Steril* 1985; 43:351-352.
11. Buttram VC. Evolution of the revised American Fertility Association classification of endometriosis. *Fertil Steril* 1985;43:347-350.
12. Damario MA, Rock JA. New considerations for the classification of endometriosis. *Int J Gynecol Obstet* 1993;40(suppl.):S9-S20.

13. Schenken RS. Endometriosis classification for infertility. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994;159(suppl.):41-44.
14. Palminaso GP, Adamson GD, Lamb EJ. Can staging systems for endometriosis based on anatomic location and lesion type predict pregnancy rates ? *Int J Fertil* 1993;38:241-249.
15. Collins JA, Burrows EA, William AR. The prognosis for live birth among untreated infertile couples. *Fertil Steril* 1995;64:22-28.
16. Dmowski WP. Visual assessment of peritoneal implants for staging endometriosis: do number and cumulative size of lesions reflect the severity of a systematic disease ? *Fertil Steril* 1987;47:382-383.
17. Hornstein MD, Friedman AJ, Gleason RE et al. The reproducibility of the revised American Fertility Society classification of endometriosis. *Fertil Steril* 1993;59:1015-1021.
18. Rock JA, ZOLADEX Endometriosis Study Group. The revised American Fertility Society classification of endometriosis: reproducibility of scoring. *Fertil Steril* 1995;63:1108-1110.
19. Vasquez G, Cornillie F, Brosens IA. Peritoneal endometriosis: scanning electron microscopy and histology of minimal pelvic endometriosis lesions. *Fertil Steril* 1984;42:696-703.
20. Murphy AA, Green WR, Bobbie D, dela Cruz ZC, Rock JA. Unsuspected endometriosis documented by scanning electron microscopy in visually normal peritoneum. *Fertil Steril* 1986;46:522-524.
21. Stripling MC, Martin DC, Poston WM. Does endometriosis have a typical appearance ? *J Reprod Med* 1988;33:879-884.
22. Nisolle M, Berlière M, Paindaveine B, Casanas-Roux F, Bourdon A, Donnez J. Histologic study of peritoneal endometriosis in infertile women. *Fertil Steril* 1990;53:984-988.
23. Moen MH, Halvorsen TB. Histologic confirmation of endometriosis in different peritoneal lesions. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992;71:337-342.

24. Jansen RPS, Russell P. Nonpigmented endometriosis: clinical, laparoscopic, and pathologic definition. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155:1154-1159.
25. Brosens I, Puttemans P, Deprest J. Appearances of endometriosis. *Baillière's Clin Obstet Gynaecol* 1993;7:741-757.
26. 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.
27. 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. *Fertil Steril* 1991; 55:759-765.
28. Nisolle M, Casanas-Roux F, Anaf V, Mine J-M, Donnez J. Morphometric study of the stromal vascularization in peritoneal endometriosis. *Fertil Steril* 1993;59:981-684.
29. Vernon MW, Beard JS, Graves K, Wilson EA. Classification of endometriotic implants by morphologic appearance and capacity to synthesize prostaglandin F. *Fertil Steril* 1986;46:801-806.
30. Cornillie F, Oosterlynch D, Lauweryns JM, Koninckx PR. Deeply infiltrating pelvic endometriosis: histology and clinical significance. *Fertil Steril* 1990;53:978-985.
31. Redwine DB. Age-related evolution in color appearance of endometriosis. *Fertil Steril* 1987;48:1062-1063.
32. Brosens IA. The endometriosis cycle and its derailments. *Hum Reprod* 1994;9:770-771.
33. Redwine DB. The distribution of endometriosis in the pelvis by age groups and fertility. *Fertil Steril* 1987;47:173-175.
34. Telimaa S, Puolakka J, Ronnberg L, Kauppilla A. A placebo controlled comparison of danazol and high dose medroxyprogesterone in the treatment of endometriosis. *Gynecol Endocrinol* 1987;1:13-23.

35. Thomas EJ, Cooke ID. The impact of gestrione upon the course of asymptomatic endometriosis. *Br Med J* 1987;294:272-274.
36. Mahmood TA, Templeton A. The impact of treatment on the natural history of endometriosis. *Hum Reprod* 1990;5:965-970.
37. Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1927;14:422-469.
38. Jenkins S, Olive DL, Haney AF. Endometriosis: pathogenetic implications of the anatomic distribution. *Obstet Gynecol* 1986;67:335-338.
39. Ishimaru T, Masuzaki H. Peritoneal endometriosis: endometrial tissue implantation as its primary etiologic mechanism. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:210-214.
40. Hoshiai H, Ishikawa M, Sawatari Y, Noda K, Fukaya T. Laparoscopic evaluation of the onset and progression of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:714-719.
41. Gruppo italiano per lo studio dell'endometriosi. Prevalence and anatomical distribution of endometriosis in women with selected gynaecological conditions: results from a multicentric Italian study. *Hum Reprod* 1994;9:1158-1162.
42. Halme J, Hommond MG, Hulka JF, Raj SG, Talbert LM. Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis. *Obstet Gynecol* 1984;64:151-154.
43. Liu DTY, Hitchcock A. Endometriosis: its association with retrograde menstruation, dysmenorrhea and tubal pathology. *Brit J Obstet Gynaecol* 1986;93:859-862.
44. Bartosik D, Jacobs SL, Kelly LJ. Endometrial tissue in peritoneal fluid. *Fertil Steril* 1986;46:796-800.
45. Salamanca A, Beltran E. Subendometrial contractility in menstrual phase visualized by transvaginal sonography in patients with endometriosis. *Fertil Steril* 1995;64:193-195.

46. Barbieri RL, Callery M, Perez SE. Directionality of menstrual flow; cervical os diameter as a determinant of retrograde menstruation. *Fertil Steril* 1992;57:727-730.
47. Moen MH. Endometriosis in women at interval sterilization. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1987; 66:451-454.
48. Olive DL, Henderson DY. Endometriosis and mullerian anomalies. *Obstet Gynecol* 1987;69:412-415.
49. Ugur M, Turan C, Mungan T et al. Endometriosis in association with mullerian anomalies. *Gynecol Obstet Invest* 1995;40:261-264.
50. Matorras R, Rodriguez F, Pijoan JI et al. Are there any clinical signs and symptoms that are related to endometriosis in infertile women ? *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:620-623.
51. van der Linden P, Dunselman G, de Goeij A, van der Linden E, Evers J, Ramaekers F. Epithelial cells in peritoneal fluid - Of endometrial origin? *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:566-570.
52. Matthews CJ, Redfern CFP, Hirts BH, Thomas EJ. Characterization of human purified epithelial and stromal cells from endometrium and endometriosis in tissue culture. *Fertil Steril* 1992;57:990-997.
53. Ryan IP, Schriock ED, Taylor RN. Isolation, characterization and comparison of human endometrial and endometriosis cells in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:642-649.
54. Gleicher N, Pratt D. Abnormal (auto)immunity and endometriosis. *Int J Gynecol Obstet* 1993;40(suppl):S21-S27.
55. D'Hooghe TM, Bambra CS, Raeymaekers BM, Koninckx PR. Development of spontaneous endometriosis in baboon. *Obstet Gynecol* 1996;88:462-466.
56. D'Hooghe TM, Bambra CS, Raeymaekers BM, Koninckx PR. Increased prevalence and recurrence of retrograde menstruation in baboons with spontaneous endometriosis. *Hum Reprod* 1996;11:2022-2025.

57. D'Hooghe TM, DeJonge I, Bambra CS, Hill JA, Raeymaekers BM, Koninckx PR. The effects of immunosuppression on development and progression of endometriosis in baboons (*Papio anubis*). *Fertil Steril* 1995;64:172-178.
58. D'Hooghe TM, Bambra CS, Raeymaekers BM, DeJonge I, Lauweryns JM, Koninckx PR. Intrapelvic injection of menstrual endometrium causes endometriosis in baboons (*Papio cynocephalus* and *Papio anubis*). *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:125-134.
59. Houston DE, Noller KL, Melton J, Selwyn BJ, Hardy RJ. Incidence of pelvic endometriosis in Rochester, Minnesota, 1970-1979. *Am J Epidemiol* 1987; 125:959-969.
60. Vessey MP, Villard-Mackintosh L, Painter R. Epidemiology of endometriosis in women attending family planning clinics. *Br Med J* 1993;306:182-184.
61. Hadfield R, Mardon H, Barlow D, Kennedy S. Delay in the diagnosis of endometriosis: a survey of women from the USA and the UK. *Hum Reprod* 1996;11:878-880.
62. Cates W, Farley TMM, Rowe KJ. Worldwide pattern of infertility: is Africa different? *Lancet* 1985;ii:596-598.
63. Mahmood TA, Templeton A. Prevalence and genesis of endometriosis. *Hum Reprod* 1991; 6:544-549.
64. Matorras R, Rodriguez F, Pijoan JI, Ramon O, de Teran GG, Rodriguez-Escudero F. Epidemiology of endometriosis in infertile women. *Fertil Steril* 1995;63:34-38.
65. Guzick DS, Grefenstette I, Baffone K et al. Infertility evaluation in fertile women: a model for assessing the efficacy of infertility testing. *Hum Reprod* 1994;9:2306-2310.
66. Ajossa S, Mais V, Guerriero S et al. The prevalence of endometriosis in premenopausal women undergoing gynecological surgery. *Clin Exp Obst Gyn* 1994;21:195-197.

67. Waller KG, Lindsay P, Curtis P, Shaw RW. The prevalence of endometriosis in women with infertile partners. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1993;48:135-139.
68. Sangi-Haghpeykar H, Poindexter AN. Epidemiology of endometriosis among parous women. *Obstet Gynecol* 1995;85:983-992.
69. Moen MH. Is a long period without childbirth a risk factor for developing endometriosis? *Hum Reprod* 1991; 6:1404-1407.
70. Kirshon B, Poindexter AN. Contraception: a risk factor for endometriosis. *Obstet Gynecol* 1988;71:829-831.
71. Dodge ST, Pumphrey RS, Miyazawa K. Peritoneal endometriosis in women requesting reversal of sterilisation. *Fertil Steril* 1986;46:774-777.
72. Parazzini F, Ferraroni M, Fedele L, Bocciolone L, Rubessa S, Riccardi A. Pelvic endometriosis: reproductive and menstrual risk factors at different stages in Lombardy, northern Italy. *J Epidemiol Community Health* 1995;49:61-64.
73. Cramer DW, Wilson E, Stillman RJ et al. The relation of endometriosis to menstrual characteristics, smoking, and exercise. *JAMA* 1986; 255:1904-1908.
74. Obermeyer CM, Armenian HK, Azoury R. Endometriosis in Lebanon. *Am J Epidemiol* 1986; 124:762-767.
75. Nichols TR, Lamb K, Arkins JA. The association of atopic diseases with endometriosis. *Ann Allergy* 1987;59:360-363.
76. Parazzini F, La Vecchia C, Franceschi S, Negri E, Cecchetti G. Risk factors for endometroid, mucinous and serous benign ovarian cysts. *Int J Epidemiol* 1989; 18:108-112.
77. Arumugam K, Templeton AA. Endometriosis and social class. *Med J Aust* 1990;153:567.
78. Candiani GB, Danesino V, Gastaldi A, Parazzini F, Ferraroni M. Reproductive and menstrual factors and risk of peritoneal and ovarian endometriosis. *Fertil Steril* 1991; 56:230-234.

79. Darrow SL, Vena JE, Batt RE, Zielezny MA, Michalek AM, Selman S. Menstrual cycle characteristics and the risk of endometriosis. *Epidemiology* 1993;4:135-142.
80. McCann SE, Freudenheim JL, Darrow SL, Batt RE, Zielezny MA. Endometriosis and body fat distribution. *Obstet Gynecol* 1993;82:545-549.
81. Perper MM, Breitkopf LJ, Cody RP, Manowitz P. MAST scores, alcohol consumption, and gynecological symptoms in endometriosis patients. *Alcohol Clin Exp Res* 1993;17:272-278.
82. Beral V, Rolfs R, Joesoef MR, Aral S, Cramer DW. Primary infertility: characteristics of women in North America according to pathological findings. *J Epidemiol Community Health* 1994;48:576-579.
83. Darrow SL, Selman S, Batt RE, Zielezny MA, Vena JE. Sexual activity, contraception, and reproductive factors in predicting endometriosis. *Am J Epidemiol* 1994;140:500-509.
84. Grodstein F, Goldman MB, Cramer DW. Infertility in women and moderate alcohol use. *Am J Public Health* 1994;84:1429-1432.
85. Meiling H, Lingya P, Baozhen W, Xuming B. A case-control epidemiologic study of endometriosis. *Chin Med Sci J* 1994;9:114-118.
86. Parazzini F, Ferraroni M, Fedele L, Bocciolone L, Tozzi L, Rubessa S, La Vecchia C. Contraceptive methods and risk of pelvic endometriosis. *Contraception* 1994;49:47-55.
87. Filer RB, Wu CH. Coitus during menses. Its effect on endometriosis and pelvic inflammatory disease. *J Reprod Med* 1989; 34:887-890.
88. Mahmood TA, Templeton A. The relationship between endometriosis and semen analysis: a review of 490 consecutive laparoscopies. *Hum Reprod* 1989; 4:782-785.
89. Kirshon B, Poindexter AN, Fast J. Endometriosis in multiparous women. *J Reprod Med* 1989; 34:215-217.
90. Moen MH, Muus KM. Endometriosis in pregnant and non-pregnant women at tubal sterilization. *Hum Reprod* 1991; 6:699-702.

91. Mahmood TA, Templeton AA, Thomson L, Fraser C. Menstrual symptoms in women with pelvic endometriosis. *Br J Obstet Gynaecol* 1991;98:558-563.
92. Savitz DA, Pearce N. Control selection with incomplete case ascertainment. *Am J Epidemiol* 1988;127:1109-1117.
93. Vercellini P, Ragni G, Trespidi L, Oldani S, Crosignani PG. Does contraception modify the risk of endometriosis? *Hum Reprod* 1993;8:547-551.
94. MacMahon B, Trichopoulos D, Cole P, Brown J. Cigarette smoking and urinary estrogens. *New Eng J Med* 1982;307:1062-1065.
95. Mendelson JH, Lukas SE, Mello NK, Amass L, Ellingboe J, Skupny A. Acute alcohol effects on plasma estradiol levels in women. *Psychopharmacology* 1988;94:464-467.
96. Rier SE, Martin DC, Bowman RE, Becker JL. Immunoresponsiveness in endometriosis: implications of estrogenic toxicants. *Environ Health Perspect* 1993;103(suppl 7):151-156.
97. Koninckx PR, Braet P, Kennedy SH, Barlow DH. Dioxin pollution and endometriosis in Belgium. *Hum Reprod* 1994;9:1001-1002.
98. Ahlborg UG, Lipworth L, Titus-Ernstoff L et al. Organochlorine compounds in relation to breast cancer, endometrial cancer, and endometriosis: an assessment of the biological and epidemiological evidence. *Crit Rev Toxicol* 1995;25:463-531.
99. Lebel G, Dodin S, Ayotte P, Marcoux S, Dewailly É. Organochlorine exposure and the risk of endometriosis. *Soumis pour publication.*
100. Ranney B. Endometriosis. IV. Hereditary tendency. *Obstet Gynecol* 1971;37:734-737.
101. Simpson JL, Elias S, Malinak LR, Buttram VC. Heritable aspects of endometriosis. I Genetic studies. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 137:327-331.

102. Malinak LR, Buttram VC, Elias S, Simpson JL. Heritable aspects of endometriosis. II Clinical characteristics of familial endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 137:332-337.
103. Lamb K, Hoffmann RG, Nichols TR. Family trait analysis: a case-control study of 43 women with endometriosis and their best friends. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154:596-601.
104. Moen MH, Magnus P. The familial risk of endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993;72:560-564.
105. Moen MH. Endometriosis in monozygotic twins. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994;73:59-62.
106. Woodworth SH, Sanfilippo JS, Singh M, Cook CL, Yussman MA, Lincoln SR. A prospective study on the association between red hair color and endometriosis in infertile patients. *Fertil Steril* 1995;64:651-652.
107. Grimes DA, LeBolt SA, Grimes KR, Wingo PA. Systemic lupus erythematosus and reproductive function; a case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1985;153:179-186.
108. Smith S, Hoewll R, Scott L. Is endometriosis associated with systemic lupus erythematosus? *Int J Fertil* 1993;38:343-346.
109. Gleicher N. Endometriosis: a new approach is needed. *Hum Reprod* 1992;7:821-824.
110. Falcone T, Hemmings R. Review of peritoneal factors that affect fertility in patients with mild endometriosis. *J SOGC* 1996;18:121-130.
111. Hasson HM. Incidence of endometriosis in diagnostic laparoscopy. *J Reprod Med* 1976; 16:135-138.
112. Drake TS, Grunert GM. The unsuspected pelvic factor in the infertility investigation. *Fertil Steril* 1980;34:27-31.
113. Strathy JH, Molgaard CA, Coulam CB, Melton LJ. Endometriosis and infertility: a laparoscopic study of endometriosis among fertile and infertile women. *Fertil Steril* 1982; 38:667-672.

114. Verkauf BS. Incidence, symptoms, and signs of endometriosis in fertile and infertile women. *J Florida M A* 1987; 74:671-675.
115. Hull MGR. Infertility treatment: relative effectiveness of conventional and assisted conception methods. *Hum Reprod* 1992;7:785-796.
116. Naples JD, Batt RE, Sadigh H. Spontaneous abortion rate in patients with endometriosis. *Obstet Gynecol* 1981;57:509-512.
117. Wheeler JM, Johnston BM, Malinak LR. The relationship of endometriosis to spontaneous abortion. *Fertil Steril* 1983;39:656-660.
118. Groll M. Endometriosis and spontaneous abortion. *Fertil Steril* 1984;41:933-935.
119. Metzger DA, Olive DL, Stohs GF, Franklin RR. Association of endometriosis and spontaneous abortion: effect of control group selection. *Fertil Steril* 1986;45:18-22.
120. FitzSimmons J, Stahl R, Gocial B, Shapiro SS. Spontaneous abortion and endometriosis. *Fertil Steril* 1987;47:696-698.
121. Pittaway DE, Ellington CP, Klimek M. Preclinical abortions and endometriosis. *Fertil Steril* 1988; 49:221-223.
122. Portuondo JA, Echanojauregui AD, Herran C, Alijarte I. Early conception in patients with untreated mild endometriosis. *Fertil Steril* 1983;39:22-25.
123. Rodriguez-Escudero FJ, Neyro JL, Corcostegui B, Benito JA. Does minimal endometriosis reduce fecundity ? *Fertil Steril* 1988;50:522-524.
124. Fedele L, Villa L, Bianchi S, Brioschi D, Marchini M, Parazzini F. 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.
125. Soliman S, Daya S, Collins J, Jarrell J. A randomized trial of in vitro fertilization versus conventional treatment for infertility. *Fertil Steril* 1993;59:1239-1244.
126. Kodama H, Matsui T, Fukuda J, Shimizu Y, Karube H, Tanaka T. Benefit of in vitro fertilization treatment for endometriosis-associated infertility. *Fertil*

- Steril 1996;66:974-979.**
- 127. Kenny DT. In vitro fertilisation and gamete intrafallopian transfer: an integrative analysis of research, 1987-1992. Brit J Obstet Gynaecol 1995;102:317-325.**
 - 128. Schenken RS, Asch RH, Williams RF, Hodgen GD. Etiology of infertility in monkeys with endometriosis: luteinized unruptured follicles, luteal phase defects, pelvic adhesions, and spontaneous abortions. Fertil Steril 1984;41:122-130.**
 - 129. Schenken RS, Asch RH, Williams RF, Hodgen GD. Etiology of infertility in monkeys with endometriosis: measurement of peritoneal fluid prostaglandins. Am J Obstet Gynecol 1984;150:349-353.**
 - 130. D'Hooghe TM, Bambra CS, Koninckx PR. Cycle fecundity in baboons of proven fertility with minimal endometriosis. Gynecol Obstet Invest 1994;37:63-65.**
 - 131. Hughes EG, Fedorkow DM, Collins JA. A quantitative overview of controlled trials in endometriosis-associated infertility. Fertil Steril 1993;59:963-970.**
 - 132. Adamson GD, Pasta DJ. Surgical treatment of endometriosis-associated infertility: Meta-analysis compared with survival analysis. Am J Obstet Gynecol 1994;171:1488-1505.**
 - 133. Chong AP, Keene ME, Thornton NL. Comparison of three modes of treatment for infertility patients with minimal pelvic endometriosis. Fertil Steril 1990;53:407-410.**
 - 134. Fayez JA, Collazo LM, Vernon C. Comparison of different modalities of treatment for minimal and mild endometriosis. Am J Obstet Gynecol 1988;159:927-932.**
 - 135. Paulson JD, Asmar P, Saffan DS. Mild and moderate endometriosis. Comparison of treatment modalities for infertile couples. J Reprod Med 1991;36:151-155.**

136. Seiler JC, Gidwani G, Ballard L. Laparoscopic cauterization of endometriosis for fertility: a controlled study. *Fertil Steril* 1986;46:1098-1100.
137. Levinson CJ, abstract (cited in: Hughes EG, Fedorkow DM, Collins JA. A quantitative overview of controlled trials in endometriosis-associated infertility. *Fertil Steril* 1993;59:963-970).
138. Nowroozi K, Chase JS, Check J, Wu CH. The importance of laparoscopic coagulation of mild endometriosis in infertile women. *Int J Fertil* 1987;32:442-444.
139. Vercellini P, Bocciolone L, Crosignani PG. Is mild endometriosis always a disease ? *Hum Reprod* 1992;7:627-629.
140. Thomas EJ. Endometriosis should not be treated just because it's there. *Br Med J* 1993;306:158-159.

CHAPITRE II

LAPAROSCOPIC SURGERY IN INFERTILE WOMEN
WITH MINIMAL OR MILD ENDOMETRIOSIS

**Sylvie Marcoux, Rodolphe Maheux, Sylvie Bérubé
and the Canadian Collaborative Group on Endometriosis**

Paru dans le New Engl J Med 1997;337:271-222.

**Efficacité du traitement chirurgical laparoscopique de l'endométriose
minime ou légère: une étude randomisée multicentrique**

RÉSUMÉ

Introduction: Le traitement chirurgical de l'endométriose minime ou légère chez les femmes infertiles est fréquemment utilisé, mais son effet sur la fécondité n'a pas fait l'objet d'une évaluation rigoureuse. Cette étude randomisée mesure l'efficacité de la chirurgie laparoscopique chez les femmes infertiles présentant de l'endométriose minime ou légère.

Méthodes: Les participantes étaient des femmes infertiles âgées entre 20 et 39 ans, ne présentant pas d'autre facteur relié au problème d'infertilité. Elles ont été recrutées dans 25 centres au Canada, entre octobre 1992 et avril 1996. Les femmes étaient randomisées durant la laparoscopie soit au groupe de traitement chirurgical (résection/ablation des lésions) ou au groupe de comparaison (laparoscopie diagnostique seulement). Elles étaient suivies durant 36 semaines, ou, pour celles qui devenaient enceintes durant cette période, jusqu'à 20 semaines de grossesse.

Résultats: Parmi les 172 femmes traitées chirurgicalement, 50 sont devenues enceintes et ont poursuivi leur grossesse jusqu'à 20 semaines, comparativement à 29 des 169 femmes ayant eu une laparoscopie diagnostique seulement (probabilité cumulative, 30,7% et 17,7%, respectivement; test du log-rank, $p=0,006$). Les fécondabilités correspondantes sont de 4,7 et 2,4 pour 100 personnes-mois (rapport de taux, 1,9; intervalle de confiance à 95 %, 1,2-3,1). Respectivement 20,6 % et 21,6 % des grossesses détectées chez les femmes traitées et non-traitées ont conduit à un avortement ($p=0,91$). Trois complications mineures sont survenues parmi les femmes traitées (contusion intestinale, légère déchirure de la séreuse tubaire, difficulté au pneumopéritoine) et une parmi les femmes non traitées (traumatisme vasculaire).

Conclusion: Le traitement chirurgical de l'endométriose minime ou légère augmente les probabilités de grossesse des femmes infertiles.

ABSTRACT

Background: Minimal or mild endometriosis is frequently diagnosed in infertile women. Resection or ablation of endometriosis has not been rigorously evaluated for efficacy. This randomized controlled trial examined whether laparoscopic surgery enhanced fecundity in infertile women with minimal or mild endometriosis.

Methods: We studied 341 infertile women aged 20 to 39 years with minimal or mild endometriosis. During diagnostic laparoscopy the women were randomly assigned to resection or ablation of visible endometriosis or diagnostic laparoscopy only. They were followed for 36 weeks after the laparoscopy or, for those who became pregnant during that interval, up to 20 weeks of pregnancy.

Results: Among the 172 women who had resection or ablation of endometriosis, 50 became pregnant and had 20 week or longer pregnancies, as compared with 29 of the 169 women in the diagnostic laparoscopy group (cumulative probabilities, 30.7 percent and 17.7 percent, respectively; log-rank test, $P=0.006$). The corresponding rates of fecundability were 4.7 and 2.4 per 100 person-months (rate ratio, 1.9; 95 percent confidence interval 1.2 to 3.1). Fetal losses occurred in 20.6 percent and 21.6 percent of all recognized pregnancies in the laparoscopic surgery group and the diagnostic laparoscopy group, respectively ($P=0.91$). Four minor operative complications (intestinal contusion, slight tear of tubal serosa, difficult pneumoperitoneum and vascular trauma) were reported (three in the surgery group and one in the control group).

Conclusions: Laparoscopic resection or ablation of minimal and mild endometriosis enhances fecundity in infertile women.

Endometriosis affects 2.5 to 3.3 percent of women of reproductive age,¹ and is diagnosed in 20 to 68 percent of the women studied for infertility.²⁻⁵ The main visible features of minimal and mild stages of endometriosis are peritoneal or ovarian endometriotic implants and filmy adhesions on the fallopian tubes or ovaries. The causal link of these lesions to infertility is much debated,⁶⁻⁹ as is the value of resection or ablation of them as a treatment for infertility.

Operative laparoscopy for endometriosis consists in electrocautery or laser destruction of endometriotic implants and adhesiolysis. Pooled data¹⁰ from one quasi-randomized study¹¹ and five cohort studies¹²⁻¹⁶ suggest a benefit from laparoscopic surgery over danazol treatment or no treatment in terms of incidence of pregnancy (summary odds ratio 2.7, 95 percent confidence interval 2.1 to 3.5). However, the results were heterogeneous and the validity of cohort studies of laparoscopic surgery is uncertain. The quasi-randomized study included 123 infertile women with mild endometriosis in whom other infertility factors were absent or corrected.¹¹ Laparoscopic surgery was superior to diagnostic laparoscopy in enhancing the probability of pregnancy (60.8 percent vs 18.5 percent respectively) in the next eight months, but treatment allocation was unblinded, randomization occurred before laparoscopy, 42 women were excluded most likely after treatment allocation, and the base-line comparability of the two groups, cointerventions and withdrawals were not reported.

The primary objective of this multicenter randomized controlled trial was to assess whether laparoscopic resection or ablation of minimal and mild endometriosis, as

compared with diagnostic laparoscopy only, increases the cumulative probability of pregnancy during the 36 weeks after the laparoscopy and increases the likelihood that those pregnancies be carried beyond 20 weeks.

SUBJECTS AND METHODS

Eligibility

The study subjects were recruited between October 1, 1992 and April 15, 1996 among infertile women scheduled for diagnostic laparoscopy in 25 hospitals in Canada. The eligibility criteria to be met before the laparoscopy were: age between 20 and 39 years, infertility (at least 12 consecutive months with unprotected intercourse and unsuccessful attempts to become pregnant), normal ovulatory cycles (regular (24 to 35 days) cycles with either a biphasic basal temperature curve or serum progesterone concentrations of at least 3 ng/ml [9.6 nmol/liter], or secretory changes on endometrial biopsy), partner's semen containing at least 20 million motile spermatozoa (volume x concentration x percent with normal motility), no previous surgical treatment for endometriosis, no medical treatment for endometriosis in the last nine months, no ovulatory drug therapy or intrauterine insemination with partner sperm in the last month, no other medical or surgical treatment for infertility in the last three months, no previous oophorectomy or salpingectomy, no history of pelvic inflammatory disease and absence of severe pelvic pain precluding expectant management. The study protocol was approved by the appropriate review committee at each hospital, and all the women gave written consent before the laparoscopy was done.

Diagnostic Laparoscopy and Randomization

Diagnostic laparoscopies were performed at any day of the menstrual cycle and under general anesthesia. The diagnosis of endometriosis required the presence of some typical blueish or black lesions. Endometriosis was staged according to the revised classification of the American Fertility Society (R-AFS).¹⁷ Endometriotic implants on the peritoneum or ovaries are scored according to diameter and depth whereas adhesions are scored taking into account density and degree of enclosure. Total (implants and adhesions) R-AFS scores from 1-5, 6-15, 16-40 or 41-150 correspond to minimal (stage I), mild (stage II), moderate (stage III) and severe (stage IV) endometriosis, respectively. Women with adhesions precluding adequate visualization of a tube or ovary were ineligible, as were women in whom the laparoscopic tubal patency test revealed complete obstruction of one or both tubes, unless a hysterosalpingogram in the previous year indicated that both tubes were patent.

Once the final assessment of eligibility was completed, eligible women with minimal or mild endometriosis were randomly allocated to surgery or diagnostic laparoscopy only. A surgical assistant called the centralized randomization service while the patient was still anesthetized. The randomization was stratified by hospital and balanced every two to six allocations.

Study Groups

The laparoscopic surgical treatment involved destruction or removal of all visible endometriotic implants and lysis of adhesions. The choice of the instrument(s) was

left to the surgeon's discretion. In the diagnostic laparoscopy group, removal of implants and adhesiolysis were not allowed. For both groups, pelvic lavage with warm Ringer's lactate solution leaving 200 ml of the solution in the peritoneal cavity at closure was recommended. No antiadhesive therapies or prophylactic antibiotics were allowed.

Follow-up

The women were followed for 36 weeks or, for those becoming pregnant during that interval, for up to 20 weeks of pregnancy. Every eight weeks, each woman was telephoned to find out whether she was pregnant, schedule a pregnancy test when appropriate, record the date of her last menstrual period and determine if she still wished to become pregnant. Women reported on a diary the dates of their menstrual periods and of sexual intercourse. Throughout the follow-up period, the women and their physicians were asked to avoid any medical or surgical treatment for infertility or endometriosis. Nevertheless, the type and date of all cointerventions received were documented at each follow-up call.

Endpoints

The primary outcome was the occurrence, in the first 36 weeks after the laparoscopy, of an intrauterine pregnancy which was carried beyond 20 weeks. The follow-up ended at 20 weeks because fetal losses are rare after that time and the treatment group is not likely to affect later pregnancy outcomes. Women who became pregnant had ultrasonography. Gestational age was based on the date of

the last menstrual period when this method was concordant (absolute difference ≤ 10 days) with ultrasound dating, or on the latter when the two methods yielded discordant results. The vital status of the fetus was confirmed after 20 weeks of pregnancy either by fetal heart auscultation or ultrasonography. Women were considered to be nonpregnant at the end of the 36-week follow-up period if a serum pregnancy test was negative, less than 21 days had elapsed since the first day of their last menstrual period, or 21 days had elapsed since the last menstrual period but normal menstrual bleeding was documented in the next cycle.

Secondary outcomes included the duration of anesthesia, blood loss as estimated by the gynecologist, intraoperative and post-operative complications. The latter were documented at the eight-week follow-up telephone call and by reviewing the women's medical record whenever needed.

Sample Size and Analysis

The date of entry into the study was the date of the laparoscopy. For women who became pregnant, the person-days of follow-up were calculated up to the date of the last menstrual period before conception. Women lost to follow-up were censored at the date of the last menstrual period before discontinuation. Women who did not become pregnant were censored 36 weeks post-laparoscopy or on September 1, 1996, whichever came first.

The crude probabilities of pregnancies were calculated using Kaplan-Meier survival analysis.¹⁸ The 95 percent confidence intervals for the risk ratios were calculated

using Taylor's series expansion. Survival curves were compared with the log-rank test.¹⁹ The fecundability rate corresponds to the number of pregnancies per 100 person-months of follow-up.²⁰ Cox proportional hazards regression analysis²¹ was used to adjust the fecundability rate ratio for prognostic factors. Means, medians, and percentages were compared using unpaired two-sided t-tests, Wilcoxon rank-sum tests and two-sided chi-square tests, respectively. We determined that 330 women were required to detect a 15 percent difference in the primary endpoint ($\alpha=0.05$, $\beta=0.20$, 2-tailed test) if the expected probability in the control group was between 15 and 30 percent.

RESULTS

Among the 967 women initially invited to participate in the study, 717 (74 percent) agreed to do so. They were similar to women who declined participation with regard to age (mean, 31 years in each group) and duration of infertility (32 vs 35 months) but were less likely to have primary infertility (defined as no previous pregnancy) (70 percent vs 82 percent, $P=0.05$). Of these 717 women, 369 were found to be ineligible during the laparoscopy, approximately two-thirds because the diagnosis of endometriosis was not confirmed.

Of the 348 remaining women, 176 were assigned to the laparoscopic surgery group and 172 to the diagnostic laparoscopy group. Seven women were randomly assigned to one or the other group but had no follow-up. One had a uterine septum and the others were ineligible (no typical lesions (one woman), blocked fallopian tubes (two women), recent hormonal therapy for infertility (one woman),

R-AFS score greater than 15 (two women).

The remaining 341 women (172 in the laparoscopic surgery group and 169 in the diagnostic laparoscopy group) satisfied the eligibility criteria except for one in each group whose partner's semen did not contain 20×10^6 motile sperm. The baseline characteristics of these women are shown in Table 1. Twelve (3.5 percent) women, seven in the laparoscopic surgery group and five in the diagnostic laparoscopy group, had a prior diagnosis of endometriosis. Tubal patency was documented during the laparoscopy in 99 and 98 percent of the women in the laparoscopic surgery group and the diagnostic laparoscopy group, respectively, and by a previous hysterosalpingogram in other women.

The proportion of women whose status at the end of the 36-week follow-up was confirmed by a pregnancy test (67 percent) did not differ between the two groups.

Laparoscopic Procedures

None of the women in the diagnostic laparoscopy group had any treatment for their endometriosis whereas all the women in the laparoscopic surgery group underwent resection or ablation of visible lesions or adhesions. The implants were destroyed by cautery only (79 percent), laser only (19 percent), or a combination (2.9 percent). Lysis of periadnexial adhesions was performed in 14 percent of the women in the laparoscopic surgery group. Additional surgical procedures were reported in nine women in the laparoscopic surgery group and seven in the diagnostic laparoscopy group. Four women in each group had a dilatation and

curettage, three in each group underwent a polypectomy, excision of a cyst or myomectomy and two women in the laparoscopic surgery group had a section of a uterosacral ligament or a pre-sacral neurectomy. No woman had an oophorectomy or salpingectomy. Intra-peritoneal anti-adhesion adjuvants (Hyskon, Pharmacia) were used in 11 women, all in the laparoscopic surgery group.

Operative laparoscopy increased the mean duration of anesthesia (from induction to end of incision closure) by 13 minutes ($P=0.0001$) (Table 1). In none of the women was the estimated amount of blood loss greater than 100 ml. Four women had minor intraoperative complications, but no woman required a laparotomy or a transfusion. Sixteen women (5.8 percent in the laparoscopic surgery group and 3.6 percent in the diagnostic laparoscopy group, $P=0.46$) reported minor post-operative complications.

Withdrawals and Cointerventions

Similar number of women in each group withdrew from the study after the operation (Table 2). Eighteen of them agreed to be contacted 36 weeks after the laparoscopy. At that time none were pregnant or had given birth. However, no attempt was made to determine whether some women had become pregnant and then had an abortion after withdrawal.

Sixteen women in each group reported at least one cointervention during follow-up (Table 3). Six women, five from the diagnostic laparoscopy group, had in-vitro fertilization or superovulation. The median time interval from the operation to the first cointervention (approximately 180 days) was similar in the two groups.

Treatment Effect on Fecundity

Compared with diagnostic laparoscopy alone, laparoscopic surgery increased the probability of pregnancy beyond 20 weeks by 73 percent in the first 36 weeks after the laparoscopy (from 17.7 percent to 30.7 percent; cumulative incidence ratio, 1.7, 95 percent confidence interval 1.2 to 2.6) ($P=0.006$)(Table 4)(Fig.1). The corresponding fecundability (20-week pregnancies) rates were 4.7 and 2.4 per 100 person-months in the laparoscopic surgery group and in the diagnostic laparoscopy group, respectively (rate ratio, 1.9, 95 percent confidence interval 1.2 to 3.1). Simultaneous adjustment for age, caffeine intake, smoking, motile sperm count, type and duration of infertility, partial tubal occlusion and site of lesions did not affect this estimate (adjusted rate ratio, 1.9, 95 percent confidence interval 1.2 to 3.0).

In the 284 women who did not have adhesions, the destruction of implants also increased the 36-week cumulative probability of a pregnancy beyond 20 weeks (cumulative incidence ratio, 1.6, 95 percent confidence interval 1.1 to 2.5; log-rank test, $P=0.02$).

Early fetal losses occurred with the same frequency in the laparoscopic surgery group (13 of 63 pregnancies, 21 percent) as in the diagnostic laparoscopy group (8 of 37 pregnancies, 22 percent) ($P=0.91$). Three fetal losses were due to ectopic pregnancies (two in the laparoscopic surgery group and one in the diagnostic laparoscopy group). Consequently, results were very similar when all recognized pregnancies were considered instead of pregnancies that reached 20 weeks (log-rank test, $P=0.002$) (Table 4).

DISCUSSION

We found that resection or ablation of minimal and mild endometriosis increases the likelihood of pregnancy in infertile women as compared with diagnostic laparoscopy alone. The shape of the incidence curves suggests that this difference would have remained the same had the follow-up been longer. The women were assigned to a treatment group during the laparoscopy after the staging of endometriosis was completed in order to prevent exclusion of women after randomization and biased staging of endometriosis due to knowledge of the treatment group.

Four of the 79 women whose pregnancies reached 20 weeks, all in the diagnostic laparoscopy group, reported a cointervention during the cycle of conception (clomiphene citrate therapy (two women), superovulation/intra-uterine insemination (one woman) or in the preceding cycle (cyst excision (one woman))). Had these cointerventions contributed to the occurrence of the pregnancy, this would result in slight underestimation of the effect of the laparoscopic surgery.

We did not require histologic confirmation of suspected endometriotic lesions because it is not routine practice to obtain histologic diagnosis before proceeding to the destruction of lesions. Furthermore, removal of lesions by biopsy, especially in women who have few lesions, is a form of surgical treatment. In order to reduce the risk that women without endometriosis were enrolled in the trial, we required that typical lesions be seen. If some women without endometriosis had nevertheless been included, the results would underestimate the efficacy of

laparoscopic surgery in women who had endometriosis because women without endometriosis would be unlikely to benefit from the intervention.

Fetal losses occurred in approximately 20 percent of recognized pregnancies irrespective of the study group. These results do not support the view that the treatment of endometriosis reduces the risk of spontaneous abortion in infertile women.²²⁻²⁴

Several observations support the validity of our results. The ratio of minimal to mild endometriosis (1.8) in the women we studied is close to those reported in other studies of infertile women (2.0 to 2.4).^{2,3,5} The fecundability rate in the diagnostic laparoscopy group (3.2 per 100 person-months) is similar to the rate (3 per 100 person-months) estimated in four groups of untreated infertile women with mild endometriosis.²⁵

Our results have important implications. First, they provide infertile couples and their physicians with useful figures on which to base decisions about laparoscopy. The absolute increase in the 36-week probability of pregnancy beyond 20 weeks attributable to laparoscopic surgery was 13 percent. Stated differently, one of eight women²⁶ with minimal or mild endometriosis should benefit from resection or ablation of endometriosis when considering that outcome of pregnancy. Second, operative laparoscopy can be performed at the same time as the diagnostic laparoscopy, prolongs the laparoscopy by only a few minutes, entails few risks, and can be done on an outpatient basis. We recommend therefore that minimal or mild endometriosis diagnosed during laparoscopy for infertility be

resected or ablated at that time. Third, the monthly fecundability rate among women who underwent laparoscopic surgery (6.1 percent) remains much lower than that expected in fertile women (20 percent).²⁰ This indicates that the destruction of visible endometriotic implants and adhesiolysis do not affect all factors by which minimal and mild endometriosis contribute to infertility, such as tissular growth factors, prostraglandins concentrations and macrophage activity in the peritoneal fluid, or that factors other than endometriosis interfere with fertility.

In conclusion, laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis is effective in increasing fecundity in these women while incurring minimal risk.

APPENDIX

Study coordination: M. Langevin; **List of participating centers and gynecologists (number of patients recruited and research nurse coordinators are in parentheses):**

Grace Maternity Hospital and Victoria General Hospital, Halifax: G. Graves (23), W. Wrixon (4), J. O'Keane (5), (G. Mackay); *Hôpital de Chicoutimi, Chicoutimi:* S. Gagnon (7), T. Mechas (4), P. Fisch (3), (G.Hamel); *Hôpital du Saint-Sacrement, Québec:* P. Blanchet (4), P. Laberge (3), (F.Champoux); *Pavillon Centre Hospitalier de l'Université Laval, CHUQ, Québec:* P. Dupont (1), J.E. Rioux (R. Richard, L. Laganière); *Pavillon St-François D'Assise, CHUQ, Québec:* R. Maheux (32), J. Bergeron (4), M. Villeneuve (6), (M. Langevin, M. Lacroix); *Centre Hospitalier de la Région de l'Amiante, Thetford Mines:* S.R. Gagnon (2) (J. Fleury); *Hôtel-Dieu, Arthabaska:* L. St-Pierre (8); *Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke, Sherbrooke:* Y. Ainmelk (9), (J.M. Quintin); *Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Montréal:* P. Miron (6), P. St-Michel (2), G. Faucher (1) (M.J. Caron, C. Bernier); *Hôpital Sacré-Coeur, Montréal:* J. Lorrain (20), R. Chemaly (2), R. Sabbah (1), (D. Perreault, L. Vincelli); *Hôpital St-Luc, Montréal:* F. Bissonnette (33), Y. Girard (7), J. Benoit (3) (M. Sergerie); *Royal Victoria Hospital, Montréal:* T. Falcone (12), R. Hemmings (1), T. Tulandi (1), (M. Gagnon, C. Foley); *Cité de la Santé, Laval:* P. Choquette (49), Y. Barry (1), F. Durocher (1), Y. Piché (1), (M. Collin); *Ottawa Civic Hospital, Ottawa:* G. Lefebvre (3); *Kingston General Hospital, Kingston:* R. L. Reid (3), (J. Reid, J. Smith); *Toronto General Hospital, Toronto:* E. Greenblatt (2), (L. Gotlieb); *Chedoke-McMaster Hospital, Hamilton:* J. Collins (1), S. Daya (2), (J. Gunby); *Orillia Soldier's Memorial Hospital, Orillia:* R.U. Johnston (1), (D.

Farlinger); *London University Hospital, London*: A. Yuzpe (17), I. Tummon (9), (D. Slota); *St-Joseph's Hospital, London*: G.A. Vilos (22), (E. Vilos); *Health Sciences Center, Winnipeg*: J. Kredentser (10), (E. Wall); *University of Alberta Hospital, Edmonton*: J.Z. Scott (3), A.P. Cheung (2), (L. Nordstrom); *Fraser-Burrard Hospital Society, Vancouver*: N. Racette (9), (D. White); *University Hospital-Shaughnessy Site, Vancouver*: M. Fluker (1), (D. White).

Acknowledgements: We are much indebted to all nurse-coordinators for their invaluable contribution to patient recruitment and data collection. We also extend our very special thanks to all the women and their partners whose participation made this trial possible.

REFERENCES

1. Houston DE, Noller KL, Melton J, Selwyn BJ, Hardy RJ. Incidence of pelvic endometriosis in Rochester, Minnesota, 1970-1979. *Am J Epidemiol* 1987; 125:959-69.
2. Gruppo italiano per lo studio dell'endometriosi. Prevalence and anatomical distribution of endometriosis in women with selected gynaecological conditions: results from a multicentric Italian study. *Hum Reprod* 1994;9:1158-62.
3. 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. *Fertil Steril* 1991; 55:759-65.
4. Mahmood TA, Templeton A. Prevalence and genesis of endometriosis. *Hum Reprod* 1991;6:544-9.
5. Matorras R, Rodriguez F, Pijoan JI, Ramon O, de Teran GG, Rodriguez-Escudero F. Epidemiology of endometriosis in infertile women. *Fertil Steril* 1995;63:34-8.
6. Olive DL, Schwartz LB. Endometriosis. *N Eng J Med* 1993;328:1759-69.
7. Thomas EJ. Endometriosis, 1995 - Confusion or sense? *Int J Gynecol Obstet* 1995;48:149-55.
8. Vercellini P, Crosignani PG. Minimal and mild endometriosis - Is there anything new under the sun ? *J Reprod Med* 1993;38:49-52.

9. Davies JA. Endometriosis: a scientific and clinical challenge. Report of a RCOG Meeting: 9 July, 1993. *Br J Obstet Gynaecol* 1994;101:267-8.
10. Hughes EG, Fedorkow DM, Collins JA. A quantitative overview of controlled trials in endometriosis-associated infertility. *Fertil Steril* 1993;59:963-70.
11. Nowroozi K, Chase JS, Check J, Wu CH. The importance of laparoscopic coagulation of mild endometriosis in infertile women. *Int J Fertil* 1987;32:442-4.
12. Chong AP, Keene ME, Thornton NL. Comparison of three modes of treatment for infertility patients with minimal pelvic endometriosis. *Fertil Steril* 1990;53:407-10.
13. Fayez JA, Collazo LM, Vernon C. Comparison of different modalities of treatment for minimal and mild endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:927-32.
14. Paulson JD, Asmar P, Saffan DS. Mild and moderate endometriosis. Comparison of treatment modalities for infertile couples. *J Reprod Med* 1991;36:151-5.
15. Seiler JC, Gidwani G, Ballard L. Laparoscopic cauterization of endometriosis for fertility: a controlled study. *Fertil Steril* 1986;46:1098-100.
16. Levinson CJ, abstract (cited in: Hughes EG, Fedorkow DM, Collins JA. A quantitative overview of controlled trials in endometriosis-associated infertility. *Fertil Steril* 1993;59:963-70.
17. American Fertility Society. Revised American Fertility Society classification of endometriosis: 1985. *Fertil Steril* 1985;43:351-2.

18. Kaplan E, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958;53:457-81.
19. Mantel N. Evaluation of survival data and two rank order statistics arising in its consideration. *Cancer Chemother Rep* 1966;50:163-70.
20. Cramer DW, Walker AM, Schiff I. Statistical methods in evaluating the outcome of infertility therapy. *Fertil Steril* 1979;32:80-6.
21. Cox DR. Regression models and lifetables. *J R Stat Soc* 1972;34:184-220.
22. Groll M. Endometriosis and spontaneous abortion. *Fertil Steril* 1984;41:933-5.
23. Naples JD, Batt RE, Sadigh H. Spontaneous abortion rate in patients with endometriosis. *Obstet Gynecol* 1981;57:509-12.
24. Wheeler JM, Johnston BM, Malinak LR. The relationship of endometriosis to spontaneous abortion. *Fertil Steril* 1983;39:656-60.
25. Hull MGR. Infertility treatment: relative effectiveness of conventional and assisted conception methods. *Hum Reprod* 1992;7:785-96.
26. Laupacis A, Sackett DL, Roberts RS. An assessment of clinically useful measures of the consequences of treatment. *New Engl J Med* 1988;318:1728-33.

Table 1. Base-line Characteristics of Infertile Women with Minimal or Mild Endometriosis and Operative Complications According to Study Group*.

Characteristic	Laparoscopic surgery group (N = 172)	Diagnostic laparoscopy group (N = 169)
Age (years)	31 ± 3	30 ± 4
< 30	36 %	45 %
30-34	49 %	44 %
≥ 35	15 %	11 %
BMI (kg/m ²)	23 ± 4	23 ± 4
Education (years)	14 ± 3	14 ± 3
Caffeine intake (mg/day)	271 ± 238	302 ± 291
Smoking status		
Non smoker	72 %	71 %
Smoker, < 20 cig./day	19 %	16 %
Smoker, ≥ 20 cig./day	9 %	13 %
Primary infertility [†]	66 %	75 %
Duration of infertility (months)	31 ± 16	31 ± 16
12-24	44 %	42 %
25-36	34 %	35 %
> 36	22 %	23 %
Coital frequency (last 3 months) (no./month)	10 ± 4	10 ± 4
Motile sperm count (x10 ⁶)	181 ± 154	197 ± 196
Less than 14 percent normal forms in semen (no.)	3	1

Table 1. Continuation

Cycle length (last 6 months) (days)	29 ± 2	29 ± 2
Laparoscopic findings		
Median R-AFS score ‡	4	4
Minimal endometriosis	62 %	67 %
Superficial lesions only	52 %	57 %
Lesions on peritoneum only	60 %	70 %
Adhesions	16 %	18 %
Fibroid	11 %	7 %
Partial tubal occlusion	8 %	5 %
Intraoperative complications (no.)		
Intestinal contusion	1	0
Slight tear of tubal serosa	1	0
Difficult pneumoperitoneum	1	0
Vascular trauma	0	1
Duration of anesthesia (min.)	46 ± 19	33 ± 13
Post-operative complications (no.)		
Wound infection or hematoma	7	5
Urinary tract infection	3	1

* Plus and minus values correspond to mean ±SD.

† Defined as no previous pregnancy.

‡ R-AFS denotes the Revised American Fertility Society classification of endometriosis. Endometriotic implants on the peritoneum or ovaries are given a score according to diameter and depth whereas adhesions are scored taking into account density and degree of enclosure. Total (implants and adhesions) R-AFS scores from 1-5, 6-15, 16-40 or 41-150 correspond to minimal (stage I), mild (stage II), moderate (stage III) and severe (stage IV) endometriosis, respectively.

Table 2. Description of Withdrawals by Study Group.

Withdrawals	Laparoscopic surgery group (N = 172)	Diagnostic laparoscopy group (N = 169)	P-value
No. of women (%)	9 (5.2)	12 (7.1)	0.47*
Reasons			
Discontinued interest in pregnancy, separation, adoption	5	6	
Discontinued interest in the study	3	2	
Wants to be treated	1	3	
Unspecified	0	1	
Median duration of follow-up before withdrawal (days)	100	133	0.32 †
20-week pregnancy			
Yes	0	0	
No	7	11	
No information ‡	2	1	
Recognized pregnancy (any duration)			
No information ‡	9	12	

* P-value for the generalized chi-square test.

† P-value for the Wilcoxon rank-sum test.

‡ Considered as lost to follow-up for this outcome.

Table 3. Description of Cointerventions in Women with Endometriosis by Study Group.

Cointerventions	Laparoscopic surgery group (N = 172)	Diagnostic laparoscopy group (N = 169)	P-value
No. of women (%)	16 (9.3)	16 (9.5)	0.96*
Types of cointervention			
IVF†	0	2	
Superovulation/IUI†	0	3	
IVF and IUI†	1	0	
Induction of ovulation	12	9	
Progestative agent	1	0	
Excision of cyst	0	1	
Contraception‡	2	1	
Median duration of follow-up at first cointervention (days)	178	182	0.51§

* P-value for the generalized chi-square test.

† IVF denotes in vitro fertilization; IUI denotes intrauterine insemination.

‡ Reasons for temporary contraception were: immunization against rubella, use of malaria prophylaxis, severe pelvic pain.

§ P-value for the Wilcoxon rank-sum test.

Table 4. Fecundability Rates and Cumulative Probabilities of Pregnancy in Women with Endometriosis According to Study Group.

Outcome	Laparoscopic		RR	95 percent CI*
	surgery group (N = 172)	Diagnostic laparoscopy group (N = 169)		
Pregnancies beyond 20 weeks (no.)	50	29		
Fecundability rate (per 100 pers.-months)	4.7	2.4	1.9	1.2 - 3.1
36-week cumulative probability (%)	30.7	17.7	1.7	1.2 - 2.6
Recognized pregnancies (no.)	63	37		
Fecundability rate (per 100 pers.-months)	6.1	3.2	1.9	1.3 - 2.9
36-week cumulative probability (%)	37.5	22.5	1.7	1.2 - 2.3

* RR corresponds to the ratio of the fecundability rates or to the ratio of the 36-week cumulative probabilities in the two groups (value in the laparoscopic surgery group divided by the corresponding value in the diagnostic laparoscopy group); 95 percent CI denotes the 95 percent confidence interval of the ratios.

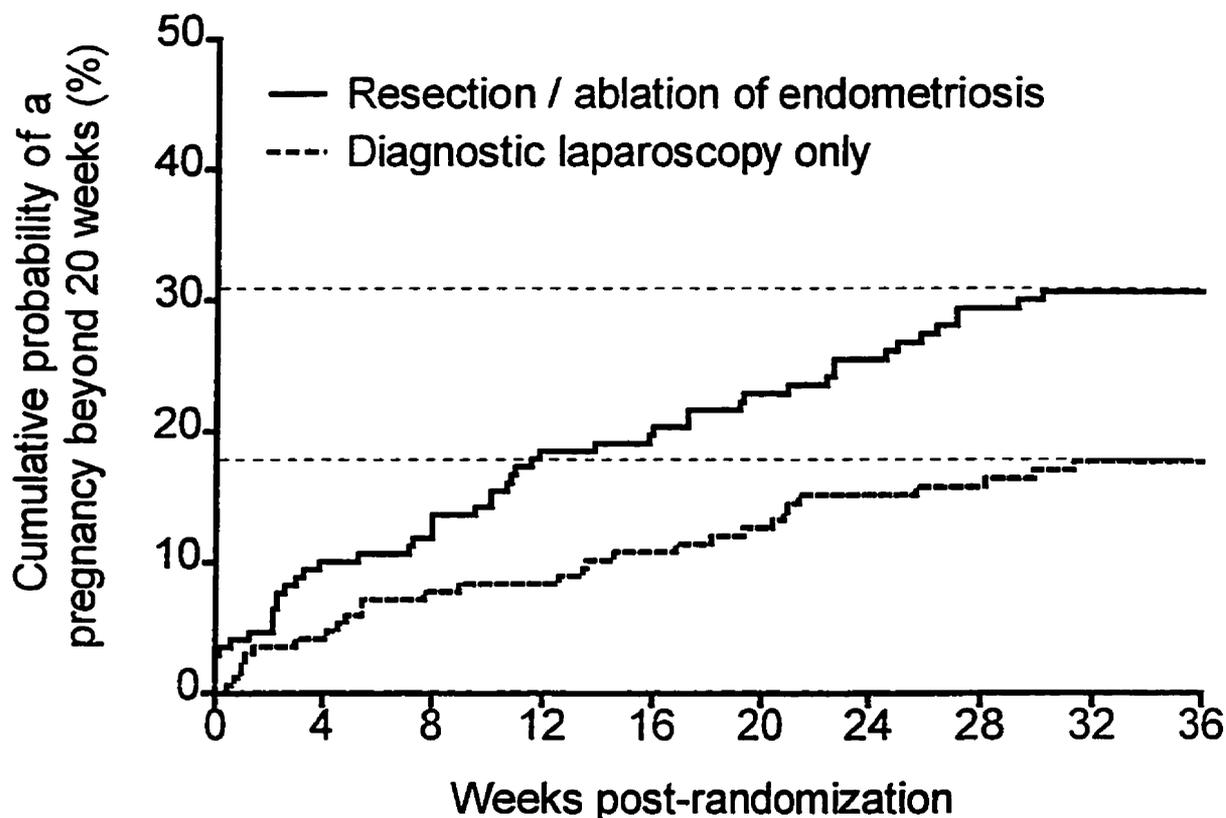


Figure 1. Cumulative Probability of a Pregnancy Beyond 20 weeks in the 36 Weeks After Laparoscopy in Women with Endometriosis According to Study Group.

(Six women assigned to the laparoscopic surgery group and one woman assigned to the diagnostic laparoscopy group became pregnant in the cycle during which the laparoscopy was done. In these women, the actual interval between the laparoscopy and the date of last menstrual period ranged from 0 to minus 14 days).

CHAPITRE III

**FECUNDITY OF INFERTILE WOMEN WITH MINIMAL OR MILD ENDOMETRIOSIS
AND WOMEN WITH UNEXPLAINED INFERTILITY**

**Sylvie Bérubé, Sylvie Marcoux, Mylaine Langevin, Rodolphe Maheux
and the Canadian Collaborative Group on Endometriosis**

Fécondité des femmes infertiles ayant de l'endométriose minime ou légère et des femmes ayant une infertilité inexplicée

RÉSUMÉ

Introduction: L'endométriose minime ou légère est fréquemment diagnostiquée chez les femmes infertiles, mais son rôle dans l'étiologie de l'infertilité n'est pas clairement établi. Cette étude prospective compare la fécondité des femmes présentant de l'endométriose minime ou légère à celle des femmes ayant une infertilité inexplicée.

Méthodes: Les participantes sont des femmes infertiles âgées entre 20 et 39 ans qui ont subi une laparoscopie diagnostique dans l'un des 23 centres participants au Canada. Les femmes présentant de l'endométriose minime ou légère ont été comparées aux femmes ayant une infertilité inexplicée. La durée du suivi était de 36 semaines suivant la laparoscopie, ou, pour les femmes qui devenaient enceintes, jusqu'à 20 semaines de grossesse. Les deux groupes ne devaient recevoir aucun traitement durant cette période.

Résultats: La probabilité de devenir enceinte au cours des 36 semaines suivant la laparoscopie, et que cette grossesse atteigne 20 semaines, est de 18,2 % chez les femmes ayant de l'endométriose minime ou légère (N = 168) et de 23,7 % chez les femmes ayant une infertilité inexplicée (N = 263) (test du log-rank, $p = 0,17$). La fécondabilité correspondante est respectivement de 2,52 et 3,48 pour 100 personnes-mois chez les femmes avec endométriose et chez celles dont l'infertilité est inexplicée. Les rapports de taux brut et ajusté sont respectivement de 0,72 (intervalle de confiance à 95%, 0,46-1,12) et 0,83 (intervalle de confiance à 95%, 0,53-1,31).

Conclusion: La fécondité des femmes présentant de l'endométriose minime ou légère est plus faible que celle des femmes ayant une infertilité inexplicée, mais cette différence n'est pas statistiquement significative.

ABSTRACT

Background: Minimal or mild endometriosis is frequently diagnosed in infertile women but whether this condition impairs fertility is uncertain. This prospective study assesses whether infertile women diagnosed with minimal/mild endometriosis have lower fecundity than women with unexplained infertility.

Methods: Participants were infertile women, aged between 20 and 39, scheduled for a diagnostic laparoscopy in 23 clinics across Canada. Infertile women diagnosed with minimal/mild endometriosis (N = 168) were compared to women with unexplained infertility (N = 263). Both groups were managed expectantly. Women were followed for 36 weeks after the laparoscopy or, for those who became pregnant, up to 20 weeks of pregnancy.

Results: The probability of becoming pregnant in the first 36 weeks post-laparoscopy, and for that pregnancy to reach 20 weeks, was 18.2 percent in infertile women with minimal/mild endometriosis and 23.7 percent in women without endometriosis (log-rank test, $p = 0.17$). The corresponding fecundability rates were 2.52 and 3.48 per 100 person-months in women with endometriosis or unexplained infertility, respectively. The crude and adjusted rate ratios were 0.72 and 0.83 (95 percent confidence interval 0.53-1.31), respectively.

Conclusion: The fecundity of infertile women with minimal/mild endometriosis is slightly lower than that of women with unexplained infertility, but the difference is not statistically significant.

Endometriosis is characterized by the presence of functional endometrial tissue outside the uterus. Moderate and severe stages of endometriosis may lead to anatomic distortion and thus interfere with fecundity. In contrast, whether milder forms of endometriosis impair fertility or even reduce fecundity in infertile women remains much debated¹⁻⁴.

Minimal or mild endometriosis is diagnosed 1.1⁵ to 2.6⁶ times more frequently in infertile women than in fertile women undergoing tubal sterilization. The prevalence of endometriosis in women presenting with primary infertility is 1.8 to 2.5 times that in infertile women who have ever been pregnant⁶⁻⁸. In women undergoing a tubal sterilization, the prevalence of endometriosis (classified as mild endometriosis in 79⁹ to 96 percent¹⁰ of the cases) decreases with increasing parity¹⁰ and with increasing time since last delivery⁹⁻¹¹. Although these cross-sectional observations suggest that mild forms of endometriosis may impair fertility, the relation may well not be causal. Adjustment for potential confounders was done in only one study¹⁰. Furthermore, the most plausible hypothesis for the etiology of endometriosis is that retrograde transtubal transportation of endometrial cells up to the peritoneal cavity occurs during menstruation⁴. These ectopic endometrial cells would implant and develop under the influence of immunologic and hormonal factors¹. According to the retrograde menstruation theory, increased exposure to menstrual debris should therefore increase the risk of developing endometriosis. Following this rationale, long amenorrhoeic periods associated with pregnancies could protect against endometriosis rather than infertility being a consequence of endometriosis.

A small number of studies have compared the fecundity of infertile women diagnosed with endometriosis to that of infertile women without endometriosis following a prospective design¹²⁻¹⁵. Most of these studies suggest that women with endometriosis have a lower fecundity than women with idiopathic infertility^{12,13,15}. Only one of these studies, however, took into account relevant prognostic factors such as age, type of infertility, duration of infertility, presence

of male factors or tubal defects¹⁵. That same study also excluded couples from the time they received any treatment for infertility. Previous reports were based on all stages of endometriosis and did not allow any conclusion to be drawn on minimal and mild endometriosis specifically. Although the paper by Collins et al.¹⁵ includes results on mild forms of endometriosis separately, only crude estimates are presented. These authors reported crude 36-month cumulative live birth probabilities of 20 percent and 33 percent in women diagnosed with minimal/mild endometriosis or with unexplained infertility, respectively. Thus, there is a paucity of prospective data on infertile women with minimal or mild endometriosis which leaves much uncertainty as to how the prognosis of these women compares to that of infertile women without endometriosis.

This study assesses whether infertile women diagnosed with minimal or mild endometriosis, in the 36 weeks following the diagnostic laparoscopy, are less likely to become pregnant and to carry their pregnancy beyond 20 weeks than infertile women who have no endometriosis and in whom infertility is unexplained.

SUBJECTS AND METHODS

Eligibility criteria and study groups

Participants were recruited between October 1, 1992 and April 15, 1996 from infertile women scheduled for a diagnostic laparoscopy in 23 hospitals in Canada. All women had to meet the following criteria: age between 20 and 39 years; infertility for at least 12 months; normal ovulatory cycles, defined as regular menstrual cycles (24-35 days) with a biphasic curve or serum progesterone levels equal to or greater than three ng/ml, or secretory changes at endometrial biopsy; bilateral tubal patency as documented by a hysterosalpingogram performed in the year before the laparoscopy or a tubal patency test during the laparoscopy; a semen test in the partner showing at least 20 million motile spermatozoa; no previous surgical treatment for endometriosis; no medical treatment for endometriosis in the last nine months; no ovulatory agents or intrauterine

insemination with the partner's sperm in the last month; no other medical or surgical treatment for infertility in the last three months; no previous oophorectomy or salpingectomy; no history of pelvic inflammatory disease; absence of severe pelvic pain precluding expectant management.

Women who satisfied the pre-laparoscopy eligibility criteria were invited to participate in two concurrent studies. One was a randomized trial of surgical laparoscopy in women diagnosed with minimal or mild endometriosis¹⁶ whereas the other, reported here, was a prospective observational study. The two protocols were approved by the Research Ethics Committee of each participating hospital. A separate consent form was used for each study. Socio-demographic, reproductive, menstrual and selected lifestyle characteristics were documented before the laparoscopy by means of a standardized face-to-face interview.

Laparoscopies were performed under general anaesthesia at any day of the menstrual cycle. Endometriosis was diagnosed and staged according to the revised classification of the American Fertility Society (R-AFS)¹⁷. In the latter classification, endometriotic implants are given a score according to their sites, diameter and depth. The adhesions are scored taking into account their site, density and degree of enclosure. A total (implants and adhesions) R-AFS score between 1-5 corresponds to minimal endometriosis whereas a score between 6-15 is defined as mild endometriosis. The diagnosis of endometriosis required the presence of some typical blueish or blackish endometriotic lesions. Women who only had atypical lesions (nonpigmented, red or vesicular lesions) or peritubal/periovarian adhesions were excluded from both studies. Women were also excluded if adhesions precluded adequate visualization of a tube or ovary and appropriate scoring of endometriosis without prior adhesiolysis. Eligible women diagnosed with minimal or mild endometriosis were randomized, during the laparoscopy, to either laparoscopic resection/ablation of endometriosis (surgical treatment) or diagnostic laparoscopy only (no surgery). The present study compares infertile women diagnosed with minimal or mild endometriosis and

randomized to “no surgery” to infertile women who did not have endometriosis at the laparoscopy (unexplained infertility).

Follow-up

All women were followed for 36 weeks or, for those who became pregnant during that interval, up to 20 weeks of pregnancy. In order to document all recognized pregnancies, women reported on diaries the date of their menstrual periods and of sexual intercourse. Every eight weeks, each participant received a call from the research nurse to document whether she was pregnant, schedule a pregnancy test whenever appropriate, record the date of the last menstrual period and check that she still wished to become pregnant. Throughout follow-up, women and their physicians were requested to avoid any medical or surgical treatment for infertility or endometriosis. Nevertheless, the type and date of all treatments received were documented at each follow-up call.

Endpoint

The primary outcome was defined as the occurrence, in the first 36 weeks after the laparoscopy, of a intrauterine pregnancy which was carried beyond 20 weeks. As a secondary outcome, all recognized pregnancies that occurred during the 36-week follow-up period, irrespective of duration, were considered in the analysis. All pregnant women had an ultrasound before 20 weeks. Gestational age was based on reported date of last menstrual period, or on ultrasound dating when the two methods yielded discordant estimations (absolute difference > 10 days). The vital status of the fetus was confirmed after 20 completed weeks of pregnancy either by fetal heart auscultation or ultrasound. Women were considered as non pregnant at the end of the 36-week follow-up (252 days after laparoscopy) if 1) the serum pregnancy test was negative or, when no test was obtained, if 2) less than 21 days had elapsed since last menstrual period or 3) at least 21 days had elapsed since last menstrual period but normal menstrual bleeding was documented in the next cycle.

Sample size

We assumed that eligible women with minimal or mild endometriosis and women with unexplained infertility would present in a ratio of 1.3 to 1. Consequently, by the time the 330 women with minimal or mild endometriosis (165 per group) needed in the randomized trial would be enrolled, approximately 250 women with unexplained infertility would be recruited. This number of enrollees would provide sufficient power ($1-\beta=0.80$) to detect a difference of 12 percent ($\alpha = 0.05$, 2-sided test) between untreated women with minimal or mild endometriosis and women with unexplained infertility, assuming that the 36-week cumulative probability of a pregnancy beyond 20 weeks would be 30 percent in the latter group.

Analysis

The date of entry into the cohorts corresponds to the date of the laparoscopy. For women who got pregnant, the person-days were cumulated up to the date of the last menstrual period before conception. Withdrawals were censored at the date of the last menstrual period before discontinuation. Other women were censored 36 completed weeks post-laparoscopy, except for 11 women recruited after December 31, 1995 who were censored on September 1, 1996.

Crude cumulative probabilities of pregnancies were obtained using the Kaplan-Meier life-table method¹⁸ and survival curves were compared with the log-rank test¹⁹. The monthly fecundability rate corresponded to the number of pregnancies per 100 person-months of follow-up²⁰. Cox proportional hazard regression analysis²¹ was used to adjust the fecundability rate ratios. To do so, the prognostic variables not evenly distributed between women with endometriosis and women with unexplained infertility were included simultaneously in a regression model. The variables that contributed to a change of at least 10% between the crude and the adjusted rate ratios were considered to confound the association and were kept in the final model. The statistical significance and the

precision of the rate ratios and cumulative incidence ratios were assessed by the 95 percent confidence intervals. Means, medians and percentages were compared using unpaired two-sided t-tests, Wilcoxon rank-sum tests and two-sided chi-square tests, respectively.

RESULTS

Study population

Of the 976 women who were approached and who met the pre-laparoscopy eligibility criteria, 72 percent agreed to participate in both studies. Women who declined participation in one of the two studies (8 percent) were similar to those who refused both (20 percent) with regard to age, duration and type of infertility. Median age (31 versus 30 years) and median duration of infertility (24.5 versus 24.0 months) did not differ whether women refused participation to at least one study or consented to both studies. However, primary infertility was more frequent in refusals (75.1 percent) than in women who consented to both studies (67.7 percent) ($p = 0.03$). A total of 604 women satisfied all eligibility criteria: 341 women diagnosed with minimal or mild endometriosis of which 169 women were randomized to a diagnostic laparoscopy only ("no surgery"), and 263 women who did not have endometriosis.

One woman with minimal/mild endometriosis randomized to "no surgery" was excluded from this analysis because her partner's total motile sperm count was lower than 20×10^6 . All remaining participants showed strict compliance to eligibility criteria. Tubal patency was documented during the laparoscopy in 98.8 percent of the participants and by hysterosalpingogram in other participants. Two-thirds of women with endometriosis had minimal disease (median R-AFS score = 4). Fifty-seven percent of women had superficial lesions only. Endometriotic implants were present on the tubes or the ovaries in 29 percent of women whereas in the remaining 71 percent lesions were confined to the peritoneum. Adhesions were reported in 18 percent of women with endometriosis.

The two study groups were similar with respect to age, education, smoking status at enrolment, average cycle length in the previous six months and average coital

frequency in last three months (table 1). As compared to infertile women without endometriosis, infertile women diagnosed with minimal or mild endometriosis were more likely to have a body mass index lower than 20 kg/m², to report an average caffeine intake of at least 300 mg per day in the month before enrolment, to never have been pregnant (primary infertility) and to have been infertile for more than two years. Other than endometriosis, gynecological disorders were rare and diagnosed with the same frequency in both groups. In women with minimal/mild endometriosis or with unexplained infertility, partial tubal occlusion (4.8 vs 4.6 percent, respectively) and uterine fibroids (6.6 vs 5.3 percent, respectively) were the two most frequent diagnoses. Laparoscopic surgical procedures (eg. dilatation/curettage) were reported in 4.2 percent of women with endometriosis and 4.9 percent of women with unexplained infertility ($p=0.89$). In women with unexplained infertility, the crude fecundability rate, as expected, decreased with age and was lower among heavy smokers, women with primary infertility, low body mass index or prolonged infertility (> 24 months of infertility)(table 1).

Withdrawals and Treatments for Infertility

As shown in table 2, 6.7 percent of women with minimal/mild endometriosis and 10.7 percent of women with unexplained infertility withdrew from the study ($p=0.15$). The median time interval between laparoscopy and withdrawal was slightly longer in women with endometriosis (134 versus 101 days) (Wilcoxon rank-sum test, $p=0.07$). Thirty-three of the 39 women who withdrew from the study agreed to be contacted 36 weeks after the laparoscopy and only two women had become pregnant and had carried their pregnancy beyond 20 weeks (table 2).

The proportion of women who were treated for infertility during the follow-up period was similar in the two groups (approximately 10 percent) (table 3). In-vitro fertilization, superovulation or intra-uterine insemination were reported in 3.0 percent of women with endometriosis as compared to 4.6 percent of women with

unexplained infertility. The median time interval from laparoscopy to first reported intervention was nearly two months longer in women with endometriosis than in women without endometriosis (Wilcoxon rank-sum test, $p=0.12$). Six women who carried their pregnancy beyond 20 weeks became pregnant after having received a treatment for infertility. Two women with endometriosis had received clomiphene citrate and one had superovulation in the cycle of conception whereas a fourth woman had a cyst excision in the preceding cycle. In the comparison group, one woman without endometriosis had intrauterine insemination in the cycle of conception while the other had taken clomiphene citrate four cycles before conception.

Fecundity

A pregnancy test to ascertain women's status at the end of the 36-week follow-up was obtained in 74 percent of women with minimal/mild endometriosis and 68 percent of women without endometriosis. The mean time interval between the last menstrual period and the pregnancy test was similar in both groups (36.4 days in women with endometriosis versus 38.8 days in other women, $p=0.19$).

Based on survival analysis, the probability of becoming pregnant in the first 36 weeks following the laparoscopy, and to carry on this pregnancy beyond 20 weeks was lower in women with endometriosis (18.2 percent) than in women with unexplained infertility (23.7 percent) (table 4). The log-rank test comparing the two survival curves (figure 1) was not statistically significant ($p=0.17$). The corresponding fecundability (20-week pregnancies) rates were 2.52 and 3.48 per 100 person-months in women with minimal/mild endometriosis and in women without endometriosis, respectively. Prognostic variables which were not evenly distributed between the two groups (body mass index, caffeine intake, type and duration of infertility) were included in a Cox proportional hazard regression model. Caffeine intake was not retained in the model, since when the three other variables were in the model, caffeine intake did not confound the association. This yielded

an adjusted rate ratio of 0.83 (95 percent confidence interval 0.53-1.31) which is near to the crude estimate (0.72).

As shown in table 4, similar results were obtained when all recognized pregnancies were considered in the analysis rather than pregnancies beyond 20 weeks only (log-rank test, $p=0.20$). The rate ratio, adjusted for body mass index, type and duration of infertility, was 0.86 (95 percent confidence interval 0.58-1.30). Finally, the risk of early fetal losses was similar in women diagnosed with endometriosis (8 out of 37 pregnancies, 21.6 percent) and in women with unexplained infertility (12 out of 70 pregnancies, 17.1 percent) ($p=0.57$).

DISCUSSION

Our results suggest that the fecundity of infertile women diagnosed with minimal or mild endometriosis is slightly lower than that of women with unexplained infertility. The difference, however, is not statistically significant.

A bias in the detection of the outcome is very unlikely. Women from both groups adhered to strict follow-up procedures. Furthermore, pregnancies beyond 20 weeks cannot be missed. Although clinically recognized pregnancies may not be as reliable, the mean interval between the last menstrual period and the reported date of a first positive pregnancy test was similar in the two groups which suggests that women's alertness to recognize the pregnancy did not differ between the two groups.

Extraneous factors related to fecundability are not likely, in our view, to affect substantially our results. First, the study population was restricted to infertile women in whom, following a standard investigation that included a laparoscopy, no obvious factor could explain infertility. Second, simultaneous adjustment for baseline potential confounders had little effect on the association. If anything, this tended to slightly reduce the difference in the fecundability rates between the two groups. Third, in contrast with previous studies¹³⁻¹⁴, the vast majority of women in this study were managed expectantly. None of the women diagnosed with

minimal or mild endometriosis had a resection/ablation of endometriotic implants or lysis of adhesions. During the follow-up, infertility treatments were used with the same frequency and were of similar types in the two groups. Whether these interventions enhanced fecundity is uncertain. However, the validity of our comparisons could be compromised if for any reasons treatments were more effective in one group than in the other. We repeated the analysis assuming that the six pregnancies beyond 20 weeks that occurred following a treatment for infertility were due to the intervention and that none of these women would have become pregnant in the absence of intervention. This exploratory analysis yielded an adjusted fecundability rate ratio of 0.75 (95 percent confidence interval 0.46-1.21) which is very similar to the adjusted rate ratio (0.83) obtained in the main analysis.

The withdrawals are not likely to bias the association. Besides the fact that few women withdrew, the proportion of withdrawals and the reasons given by women for leaving the study were similar in the two groups. Furthermore, we were able to further contact 85 percent of the 39 women who withdrew from the study and only two additional pregnancies beyond 20 weeks were documented. The inclusion of these 33 women in the analysis did not change the association (adjusted fecundability rate ratio of 0.82).

The potential impact on our findings of errors in the diagnosis of endometriosis needs to be addressed. All participating gynecologists were used to stage endometriosis according to the R-AFS classification. Nevertheless, misclassification of diagnosis is possible since kappa coefficients were reported to be of 0.45²² for intra-observer agreement and 0.28²² or 0.44²³ for inter-observer agreement. In an attempt to prevent misclassification, we excluded women who had no classical endometriotic lesions (black-puckered) and those who had red or white lesions²⁴ solely or adhesions solely. Histologic studies of such atypical lesions indicate that the proportion of confirmed endometriotic lesions tends to be lower in red (57 to 92 percent)²⁵⁻²⁷, yellow-brown (40 to 47 percent)^{25,26} or white

lesions (78 to 81 percent)²⁵⁻²⁶ and in adhesions (15 to 16 percent)²⁵⁻²⁶ than in so-called classical black-blue lesions (76 to 98 percent)^{26,28-30}. However, the possibility remains that microscopic endometriotic lesions were missed in controls. Data on women undergoing a laparoscopy for infertility, pelvic pain or tubal sterilization indicate that of women who have no macroscopic endometriosis at laparoscopy, six^{5,28} percent have microscopic lesions. Assuming that a relation exists between microscopic endometriosis and fecundity, such false negative diagnoses would introduce a non-differential error of classification and underestimate the measure of association.

Some observations support the external validity of our results. Women enrolled in this study represent the practice of 52 gynecologists in 23 fertility clinics. We observed a 36-week cumulative probability of pregnancy (irrespective of pregnancy duration) of 22.6 percent in women with minimal/mild endometriosis. Nowroozi et al.³¹ had reported a eight-month probability of conception of 18.5 percent in 123 untreated infertile women with mild endometriosis in whom other infertility factors were absent or corrected. Finally, 19 percent of the recognized pregnancies in this study ended with a fetal loss before 20 completed weeks of pregnancy, which is consistent with the reported risk (23 percent) of unsuccessful pregnancies (i.e. not leading to live births) in a recent cohort of infertile couples who were followed for up to seven years without treatment¹⁵.

In conclusion, the fecundability of infertile women diagnosed with minimal or mild endometriosis is slightly lower than that of women in whom infertility remains unexplained after a laparoscopy. The difference, however, is not statistically significant and the association may have been underestimated because of errors in the classification of the disease. As almost all women were managed expectantly, the fecundability rates in this study provide useful prognostic figures to women in whom minimal or mild endometriosis is the only known factor explaining infertility. Our results are consistent with the hypothesis that minimal/mild endometriosis interferes with fecundity. However, women with

unexplained infertility most certainly have factors, yet undetectable by current diagnostic means, impairing their fertility. There is no assurance that these factors are also present in the group of infertile women with endometriosis, and that they are totally independent of those specific to endometriosis. This limits our ability to generalize the strength of the association to all women who attempt to conceive. In other words, our results do not imply that minimal and mild endometriosis has only a small deleterious effect on fecundity. In fact, our recent findings of an increase in the likelihood of pregnancy following laparoscopic ablation/resection of endometriotic lesions in infertile women diagnosed with minimal/mild endometriosis¹⁶ give strong support to the hypothesis that minimal or mild endometriosis, at least in some women, is involved in the etiology of infertility.

Acknowledgments: The study was funded by the National Health Research and Development Program of Health Canada and the Medical Research Council of Canada. S. Marcoux holds a National Health Research Scholarship from Health Canada. We are much indebted to all nurses-coordinators for their invaluable contribution to patient recruitment and data collection.

APPENDIX

List of participating centers and gynecologists (number of patients recruited and research nurse coordinators are in parentheses): *Grace Maternity Hospital and Victoria General Hospital, Halifax:* G. Graves (16), W. Wrixon (14), J. O'Keane (7), J. Wenning (1) (G. Mackay); *Hôpital de Chicoutimi, Chicoutimi:* S. Gagnon (6), T. Mechas (7), P. Fisch (3), L. Bouchard (1), F. Simard (1) (G.Hamel); *Hôpital du Saint-Sacrement, Québec:* P. Blanchet (3), P. Laberge (2) (F.Champoux); *Pavillon Centre Hospitalier de l'Université Laval, CHUQ, Québec:* J.E. Rioux (R. Richard, L. Laganière); *Pavillon St-François D'Assise, CHUQ, Québec:* R. Maheux (23), J. Bergeron (21), M. Villeneuve (7) (M. Langevin, M. Lacroix); *Centre Hospitalier de la Région de l'Amiante, Thetford Mines:* S.R. Gagnon (2), G. Demers (1), G. Dorval (1) (J. Fleury); *Hôtel-Dieu, Arthabaska:* L. St-Pierre (10); *Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke, Sherbrooke:* Y. Ainmelk (11) (J.M. Quintin); *Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Montréal:* P. Miron (8), P. St-Michel (1), G. Faucher (2), L. Granger (1) (M.J. Caron, C. Bernier); *Hôpital Sacré-Coeur, Montréal:* J. Lorrain (13), R. Chemaly (2), R. Sabbah (1) (D. Perreault, L. Vincelli); *Hôpital St-Luc, Montréal:* F. Bissonnette (45), Y. Girard (25), J. Benoit (6), C. Duchesne (1) (M. Sergerie); *Royal Victoria Hospital, Montréal:* T. Falcone (19), R. Hemmings (1) (M. Gagnon, C. Foley); *Cité de la Santé, Laval:* P. Choquette (50), Y. Barry (1), F. Durocher (2), Y. Piché (1) (M. Collin); *Ottawa Civic Hospital, Ottawa:* G. Lefebvre (3), P. Claman (1); *Kingston General Hospital, Kingston:* R. L. Reid (10) (J. Reid, J. Smith); *Chedoke-McMaster Hospital, Hamilton:* J. Collins (2), S. Daya (1), E. Hughe (1) (J. Gunby); *London University Hospital, London:* A. Yuzpe (26), I. Tummon (9), V. Feyles (1) (D. Slota); *St-Joseph's Hospital, London:* G.A. Vilos (15) (E. Vilos); *Health Sciences Center, Winnipeg:* J. Kredentser (19) (E. Wall); *University of Alberta Hospital, Edmonton:* J.Z. Scott (7), A.P. Cheung (4) (L. Nordstrom); *Fraser-Burrard Hospital Society, Vancouver:* N. Racette (14) (D. White); *University Hospital-Shaughnessy Site, Vancouver:* M. Fluker (3) (D. White).

REFERENCES

1. Olive DL, Schwartz LB. Medical progress - Endometriosis. *New Eng J Med* 1993;328:1759-1769.
2. Vercellini P, Crosignani PG. Minimal and mild endometriosis - Is there anything new under the sun ? *J Reprod Med* 1993;38:49-52.
3. Davies JA. Endometriosis: a scientific and clinical challenge. Report of a RCOG Meeting: 9 July, 1993. *Br J Obstet Gynaecol* 1994;101:267-268.
4. Thomas EJ. Endometriosis, 1995 - Confusion or sense? *Int J Gynecol Obstet* 1995;48:149-155.
5. Balasch J, Creus M, Fabregues F, Carmona F, Ordi J, Martinez-Roman S 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.
6. Mahmood TA, Templeton A. Prevalence and genesis of endometriosis. *Hum Reprod* 1991;6:544-549.
7. Gruppo italiano per lo studio dell'endometriosi. Prevalence and anatomical distribution of endometriosis in women with selected gynaecological conditions: results from a multicentric Italian study. *Hum Reprod* 1994;9:1158-1162.
8. Mahmood TA, Templeton A. The relationship between endometriosis and semen analysis: a review of 490 consecutive laparoscopies. *Hum Reprod* 1989; 4:782-785.
9. Moen MH. Endometriosis in women at interval sterilization. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1987; 66:451-454.
10. Sangi-Haghpeykar H, Poindexter AN. Epidemiology of endometriosis among parous women. *Obstet Gynecol* 1995;85:983-992.
11. Moen MH. Is a long period without childbirth a risk factor for developing endometriosis ? *Hum Reprod* 1991;6:1404-1407.
12. Collins JA, Wrixon W, Janes LB, Wilson EH. Treatment-independent pregnancy among infertile couples. *New Eng J Med* 1983;309:1201-1206.

13. Collins JA, Garner JB, Wilson EH, Wrixon W, Casper RF. A proportional hazards analysis of the clinical characteristics of infertile couples. *Am J Obstet Gynecol* 1984;148:527-532.
14. Rantala ML. Causes and outcome of infertility in previously unexplained couples. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1988;67:429-432.
15. Collins JA, Burrows EA, William AR. The prognosis for live birth among untreated infertile couples. *Fertil Steril* 1995;64:22-28.
16. Marcoux S, Maheux R, Bérubé S and the Canadian Collaborative Group on Endometriosis. Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. *New Engl J Med* 1997;337:217-222.
17. American Fertility Society. Revised American Fertility Society classification of endometriosis: 1985. *Fertil Steril* 1985;43:351-352.
18. Kaplan E, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958;53:457-481.
19. Mantel N. Evaluation of survival data and two rank order statistics arising in its consideration. *Cancer Chemother Rep* 1966;50:163-170.
20. Cramer DW, Walker AM, Schiff I. Statistical methods in evaluating the outcome of infertility therapy. *Fertil Steril* 1979;32:80-86.
21. Cox DR. Regression models and lifetables. *J R Stat Soc* 1972;34:184-220.
22. Hornstein MD, Friedman AJ, Gleason RE et al. The reproducibility of the revised American Fertility Society classification of endometriosis. *Fertil Steril* 1993;59:1015-1021.
23. Rock JA, ZOLADEX Endometriosis Study Group. The revised American Fertility Society classification of endometriosis: reproducibility of scoring. *Fertil Steril* 1995;63:1108-1110.
24. Brosens I, Puttemans P, Deprest J. Appearances of endometriosis. *Baillière's Clin Obstet Gynaecol* 1993;7:741-757.
25. Jansen RPS, Russell P. Nonpigmented endometriosis: clinical, laparoscopic, and pathologic definition. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155:1154-1159.

26. Stripling MC, Martin DC, Poston WM. Does endometriosis have a typical appearance ? J Reprod Med 1988;33:879-884.
27. Moen MH, Halvorsen TB. Histologic confirmation of endometriosis in different peritoneal lesions. Acta Obstet Gynecol Scand 1992;71:337-342.
28. Nisolle M, Berlière M, Paindaveine B, Casanas-Roux F, Bourdon A, Donnez J. Histologic study of peritoneal endometriosis in infertile women. Fertil Steril 1990;53:984-988.
29. Vasquez G, Cornillie F, Brosens IA. Peritoneal endometriosis: scanning electron microscopy and histology of minimal pelvic endometriosis lesions. Fertil Steril 1984;42:696-703.
30. Murphy AA, Green WR, Bobbie D, dela Cruz ZC, Rock JA. Unsuspected endometriosis documented by scanning electron microscopy in visually normal peritoneum. Fertil Steril 1986;46:522-524.
31. Nowroozi K, Chase JS, Check J, Wu CH. The importance of laparoscopic coagulation of mild endometriosis in infertile women. Int J Fertil 1987;32:442-444.

Table 1. Comparison of Selected Factors between Study Groups*

Characteristic	Minimal/Mild Endometriosis (N = 168)	Unexplained Infertility (N = 263)	Fecundability rate in women with unexplained infertility (/100 pers.-months)
Age (years)(%)	29.9 (3.7)	29.8 (4.2)	
< 30	45.2	46.4	4.57
30-34	43.5	41.1	4.36
≥ 35	11.3	12.6	2.38
Body mass index (kg/m ²)(%)	23.0 (4.1)	24.1 (5.0)	
< 20.0	24.4	15.2	3.60
20.0-24.9	53.6	54.4	4.68
≥ 25.0	22.0	30.4	3.71
Education (yrs)(%)	14.2 (3.0)	14.3 (2.7)	
< 12	13.1	11.4	2.40
12-14	42.9	40.3	5.15
≥ 15	44.0	48.3	3.92
Caffeine intake (mg/day)(%)	300 (290)	252 (292)	
0-99	33.9	36.1	4.74
100-299	22.0	27.8	4.10
≥ 300	44.1	36.1	3.76
Smoking status (%)			
Non smokers	71.4	71.1	3.92
Smokers			
< 20 cig./day	16.1	18.3	5.83
≥ 20 cig./day	12.5	10.7	3.68
Type of infertility (%)			
Primary	74.4	65.8	3.78
Secondary	25.6	34.2	5.10
Duration of infertility (months)(%)	31.2 (16.3)	29.8 (17.2)	
12-24	41.7	50.2	5.20
25-36	35.1	30.4	3.10
> 36	23.2	19.4	3.51

Table 1. Continuation

Average cycle length (last 6 months) (days)(%)	28.6 (2.5)	28.8 (2.6)	
≤ 27	22.6	17.1	3.91
28-29	46.4	49.8	3.98
≥ 30	31.0	33.1	4.68
Motile sperm count (x10⁶)(%)	198 (196)	167 (139)	
20-99	41.3	37.0	3.55
100-199	22.8	33.2	4.64
≥ 200	35.9	29.8	4.47
Coital frequency (last 3 months) (no./month)(%)	9.5 (4.1)	9.3 (4.0)	
0-5	18.4	16.0	5.12
6-10	51.8	51.5	3.79
> 10	29.8	32.4	4.44

* Values followed by parentheses correspond to means (SD).

Table 2. Description of Withdrawals by Study Group.

Withdrawals	Minimal/Mild Endometriosis (N = 168)	Unexplained Infertility (N = 263)	p value
Number of withdrawals (%)	11 (6.7)	28 (10.7)	0.15*
Reason			
Discontinued interest in pregnancy / Separation / adoption	6	8	
Discontinued interest in the study	1	6	
Wants to be treated	3	11	
Lost to follow-up	1	3	
Median duration of follow-up (days)	134	101	0.07†
20-week pregnancy after withdrawal			
Yes	0	2	
No	10	21	
No information	1	5	

* p value for the generalized chi-square test

† p value for the Wilcoxon rank-sum test

Table 3. Description of Treatments for Infertility by Study Group.

Treatments	Minimal/Mild Endometriosis (N = 168)	Unexplained Infertility (N = 263)	p value
Number of participants (%)	15 (8.9)	26 (9.9)	0.74*
Type of treatment			
In-vitro fertilization	2	0	
Superovulation/ intrauterine / insemination	3	12	
Induction of ovulation	9	12	
Cystectomy/ myomectomy	1	2	
Median duration of follow-up at first reported treatment (days)	176.0	119.5	0.12†

* p value for the generalized chi-square test

† p value for the Wilcoxon rank-sum test

Table 4. Fecundability Rates and Cumulative Probabilities of Pregnancy according to Study Group^{*}.

Outcome	Minimal/Mild Endometriosis (n = 168)	Unexplained Infertility (n = 263)	Crude RR	95 percent CI
Pregnancies beyond 20 weeks (no.)	29	58		
Fecundability rate (per 100 pers.-months)	2.52	3.48	0.72	0.46 - 1.12
36-week cumulative probability (%)	18.15	23.66	0.77	0.52 - 1.15
All recognized pregnancies (no.)	37	70		
Fecundability rate (per 100 pers.-months)	3.21	4.20	0.76	0.51 - 1.13
36-week cumulative probability (%)	22.58	28.14	0.80	0.56 - 1.13

* RR corresponds to the ratio of the fecundability rates or to the ratio of the 36-week cumulative probabilities in the two groups (value in the women with minimal/mild endometriosis divided by the corresponding value in women with unexplained infertility); 95 percent CI denotes the 95 percent confidence interval of the ratios.

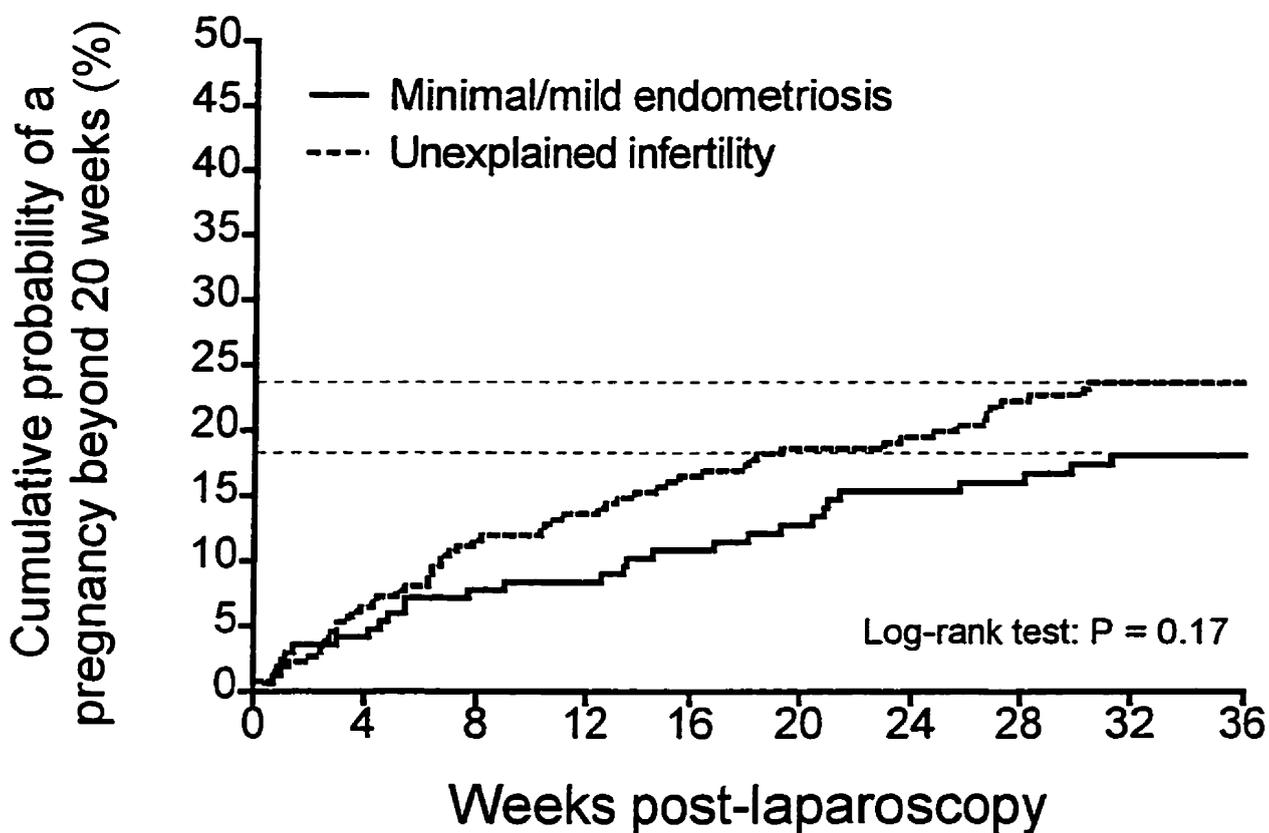


Figure 1. Cumulative probability of a pregnancy beyond 20 weeks in the 36 weeks following the diagnostic laparoscopy according to study group.

(One woman with minimal/mild endometriosis and two women without endometriosis became pregnant in the cycle where the laparoscopy was done. In these women, the actual interval between the laparoscopy and the date of last menstrual period ranged from minus 7 to minus 14).

CHAPITRE IV

**CHARACTERISTICS RELATED TO THE PREVALENCE
OF MINIMAL OR MILD ENDOMETRIOSIS IN INFERTILE WOMEN**

**Sylvie Bérubé, Sylvie Marcoux, Rodolphe Maheux
and the Canadian Collaborative Group on Endometriosis**

Facteurs associés à la prévalence de l'endométriose minime ou légère parmi les femmes infertiles

RÉSUMÉ

Objectif: L'objectif de cette étude transversale de type cas-témoin est d'identifier les facteurs qui sont associés à la prévalence de l'endométriose minime ou légère parmi les femmes infertiles.

Méthodes: Les participantes étaient des femmes infertiles âgées entre 20 et 39 ans ne présentant pas d'autre facteur relié au problème d'infertilité. Une entrevue avant la laparoscopie permettait de documenter les caractéristiques des participantes. Durant la laparoscopie, les femmes étaient classifiées d'après les critères de l'"American Fertility Society" (1985) comme cas (endométriose minime ou légère) (n = 341) ou témoins (infertilité inexplicée) (n = 263).

Résultats: Comparativement aux témoins, les cas étaient légèrement plus âgées, étaient moins nombreuses à avoir un indice de masse corporelle ≥ 25 (rapport de cotes (RC), 0,47; intervalle de confiance (IC) à 95%, 0,28-0,77) ou avoir déjà accouché (RC, 0,67; IC à 95%, 0,43-1,03). Proportionnellement plus de cas que de témoins ont rapporté un âge supérieur à 14 ans aux premières menstruations (RC, 1,67; IC à 95%, 1,04-2,68), des cycles menstruels courts (≤ 27 jours) (RC, 1,61; IC à 95%, 1,01-2,55) et une consommation élevée de caféine (≥ 300 mg par jour) (RC, 1,33; IC à 95%, 0,91-1,94). Les cas étaient semblables aux témoins quant à la scolarité, la durée de l'infertilité et au tabagisme.

Conclusion: L'âge, l'indice de masse corporelle, la parité, l'âge aux premières menstruations, la durée des cycles, la consommation d'alcool et de caféine sont associés à la présence de l'endométriose minime ou légère chez les femmes infertiles. Parmi les associations retrouvées, plusieurs sont compatibles avec les hypothèses étiologiques de l'endométriose.

ABSTRACT

The objective of this cross-sectional case-control study is to identify factors associated with the prevalence of minimal or mild endometriosis among infertile women. Participants were infertile women aged 20 to 39 years without any factors to explain their infertility. Before the laparoscopy, baseline characteristics were documented by means of a face-to-face interview. At laparoscopy, women were classified according to the revised classification of the American Fertility Society (1985) as cases (minimal or mild endometriosis) (n = 341) or as controls (unexplained infertility) (n = 263). Compared to controls, cases were less likely to be under 25 years of age, to have a body mass index ≥ 25 (OR = 0.47; 95%CI, 0.28-0.77) or to have ever given birth (OR = 0.67; 95%CI, 0.43 to 1.03). Proportionally more cases than controls reported a menarche after the age of 14 (OR = 1.67; 95% CI, 1.04 to 2.68), short (≤ 27 days) menstrual cycles (OR = 1.61; 95% CI, 1.01 to 2.55) and heavy (≥ 300 mg per day) caffeine intake (OR = 1.33; 95% CI, 0.91 to 1.94). Cases did not differ from controls for education, duration of infertility and smoking status. Several of these observations are consistent with the prevailing hypotheses regarding the etiology of endometriosis.

Endometriosis is frequently diagnosed in women investigated for infertility (20% to 68%)¹⁻² or chronic pelvic pain (15% to 71%)¹⁻². It is also found in as much as 43% of asymptomatic women who undergo a tubal sterilization³. Endometriosis has been estimated to affect 2.5% to 3.3% of women in reproductive age⁴.

The etiology of endometriosis is not clearly understood. Several observations support the retrograde menstruation theory. Transtubal transportation of endometrial cells up to the peritoneal cavity is known to occur during menstruation⁵. The anatomic distribution of the implants (on ovaries, posterior broad ligament, cul-de-sac, uterosacral ligament)⁶⁻⁹ is consistent with this theory as is the increased prevalence of endometriosis in women with obstructive uterine anomalies favoring the tubal reflux of menstrual debris¹⁰⁻¹³. Furthermore, endometriosis develops spontaneously in primates, animals which have menstrual cycles¹⁴. Under favorable circumstances, the endometrial cells implant and grow at these ectopic sites. Endometrial cells are viable outside the uterus¹⁵, can be implanted experimentally in baboons¹⁶ and their activity and morphology is similar to that of endometriotic cells in vivo or in vitro¹⁷⁻¹⁸. As not all women with retrograde menstruation develop endometriosis, a genetic immunologic predisposition is suspected to play a role in the development of endometriosis¹⁹. Finally, the maintenance and growth of endometriotic cells is hormone dependent, stimulated by estrogens and inhibited by progesterone⁵.

Several but not all epidemiologic observations support the abovementioned etiologic pathways. According to the retrograde menstruation hypothesis, the more a woman is exposed to menstruation, the higher her risk of developing endometriosis should be. Compared to controls, women diagnosed with

endometriosis have earlier^{1,20-22} or similar^{10,23-27} age at menarche, longer^{20-22,26} or equivalent^{23,28} duration of menstrual bleeding, shorter²⁰⁻²³, similar^{24,26} and even longer²⁸ cycle length. Parity, which is associated with long amenorrhoeic periods, often tends to be lower^{9,21,24-32} in women diagnosed with endometriosis than in controls but results are inconsistent^{10,23,33-34}. In accordance with the hormonal dependency of endometriotic implants, endometriosis is diagnosed almost exclusively in women of reproductive age. In some studies, the prevalence in reproductive years is unrelated to age^{1,10,23,31,33,35} whereas in others it is higher in women aged 30-39 years⁹ or more than 35^{28,34} than in younger women. Smoking, by reducing the levels of circulating estrogens³⁶, could reduce the risk of endometriosis. In two studies, cases smoked less than controls^{20,26} but such a protective association was not found in other studies^{22-24,28,37}. Plasma estradiol concentrations are raised by the consumption of moderate amounts of alcohol³⁸. Two studies showed an increased risk of endometriosis associated with moderate to heavy drinking^{22,35,37}. Obesity, despite its association with higher estrogen levels, was either not related to endometriosis^{20,28-29} or had a protective effect on endometriosis^{22,24}. However, below the age of 30, the risk of endometriosis was increased in women with a low waist-to-hip ratio. Such a peripheral body fat distribution³⁹ is suggestive of an elevated estrogens to androgens ratio.

Several of the previous studies compared symptomatic cases (eg. endometriosis associated with pelvic pain or infertility) to asymptomatic controls^{20-21,24-27,29-30,35,37,39} and therefore did not allow to disentangle the factors related to infertility or pelvic pain from those associated with endometriosis. Since in these studies asymptomatic controls did not undergo a laparoscopy, some controls might have

had endometriosis. Other reports were based on women undergoing tubal sterilization^{10,22,28,33-34} or reanastomosis³¹, on infertile women^{22-23,32} or other symptomatic women^{1,9}. In these populations, the comparisons of women with and without endometriosis are less prone to the abovementioned biases. We are aware of only two studies which compared infertile cases to infertile controls^{22,23}. Interestingly, in the first study²³, none of the factors previously related to endometriosis (with the exception of cycle length) were associated with the presence or the stage of endometriosis. This suggested that either the epidemiology of endometriosis differs in fertile and infertile women or that the factors documented in previous studies were related to infertility and not to endometriosis. However, in the second one²², low body mass index, early age at menarche, high number of days of menstrual flow, smoking or alcohol intake increased the risk of endometriosis, although none of the relationships reached statistical significance. Finally, with a few exceptions^{23,27,40}, previous studies made no distinction for the stage of endometriosis.

The objective of this study was to assess the relation of selected socio-demographic, gynecological and lifestyle characteristics to endometriosis. The study focused on minimal and mild endometriosis, the more prevalent stages of the disease, and was carried out in infertile cases and controls who had no known factor explaining their infertility.

SUBJECTS AND METHODS

Eligibility

This cross-sectional case-control study is based on baseline data collected on

women who agreed to participate in at least one of the two prospective studies of the Canadian Collaborative Group on Endometriosis⁴¹⁻⁴². The protocols were approved by the Research Ethics Committee of each participating hospital. Participants were recruited between October 1, 1992 and April 15, 1996 among infertile women scheduled for a diagnostic laparoscopy in 25 hospitals in Canada. All women had to meet the following pre-laparoscopic eligibility criteria: age between 20 and 39 years, infertility (at least 12 months with unprotected intercourse and unsuccessful attempts to become pregnant), normal ovulatory cycles (regular (24-35 days) menstrual cycles with either a biphasic basal temperature curve or serum progesterone levels of at least 3 ng/ml [9.6 nmol/liter], or secretory changes at endometrial biopsy), bilateral tubal patency as documented by a hysterosalpingogram performed in the year before the laparoscopy, partner's semen containing at least 20 million motile spermatozoa (volume x concentration x percent with normal motility), no previous surgical treatment for endometriosis, no medical treatment for endometriosis in the last nine months, no ovulatory drug therapy or intrauterine insemination with partner sperm in the last month, no other medical or surgical treatment for infertility in the last three months, no previous oophorectomy or salpingectomy, no history of pelvic inflammatory disease and absence of severe pelvic pain. Women who satisfied the pre-laparoscopic eligibility criteria and agreed to participate gave written consent before the laparoscopy.

Diagnostic laparoscopy

Diagnostic laparoscopies were performed at any day of the menstrual cycle. Women with adhesions precluding visualization of both tubes and ovaries were

excluded. Bilateral tubal patency needed to be confirmed during the laparoscopy if not previously documented by a recent hysterosalpingogram. Endometriosis was staged according to the revised classification of the American Fertility Society⁴³. Endometriotic implants on the peritoneum or ovaries were scored according to diameter and depth whereas adhesions were scored taking into account density and degree of enclosure. Total (implants and adhesions) R-AFS scores from 1-5, 6-15, 16-40 or 41-150 correspond to minimal (stage I), mild (stage II), moderate (stage III) and severe (stage IV) endometriosis, respectively. Cases are women diagnosed with minimal or mild endometriosis at the laparoscopy. We required for the diagnosis of endometriosis the presence of at least one typical blueish or black endometriotic lesions. Controls are women in whom no endometriosis was found at laparoscopy. Women who had only atypical (nonpigmented, red or vesicular) lesions or peritubal/periovarian adhesions were excluded from both groups.

Baseline characteristics

Socio-demographic, reproductive, menstrual and selected lifestyle characteristics were documented before the laparoscopy by means of a standardized face-to-face interview. Reported characteristics were age at laparoscopy, weight and height, education, ethnicity, obstetrical history, duration of infertility, menstrual characteristics (age at menarche, average duration of bleeding and average cycle length in past six months), and severity of pelvic symptoms in the last three months. Questions on smoking included current smoking status, daily number of cigarettes smoked by current smokers, age at smoking initiation, time since quitting if former smokers. A brief frequency questionnaire focused on the

measurement of caffeine (caffeinated soft drinks, coffee, tea, chocolate) and alcohol intake (beer, wine, spirituous liquors) in the month prior to the interview. The caffeine content of the various sources of caffeine was estimated as follows⁴⁴: 145, 145, and 99 mg per 8-ounce cup of filtered, percolated or instant coffee respectively, 168 mg per 6-ounce espresso, 49 mg per 6-ounce cup of tea, 44 mg per 12-ounce serving of soft drinks, and 56 mg per 50 g chocolate bar.

Analysis

The relation between independent variables and the presence of minimal or mild endometriosis was estimated by the odds ratio (OR) and the precision of the estimate was given by the 95% confidence interval (CI). The following approach was used for each independent variable. First, all baseline characteristics were included simultaneously into a multivariate unconditional logistic regression model (full model). When the adjusted regression coefficient for a given independent variable differed by less than 10% from the crude coefficient⁴⁵, the crude OR was presented. Otherwise, the OR was adjusted for the subset of variable(s) that yielded results similar to the full model. When appropriate, trends in the crude ORs were assessed using the Chi-square test for trend⁴⁶.

RESULTS

Agreement to participate was obtained in a similar proportion of eligible cases (74.1%) and controls (79.4%). Participation status was not associated with the woman's age (median, 31 years) or the duration of infertility (median, 24.0 months), neither in cases nor in controls. However, primary infertility was more

frequent in eligible women with and without endometriosis who declined participation (75% and 74%, respectively) than in eligible women with and without endometriosis who agreed to participate (68% and 69%, respectively).

The study includes 341 infertile women with minimal or mild endometriosis (cases) and 263 infertile women without endometriosis (controls). Ninety-six percent of the cases never had a prior diagnosis of endometriosis whereas one woman in the control group reported a history of endometriosis which was diagnosed four years previously. Minimal disease accounted for 64.2% of the cases. Fifty-five percent of the cases had superficial endometriotic lesions only, 25% had typical black-blueish lesions only, endometriotic implants were confined to the peritoneum in 65% of the cases, and adhesions were present in less than one case over five (16.7%). Partial tubal occlusion, uterine fibroids or cysts were reported in 5.6%, 7.3% and 3.8% of the women, respectively, and were not related to the presence of minimal or mild endometriosis.

Cases and controls were mainly of caucasian origin (95.5%). The proportion of women aged less than 25 years was half in cases than in controls (table 1). However, the strength of the association did not vary with age after 24 years of age. The mean (\pm SD) age of the cases (30.3 ± 3.5 years) differed little from that of controls (29.8 ± 4.2 years) ($p = 0.09$). Cases and controls did not differ with respect to education. The mean (\pm SD) body mass index was lower in cases (23.0 ± 3.9 kg/m²) than in controls (24.1 ± 5.0 kg/m²) ($p < 0.01$), and the odds ratio decreased as the body mass index increased (Chi-square test for trend = 9.54, $p = 0.002$).

The menstrual characteristics of the cases and controls are compared in table 2.

As compared to controls, cases reported more frequently a menarche at the age of 13 (OR = 1.59; 95% CI, 1.00 to 2.53) or older (OR = 1.67; 95% CI, 1.04 to 2.68) than at a younger age. As expected, cases were more likely to have short menstrual cycles (less than 28 days) than controls (OR = 1.61; 95% CI 1.01 to 2.55). However, there was no consistent trend in the odds ratios with the duration of menstrual bleeding.

Fourteen percent of the cases had ever given birth (Para > 0) as compared to 19.8% of the controls (table 3). This difference was explained by a higher proportion of nulligravid women (Gravida = 0) in cases than in controls, rather than by any differences in the proportions of women with previous abortions (Gravida > 0 and Para = 0) between cases and controls. Women with endometriosis had been infertile for a longer period (31.2 ± 16.3 months) than controls (29.8 ± 17.2 months) ($p = 0.29$). The proportion of women who had attempted to become pregnant for at least 24 months was higher in cases than in controls. However, there was no consistent trend in the ORs with increasing duration of infertility (Chi-square test for trend = 1.90, $p = 0.17$).

Cases were more likely to report high (≥ 300 mg) versus low (0-99mg) daily caffeine intake in the month before the laparoscopy than controls (OR = 1.33, 95% CI, 0.91-1.94) (table 4). Although the intake of three drinks or more of alcohol per month was associated with an increased prevalence of endometriosis, there was no consistent dose-response relationship. Cases did not differ from controls with respect to current smoking status, proportion of former smokers and mean age at the time of smoking adoption by current and former smokers (16 years in each

study group).

Finally, we restricted our analysis to women with endometriosis to explore whether the factors found to be related to minimal or mild endometriosis were associated with selected disease characteristics (table 5). None of the factors (age, body mass index, age at menarche, cycle length, parity, caffeine and alcohol intake) were related to either the stage of endometriosis (minimal or mild) or the appearance (typical/atypical) of endometriotic implants. However, when compared to women who had some deep peritoneal implants, women who had superficial implants only were more likely to be less than 30 years ($p=0.05$) and nulliparous ($p=0.03$) and less likely to have a low (< 20) body mass index ($p=0.01$). Simultaneous adjustment for these three factors confirmed that, in women with minimal or mild endometriosis, the presence of deep lesions was independently associated with age of 30 or older (adjusted OR 1.47; 95% CI, 0.93 to 2.27), parity (adjusted OR, 1.85; 95% CI, 0.98 to 3.57) and low body mass index (adjusted OR, 1.94; 95% CI, 1.13 to 3.25).

DISCUSSION

Our results indicate that the presence of minimal or mild endometriosis in infertile women is related to age, body mass index, age at menarche, cycle length, parity, alcohol and caffeine intake.

Several methodological aspects of the study support the validity of our findings. First, cases and controls were selected from infertile women who had an investigation for infertility, including a laparoscopy. This reduced the risk that the control group includes women with endometriosis and at the same time allowed

to disentangle the factors associated with endometriosis from those related to infertility. Second, women's characteristics were documented before the laparoscopy, when women and care providers were still unaware of the diagnosis. Thus the report of women's characteristics cannot be influenced by the disease status. Third, in contrast with the only two previous studies in infertile women²³, women in this study had no known factors explaining their infertility and had received no drug therapy in the previous months. This prevented these factors to be unbalanced between the two groups and to confound the associations.

The visual diagnosis of endometriosis is difficult, as indicated by kappa coefficients of 0.45 for intra-observer agreement⁴⁷ and kappas of 0.28⁴⁷ and 0.44⁴⁸ for inter-observer agreement. In an attempt to prevent diagnostic errors, we excluded from the cases women who had no typical black-blueish implants, since the proportion of histologically confirmed endometriotic lesions tends to be lower in adhesions (15 to 16 percent)⁴⁹⁻⁵⁰, red (57 to 92 percent)⁴⁹⁻⁵¹, yellow-brown (40 to 47 percent)⁴⁹⁻⁵⁰ and white lesions (78 to 81 percent)⁴⁹⁻⁵⁰ than in so-called typical black-blue lesions (76 to 98 percent)^{50,52-54}. Nevertheless, some women without endometriosis may have been mistakenly classified as cases. We also excluded women who had atypical implants only from the controls. However, since at least 6 % of women who have no visible endometriosis have microscopic endometriotic lesions^{3,52}, some women with endometriosis were possibly included as controls. Such diagnostic errors, if present in our data, would underestimate the relation between women's characteristics and endometriosis.

In contrast with the conclusion drawn from a previous study of infertile women²³, our results support the view that the epidemiology of endometriosis in infertile

women is not different from that of other clinical presentations of endometriosis. An odds ratio of about two relating age over 25 and endometriosis is consistent with the increasing prevalence of endometriosis with age reported in studies of fertile women^{28,34}. Except for age at menarche, the associations with parity, cycle length and, to a lesser extent, with duration of menstrual bleeding, support the retrograde menstruation theory. If our study had not been restricted to women with regular menstrual cycles (between 24 and 35 days), a stronger association with short menstrual cycles could have emerged.

In order to be consistent with the role of estrogens in the development of endometriosis, the risk of endometriosis should be lower in smokers, and higher in obese women and alcohol drinkers. Two previous reports showed a protective effect of smoking in women who began to smoke at a young age^{20,26}. Our results, in contrast, showed no association between endometriosis and smoking status or age at smoking adoption. We find difficult to explain the inverse relationship observed between minimal or mild endometriosis and body mass index. Recent data³⁹ suggest that body fat distribution, which is hormonally mediated, would constitute a better marker for the presence of endometriosis than obesity per se. As expected, women with minimal or mild endometriosis consumed more alcohol than controls, although the dose-response relationship was not linear. Some could argue that women with endometriosis are more prone to take alcohol to alleviate pelvic pain. In our view, this is unlikely because our study excluded women with severe pelvic pain precluding expectant management. Furthermore, although pelvic pain was reported by a higher proportion of cases than controls (46% vs 36%), the association with alcohol intake persisted after adjustment for pelvic pain

(data not shown). Finally, our results suggest a positive association, although not statistically significant, between caffeine intake and the prevalence of endometriosis. To our knowledge, this relation has not been examined previously. Its biological plausibility is not obvious at this time since moderate coffee intake has been shown to decrease estrogen (more specifically estradiol) levels, at least during pregnancy⁵⁵.

Previous reports have shown that 23%⁵⁶ to 47%⁵⁷ of the women have a progression from milder to more severe stages of endometriosis in the six months following the diagnosis, and 64%⁵⁸ within one year of diagnosis. In other women, endometriosis either remains unchanged, regresses or disappears. If the disease severity increases over time, this should translate into an association between stage of disease and age. However, as in previous studies^{23,40}, age did not differ in women with minimal versus mild endometriosis. It has also been suggested that the type and appearance of lesions change with disease progression: superficial lesions infiltrate more deeply the peritoneum², and red peritoneal lesions progress to typical (black-blueish) lesions^{49,59-60}. Our data support these hypotheses, as the presence of deep lesions and the absence of atypical lesions were related to older age in this study. The higher parity and the lower body mass index of women showing deep lesions as compared to women having superficial lesions only were unexpected.

In conclusion, several of the associations reported here are consistent with either the retrograde menstruation theory (eg. longer duration of menstrual bleeding, shorter cycle length, lower parity) or the hormonal dependency of the implants (eg. heavy alcohol intake).

APPENDIX

List of participating centers and gynecologists (number of patients recruited and research nurse coordinators are in parentheses): *Grace Maternity Hospital and Victoria General Hospital, Halifax*: G. Graves (26), W. Wrixon (17), J. O'Keane (11), J. Wenning (1) (G. Mackay); *Hôpital de Chicoutimi, Chicoutimi*: S. Gagnon (10), T. Mechas (8), P. Fisch (4), L. Bouchard (1), F. Simard (1) (G.Hamel); *Hôpital du Saint-Sacrement, Québec*: P. Blanchet (6), P. Laberge (3) (F.Champoux); *Pavillon Centre Hospitalier de l'Université Laval, CHUQ, Québec*: P. Dupont (1), J.E. Rioux (R. Richard, L. Laganière); *Pavillon St-François D'Assise, CHUQ, Québec*: R. Maheux (37), J. Bergeron (23), M. Villeneuve (12) (M. Langevin, M. Lacroix); *Centre Hospitalier de la Région de l'Amiante, Thetford Mines*: S.R. Gagnon (3), G. Demers (1), G. Dorval (1) (J. Fleury); *Hôtel-Dieu, Arthabaska*: L. St-Pierre (14); *Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke, Sherbrooke*: Y. Ainmelk (15) (J.M. Quintin); *Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Montréal*: P. Miron (10), P. St-Michel (3), G. Faucher (2), L. Granger (1) (M.J. Caron, C. Bernier); *Hôpital Sacré-Coeur, Montréal*: J. Lorrain (25), R. Chemaly (2), R. Sabbah (1) (D. Perreault, L. Vincelli); *Hôpital St-Luc, Montréal*: F. Bissonnette (62), Y. Girard (28), J. Benoit (7), C. Duchesne (1) (M. Sergerie); *Royal Victoria Hospital, Montréal*: T. Falcone (25), R. Hemmings (2), T. Tulandi (1), (M. Gagnon, C. Foley); *Cité de la Santé, Laval*: P. Choquette (75), Y. Barry (2), F. Durocher (2), Y. Piché (1), (M. Collin); *Ottawa Civic Hospital, Ottawa*: G. Lefebvre (4), P. Claman (1); *Kingston General Hospital, Kingston*: R. L. Reid (11) (J. Reid, J. Smith); *Toronto General Hospital, Toronto*: E. Greenblatt (2) (L. Gotlieb); *Chedoke-McMaster Hospital, Hamilton*: J. Collins (2), S. Daya (2), E. Hughe (1) (J. Gunby); *Orillia Soldier's Memorial*

Hospital, Orillia: R.U. Johnston (1) (D. Farlinger); *London University Hospital, London*: A. Yuzpe (32), I. Tummon (16), V. Feyles (1) (D. Slota); *St-Joseph's Hospital, London*: G.A. Vilos (26) (E. Vilos); *Health Sciences Center, Winnipeg*: J. Kredentser (24) (E. Wall); *University of Alberta Hospital, Edmonton*: J.Z. Scott (8), A.P. Cheung (5) (L. Nordstrom); *Fraser-Burrard Hospital Society, Vancouver*: N. Racette (19) (D. White); *University Hospital-Shaughnessy Site, Vancouver*: M. Fluker (4) (D. White).

REFERENCES

1. Mahmood TA, Templeton A. Prevalence and genesis of endometriosis. *Hum Reprod* 1991;6:544-549.
2. 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. *Fertil Steril* 1991; 55:759-765.
3. Balasch J, Creus M, Fabregues F, Carmona F, Ordi J, Martinez-Roman S, Vanrell JA. 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.
4. Houston DE, Noller KL, Melton J, Selwyn BJ, Hardy RJ. Incidence of pelvic endometriosis in Rochester, Minnesota, 1970-1979. *Am J Epidemiol* 1987; 125:959-969.
5. Olive DL, Schwartz LB. Medical progress - Endometriosis. *New Engl J Med* 1993;328:1759-1769.
6. Jenkins S, Olive DL, Haney AF. Endometriosis: pathogenetic implications of the anatomic distribution. *Obstet Gynecol* 1986;67:335-338.
7. Ishimaru T, Masuzaki H. Peritoneal endometriosis: endometrial tissue implantation as its primary etiologic mechanism. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:210-214.
8. Hoshiai H, Ishikawa M, Sawatari Y, Noda K, Fukaya T. Laparoscopic evaluation of the onset and progression of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:714-719.

9. Gruppo italiano per lo studio dell'endometriosi. Prevalence and anatomical distribution of endometriosis in women with selected gynaecological conditions: results from a multicentric Italian study. *Hum Reprod* 1994;9:1158-1162.
10. Moen MH. Endometriosis in women at interval sterilization. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1987; 66:451-454.
11. Olive DL, Henderson DY. Endometriosis and mullerian anomalies. *Obstet Gynecol* 1987;69:412-415.
12. Ugur M, Turan C, Mungan T, Kusçu E, Senöz S, Agis HT, Gökmen O. Endometriosis in association with mullerian anomalies. *Gynecol Obstet Invest* 1995;40:261-264.
13. Matorras R, Rodriguez F, Pijoan JI, Soto E, Pérez C, Ramon O, Rodriguez-Escudero F. Are there any clinical signs and symptoms that are related to endometriosis in infertile women? *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:620-623.
14. D'Hooghe TM, Bambra CS, Raeymaekers BM, Koninckx PR. Development of spontaneous endometriosis in baboon. *Obstet Gynecol* 1996;88:462-466.
15. van der Linden P, Dunselman G, de Goeij A, van der Linden E, Evers J, Ramaekers F. Epithelial cells in peritoneal fluid - Of endometrial origin? *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:566-570.
16. D'Hooghe TM, Bambra CS, Raeymaekers BM, DeJonge I, Lauweryns JM, Koninckx PR. Intrapelvic injection of menstrual endometrium causes endometriosis in baboons (*Papio cynocephalus* and *Papio anubis*). *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:125-134.

17. Matthews CJ, Redfern CFP, Hirts BH, Thomas EJ. Characterization of human purified epithelial and stromal cells from endometrium and endometriosis in tissue culture. *Fertil Steril* 1992;57:990-997.
18. Ryan IP, Schriock ED, Taylor RN. Isolation, characterization and comparison of human endometrial and endometriosis cells in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:642-649.
19. Gleicher N, Pratt D. Abnormal (auto)immunity and endometriosis. *Int J Gynecol Obstet* 1993;40(Suppl):S21-S27.
20. Cramer DW, Wilson E, Stillman RJ, Berger MJ, Belisle S, Schiff I, Albrecht B, Gibson M, Stadel BV, Schoenbaum SC. The relation of endometriosis to menstrual characteristics, smoking, and exercise. *JAMA* 1986; 255:1904-1908.
21. Meiling H, Lingya P, Baozhen W, Xuming B. A case-control epidemiologic study of endometriosis. *Chin Med Sci J* 1994;9:114-118.
22. Signorello LB, Harlow BL, Cramer DW, Spiegelman D, Hill JA. Epidemiologic determinants of endometriosis: a hospital-based case-control study. *Ann Epidemiol* 1997;7:267-274.
23. Matorras R, Rodriguez F, Pijoan JI, Ramon O, de Teran GG, Rodriguez-Escudero F. Epidemiology of endometriosis in infertile women. *Fertil Steril* 1995;63:34-38.
24. Parazzini F, La Vecchia C, Franceschi S, Negri E, Cecchetti G. Risk factors for endometroid, mucinous and serous benign ovarian cysts. *Int J Epidemiol* 1989; 18:108-112.

25. Candiani GB, Danesino V, Gastaldi A, Parazzini F, Ferraroni M. Reproductive and menstrual factors and risk of peritoneal and ovarian endometriosis. *Fertil Steril* 1991; 56:230-234.
26. Darrow SL, Vena JE, Batt RE, Zielezny MA, Michalek AM, Selman S. Menstrual cycle characteristics and the risk of endometriosis. *Epidemiology* 1993;4:135-142.
27. Parazzini F, Ferraroni M, Fedele L, Bocciolone L, Rubessa S, Riccardi A. Pelvic endometriosis: reproductive and menstrual risk factors at different stages in Lombardy, northern Italy. *J Epidemiol Community Health* 1995;49:61-64.
28. Sangi-Haghpeykar H, Poindexter AN. Epidemiology of endometriosis among parous women. *Obstet Gynecol* 1995;85:983-992.
29. Darrow SL, Selman S, Batt RE, Zielezny MA, Vena JE. Sexual activity, contraception, and reproductive factors in predicting endometriosis. *Am J Epidemiol* 1994;140:500-509.
30. Obermeyer CM, Armenian HK, Azoury R. Endometriosis in Lebanon. *Am J Epidemiol* 1986; 124:762-767.
31. Dodge ST, Pumphrey RS, Miyazawa K. Peritoneal endometriosis in women requesting reversal of sterilisation. *Fertil Steril* 1986;46:774-777.
32. Mahmood TA, Templeton A. The relationship between endometriosis and semen analysis: a review of 490 consecutive laparoscopies. *Hum Reprod* 1989; 4:782-785.
33. Kirshon B, Poindexter AN, Fast J. Endometriosis in multiparous women. *J Reprod Med* 1989; 34:215-217.

34. Moen MH. Is a long period without childbirth a risk factor for developing endometriosis? *Hum Reprod* 1991; 6:1404-1407.
35. Perper MM, Breitkopf LJ, Cody RP, Manowitz P. MAST scores, alcohol consumption, and gynecological symptoms in endometriosis patients. *Alcohol Clin Exp Res* 1993;17:272-278.
36. MacMahon B, Trichopoulos D, Cole P, Brown J. Cigarette smoking and urinary estrogens. *New Engl J Med* 1982;307:1062-1065.
37. Grodstein F, Goldman MB, Cramer DW. Infertility in women and moderate alcohol use. *Am J Public Health* 1994;84:1429-1432.
38. Mendelson JH, Lukas SE, Mello NK, Amass L, Ellingboe J, Skupny A. Acute alcohol effects on plasma estradiol levels in women. *Psychopharmacology* 1988;94:464-467.
39. McCann SE, Freudenheim JL, Darrow SL, Batt RE, Zielezny MA. Endometriosis and body fat distribution. *Obstet Gynecol* 1993;82:545-549.
40. Montanino G, Oliva MM, Gulemi L, Boninfante M, Cosmi EV. Menstrual patterns, pain symptoms, body mass index and smoking habits in women with endometriosis. *Clin Exp Obst Gyn* 1995;22:132-136.
41. Marcoux S, Maheux R, Bérubé S and the Canadian Collaborative Group on Endometriosis. Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. *New Engl J Med* 1997;337:217-222.
42. Bérubé S, Marcoux S, Langevin M, Maheux R and the Canadian Collaborative Group on Endometriosis. Fecundity of infertile women with minimal or mild endometriosis and women with unexplained infertility. Submitted for publication.

43. American Fertility Society. Revised American Fertility Society classification of endometriosis: 1985. *Fertil Steril* 1985;43:351-352.
44. Fortier I, Marcoux S, Beaulac-Baillargeon L. Relation of caffeine intake during pregnancy to intrauterine growth retardation and preterm birth. *Am J Epidemiol* 1993;137:931-940.
45. Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied logistic regression*. John Wiley & Sons, Toronto, 1989.
46. Mantel N. Chi-square tests with one degree of freedom; extensions of the Mantel-Haenszel procedure. *J Am Stat Assoc* 1963;58:690-700.
47. Hornstein MD, Friedman AJ, Gleason RE, Rein MS, Orav J, Hill JA, Haas ST, Barbieri RL. The reproducibility of the revised American Fertility Society classification of endometriosis. *Fertil Steril* 1993;59:1015-1021.
48. Rock JA, ZOLADEX Endometriosis Study Group. The revised American Fertility Society classification of endometriosis: reproducibility of scoring. *Fertil Steril* 1995;63:1108-1110.
49. Jansen RPS, Russell P. Nonpigmented endometriosis: clinical, laparoscopic, and pathologic definition. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155:1154-1159.
50. Stripling MC, Martin DC, Poston WM. Does endometriosis have a typical appearance ? *J Reprod Med* 1988;33:879-884.
51. Moen MH, Halvorsen TB. Histologic confirmation of endometriosis in different peritoneal lesions. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992;71:337-342.
52. Nisolle M, Berlière M, Paindaveine B, Casanas-Roux F, Bourdon A, Donnez J. Histologic study of peritoneal endometriosis in infertile women. *Fertil Steril* 1990;53:984-988.

53. Vasquez G, Cornillie F, Brosens IA. Peritoneal endometriosis: scanning electron microscopy and histology of minimal pelvic endometriosis lesions. *Fertil Steril* 1984;42:696-703.
54. Murphy AA, Green WR, Bobbie D, dela Cruz ZC, Rock JA. Unsuspected endometriosis documented by scanning electron microscopy in visually normal peritoneum. *Fertil Steril* 1986;46:522-524.
55. Petridou E, Katsouyanni K, Spanos E, Skalkidis Y, Panagiotopoulou K, Trichopoulos D. Pregnancy estrogens in relation to coffee and alcohol intake. *Ann Epidemiol* 1992;2:241-247.
56. Telimaa S, Puolakka J, Ronnberg L, Kauppilla A. A placebo controlled comparison of danazol and high dose medroxyprogesterone in the treatment of endometriosis. *Gynecol Endocrinol* 1987;1:13-23.
57. Thomas EJ, Cooke ID. The impact of gestrione upon the course of asymptomatic endometriosis. *Br Med J* 1987;294:272-274.
58. Mahmood TA, Templeton A. The impact of treatment on the natural history of endometriosis. *Hum Reprod* 1990;5:965-970.
59. Redwine DB. Age-related evolution in color appearance of endometriosis. *Fertil Steril* 1987;48:1062-1063.
60. Brosens IA. The endometriosis cycle and its derailments. *Hum Reprod* 1994;9:770-771.

Table 1. Relation Between Socio-demographic Characteristics and Minimal or Mild Endometriosis in Infertile Women

Characteristic	Cases (N = 341)		Controls (N = 263)		OR* (95% CI†)
	No.	(%)	No.	(%)	
Age (years)					
< 25	18	(5.3)	28	(10.6)	1.00‡
25-29	120	(35.2)	94	(35.7)	1.74 (0.90-3.36)
30-34	159	(46.6)	108	(41.1)	1.97 (1.02-3.78)
35-40	44	(12.9)	33	(12.5)	1.77 (0.83-3.77)
Education (years)					
≤ 12	113	(33.1)	82	(31.2)	1.00‡
13-14	72	(21.1)	54	(20.5)	0.87 (0.55-1.39)
15-16	81	(23.8)	71	(27.0)	0.72 (0.46-1.12)
> 16	75	(22.0)	56	(21.3)	0.82 (0.51-1.30)
Body mass index (kg/m²)					
< 20.0	74	(21.7)	40	(15.2)	1.00‡
20.0-24.9	198	(58.1)	143	(54.4)	0.75 (0.48-1.16)
≥ 25.0	69	(20.2)	80	(30.4)	0.47 (0.28-0.77)

* ORs for age are adjusted for age at menarche. ORs for education are adjusted for age. Other ORs are crude since adjustment for variables shown in tables 1 to 4 yielded adjusted ORs that were similar to the crude estimates.

† CI denotes the 95% confidence interval of the odds ratios

‡ Reference category

Table 2. Relation Between Menstrual Characteristics and Minimal or Mild Endometriosis in Infertile Women

Menstrual Characteristics	Cases (N = 341)	Controls (N = 263)	OR* (95% CI†)
	No. (%)	No. (%)	
Age at menarche (years)			
≤ 11	75 (22.0)	71 (27.0)	1.00‡
12	82 (24.0)	85 (32.3)	0.91 (0.59-1.42)
13	94 (27.6)	56 (21.3)	1.59 (1.00-2.53)
≥ 14	90 (26.4)	51 (19.4)	1.67 (1.04-2.68)
Duration of menstrual bleeding (last 6 months) (days)			
≤ 4	123 (36.1)	111 (42.2)	1.00‡
5	160 (46.9)	99 (37.6)	1.46 (1.02-2.09)
≥ 6	58 (17.0)	53 (20.2)	0.99 (0.63-1.55)
Cycle length (last 6 months)(days)			
≤ 27	83 (24.3)	45 (17.1)	1.61 (1.01-2.55)
28-29	158 (46.3)	131 (49.8)	1.05 (0.73-1.52)
≥ 30	100 (29.3)	87 (33.1)	1.00‡
Cycle length by duration of menstrual bleeding (last 6 months) (days)			
> 27 and < 5	88 (25.8)	92 (35.0)	1.00‡
> 27 and ≥ 5	170 (49.9)	126 (47.9)	1.41 (0.97-2.05)
≤ 27 and < 5	35 (10.3)	19 (7.2)	1.93 (1.03-3.62)
≤ 27 and ≥ 5	48 (14.1)	26 (9.9)	1.93 (1.10-3.38)

* Crude ORs are presented since adjustment for variables shown in tables 1 to 4 yielded adjusted ORs that were similar to the crude estimates.

† CI denotes the 95% confidence interval of the odds ratios

‡ Reference category

Table 3. Relation Between Obstetrical History, Duration of Infertility and Minimal or Mild Endometriosis in Infertile Women

Characteristic	Cases (N = 341)		Controls (N = 263)		OR* (95% CI†)
	No.	(%)	No.	(%)	
Obstetrical history					
Gravida = 0	240	(70.4)	173	(65.8)	1.00‡
Gravida > 0, Para = 0	53	(15.5)	38	(14.4)	1.01 (0.64-1.59)
Gravida > 0, Para > 0	48	(14.1)	52	(19.8)	0.67 (0.43-1.03)
Duration of infertility (months)					
12-18	64	(18.8)	53	(20.2)	1.00‡
19-24	83	(24.3)	79	(30.0)	0.87 (0.54-1.40)
25-36	117	(34.3)	80	(30.4)	1.21 (0.76-1.92)
> 36	77	(22.6)	51	(19.4)	1.25 (0.75-2.08)

* Crude ORs are presented since adjustment for variables shown in tables 1 to 4 yielded adjusted ORs that were similar to the crude estimates.

† CI denotes the 95% confidence interval of the odds ratios

‡ Reference category

Table 4. Relation Between Life Style and Minimal or Mild Endometriosis in Infertile Women

Characteristic	Cases (N = 341)		Controls (N = 263)		OR* (95% CI†)
	No.	(%)	No.	(%)	
Caffeine intake (mg/day)					
0-99	109	(32.0)	95	(36.1)	1.00‡
100-299	87	(25.5)	73	(27.8)	1.04 (0.69-1.57)
≥ 300	145	(42.5)	95	(36.1)	1.33 (0.91-1.94)
Alcohol intake (drinks/month)					
0	58	(17.0)	57	(21.7)	1.00‡
1-2	68	(19.9)	74	(28.1)	0.90 (0.55-1.48)
3-8	94	(27.6)	52	(19.8)	1.78 (1.08-2.92)
≥ 9	121	(35.5)	80	(30.4)	1.49 (0.94-2.36)
Smoking status					
Never smoked	167	(49.0)	127	(48.3)	1.00 (0.58-1.71)
Former smoker					
> 5 yrs without smoking	41	(12.0)	26	(9.9)	1.19 (0.60-2.39)
≤ 5 yrs without smoking	36	(10.6)	34	(12.9)	0.80 (0.41-1.58)
Current smoker					
< 20 cig./day	60	(17.6)	48	(18.3)	0.95 (0.51-1.76)
≥ 20 cig./day	37	(10.9)	28	(10.6)	1.00‡

* Crude ORs are presented since adjustment for variables shown in tables 1 to 4 yielded adjusted ORs that were similar to the crude estimates.

† CI denotes the 95% confidence interval of the odds ratios

‡ Reference category

Table 5. Selected Characteristics of Women with Minimal or Mild Endometriosis According to Stage of Disease, Depth and Morphologic Appearance of Endometriotic Lesions.

Characteristics	Stage		Presence of deep lesions		Presence of atypical lesions	
	Minimal (N = 219) %	Mild (N = 122) %	Yes (N = 155) %	No (N = 186) %	Yes (N = 255) %	No (N = 86) %
Age < 30 years	41.1	39.3	34.8	45.2*	43.1	32.6 [†]
Body mass index < 20.0kg/m ²	21.0	23.0	27.7	16.7*	22.0	20.9
Menarche ≥ 13 years	53.9	54.1	55.5	52.7	53.3	55.8
Cycle length ≤ 27 days	22.8	27.1	23.9	24.7	23.1	27.9
Nulliparity	88.1	82.0	81.3	89.8*	85.9	86.1
Caffeine ≥ 300 mg/day	40.2	46.7	42.6	42.5	42.4	43.0
Alcohol ≥ 3 drinks/month	65.8	58.2	64.5	61.8	62.4	65.1

* 0.01 ≤ p ≤ 0.05

† 0.06 ≤ p ≤ 0.10

CHAPITRE V

CONCLUSION GÉNÉRALE

Les résultats de notre analyse de type cas-témoins suggèrent que certaines caractéristiques des femmes infertiles sont associées à la présence d'endométriose minime ou légère. Ainsi, les femmes qui présentent de l'endométriose minime ou légère ont un indice de masse corporelle plus faible, une ménarche plus tardive, des cycles plus courts, une parité plus faible, et consomment plus de caféine et d'alcool que celles qui n'ont pas d'endométriose.

L'étude des facteurs susceptibles d'influencer le risque d'endométriose pose de nombreuses embûches. D'abord, le diagnostic de l'endométriose repose sur la visualisation des lésions au moment d'une laparoscopie ou d'une laparotomie. De plus, l'endométriose n'est pas toujours symptomatique. Enfin, le moment exact de l'apparition de la maladie est difficile à reconnaître. L'identification de la condition correspondra par conséquent au moment du diagnostic, dont on ne sait de combien de temps il succède au début de la maladie. Dans la présente étude, les cas sont des femmes infertiles désirant une grossesse, ayant consulté pour leur problème d'infertilité, et acceptant de subir une laparoscopie diagnostique. Le

choix de témoins qui partagent ces mêmes caractéristiques prévient le biais de sélection qu'aurait induit la comparaison de cas symptomatiques à des témoins asymptomatiques. Bien que les groupes comparés soient des femmes infertiles, une différence entre la fécondité des femmes ayant de l'endométriose minime ou légère et celle des femmes ayant une infertilité inexpliquée était susceptible d'entraîner un biais de confusion. Pour vérifier si un tel biais existait, nous avons ajusté chacune des associations pour tous les indicateurs de fécondité disponibles dans nos données (histoire obstétricale, durée de l'infertilité) de même que pour la fécondité telle que mesurée prospectivement durant les 36 semaines suivant la laparoscopie. Aucun de ces ajustements ne changeait les associations décrites. Notre devis prévient également le biais de classification de l'endométriose présent dans les études où les témoins n'ont pas subi de procédure diagnostique visant à exclure la présence d'endométriose. Enfin, un biais de rappel est improbable, les caractéristiques des cas et des témoins étant documentées avant le diagnostic. Nos résultats sont par conséquent généralisables à la population des femmes infertiles répondant aux autres critères d'admissibilité. Toutefois, comme dans toutes les études portant sur l'épidémiologie de l'endométriose, une limite de notre étude réside dans la définition des fenêtres d'exposition. Le fait que les expositions précèdent le développement de la maladie est impossible à déterminer avec certitude. Par conséquent, toute interprétation de nature causale des associations décrites demeure spéculative. De plus, même si certaines caractéristiques mesurées au moment du recrutement reflétaient assez fidèlement une exposition susceptible de précéder l'apparition de la maladie, l'influence de ces caractéristiques sur l'incidence de l'endométriose serait difficilement dissociable de celle qu'elles peuvent également avoir sur la durée de la maladie. Néanmoins, nos résultats suggèrent que les femmes infertiles qui ont de l'endométriose, et même s'il s'agit d'endométriose peu sévère, présentent un profil qui les différencie des femmes qui n'ont pas d'endométriose. Ces observations ne supportent pas l'hypothèse récemment émise à l'effet que l'épidémiologie de l'endométriose associée à l'infertilité serait très différente de celle de l'endométriose non associée

à l'infertilité. Enfin, la majorité des relations retrouvées dans cette population semblent appuyer certaines hypothèses étiologiques de l'endométriose.

Nous avons comparé prospectivement la fécondité des femmes infertiles ayant de l'endométriose minime ou légère à celle des femmes ayant une infertilité inexplicée. D'après nos résultats, la fécondité des femmes ayant de l'endométriose minime ou légère non-traitée est légèrement plus faible que celle des femmes ayant une infertilité inexplicée, une différence qui n'est toutefois pas significative au plan statistique.

Notre étude compte parmi les rares à avoir appliqué les mêmes critères de sélection, de classification et de suivi aux femmes ayant de l'endométriose minime ou légère et à celles du groupe de comparaison, soit celles dont l'infertilité est inexplicée. Elle présente également l'avantage d'observer un groupe de femmes chez qui le diagnostic d'endométriose est nouvellement posé mais qui ne sont pas traitées. Les traitements concomitants en cours de suivi étaient également limités dans les deux groupes. Enfin, notre étude est aussi la seule, à notre connaissance, à recourir à des analyses multivariées pour le contrôle des facteurs de confusion. Néanmoins, nous croyons que la différence entre la fécondité des deux groupes peut avoir été sous-estimée. En effet, nous ne pouvons exclure la possibilité d'une erreur de classification non-différentielle induite par la présence de lésions microscopiques chez les femmes n'ayant pas de lésions visibles (infertilité inexplicée).

L'efficacité de la chirurgie laparoscopique dans le traitement de l'endométriose minime ou légère chez les femmes infertiles a été évaluée dans le cadre de notre étude randomisée. Il s'agit de la première étude randomisée sur cette question. Nos résultats indiquent que le traitement chirurgical laparoscopique est efficace et sécuritaire. Ces résultats favoriseront une conduite éclairée tant pour les cliniciens que pour les femmes qui sont affectées par cette condition. Le traitement chirurgical laparoscopique présente l'avantage de pouvoir être pratiqué au cours de la même intervention que la laparoscopie diagnostique. Chez les femmes

infertiles qui présentent de l'endométriase minime ou légère, la probabilité de grossesse des femmes qui sont traitées chirurgicalement au moment de la laparoscopie est supérieure de 13% à celle des femmes non-traitées. C'est donc dire que la chirurgie devrait profiter à une femme ayant de l'endométriase minime ou légère sur huit, ce qui nous apparaît acceptable compte tenu que cette intervention comporte un très faible risque de complications. Nous croyons par conséquent que l'endométriase minime ou légère détectée au cours d'une laparoscopie diagnostique pour infertilité devrait être traitée chirurgicalement au même moment. Nous encourageons également tout effort visant à mieux cerner les caractéristiques de l'endométriase, se rapportant par exemple à la morphologie des lésions ou encore à certains paramètres du liquide péritonéal, les plus susceptibles d'influencer le pronostic de fécondité et de fournir des indices sur les femmes infertiles qui bénéficieraient davantage d'un traitement de l'endométriase.

Plusieurs aspects méthodologiques de cette étude contribuent grandement à la validité des résultats. Premièrement, les femmes admissibles ne présentaient pas d'autres conditions connues susceptibles d'expliquer leur problème d'infertilité. Elles avaient leurs deux trompes et leurs deux ovaires, leurs trompes étaient perméables, elles rapportaient des cycles ovulatoires normaux et, chez le conjoint, le décompte des spermatozoïdes mobiles était adéquat (20 millions ou plus). Deuxièmement, les critères standardisés de classification de l'"American Fertility Society" (1985) ont été rigoureusement appliqués à l'ensemble des participantes. Troisièmement, la randomisation était centralisée et l'assignation était faite durant la laparoscopie, une fois tous les critères d'admissibilité vérifiés. Cette dernière mesure a permis d'éviter qu'un nombre important d'exclusions ne surviennent après la randomisation. De plus, le recours aux traitements pour infertilité ou endométriase était limité durant le suivi, et tous les retraits prématurés du suivi régulier ont été documentés et considérés dans les analyses. Enfin, nous avons défini l'issue principale comme une grossesse d'au moins 20 semaines. Les procédures visant à identifier les grossesses ont été appliquées de la même façon dans les deux groupes et il est plus qu'improbable qu'une grossesse de 20

semaines ait échappé à notre vigilance. Un suivi au-delà de 20 semaines ne nous a pas paru justifié étant donné la faible fréquence des pertes fœtales après cette période et leur lien peu probable avec la chirurgie laparoscopique.

D'une manière générale, les résultats des deux études prospectives sont susceptibles d'améliorer notre compréhension de la relation entre l'endométriose minime ou légère et l'infertilité. L'efficacité du traitement chirurgical des lésions visibles d'endométriose constitue un argument indéniable à l'appui de la nature causale de la relation entre l'endométriose minime ou légère et la fécondité. Cependant, même chez les femmes traitées, la fécondabilité demeure beaucoup plus faible que dans une population de femmes normales. Cette observation suggère que les lésions visibles d'endométriose ne constituent pas les seuls facteurs impliqués dans le problème d'infertilité. Par exemple, des lésions microscopiques, qui échappent à la cautérisation, peuvent être en cause chez certaines patientes. Dans d'autres cas, les facteurs responsables de l'infertilité peuvent être des anomalies du système immunitaire, des niveaux élevés de prostaglandines ou de macrophages, ou d'autres anomalies du liquide péritonéal. Ces facteurs, bien que retrouvés chez les femmes souffrant d'endométriose, sont parfois aussi présents dans les cas d'infertilité inexplicée. Ces hypothèses, tout en expliquant l'efficacité imparfaite du traitement chirurgical laparoscopique, permettent de concilier les résultats de l'étude randomisée avec ceux de notre étude prospective d'observation. En effet, d'une part, elles appuient notre interprétation selon laquelle la relation entre l'endométriose minime ou légère et la fécondité a pu être sous-estimée dans l'étude d'observation, si par exemple des lésions microscopiques étaient présentes dans le groupe de comparaison. D'autre part, elles suggèrent qu'une proportion indéterminée de nos deux groupes de femmes infertiles, bien que différant pour la présence ou l'absence de lésions visibles d'endométriose, avaient probablement en commun d'autres facteurs contribuant à leur infertilité. L'association entre l'endométriose minime ou légère et la fécondité est possiblement plus marquée chez des femmes sans histoire connue d'infertilité que chez des femmes infertiles.

ANNEXE 1

CLASSIFICATION DE L'ENDOMÉTRIOSE
DE L'"AMERICAN FERTILITY SOCIETY" (1985)

Revised American Fertility Society Classification of Endometriosis: 1985

The American Fertility Society**

Birmingham, Alabama

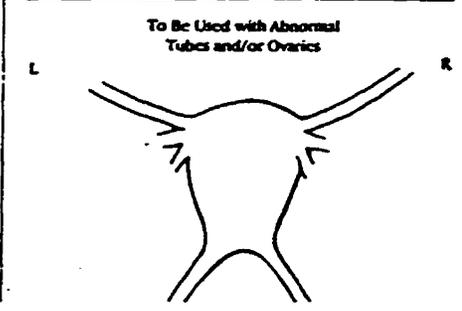
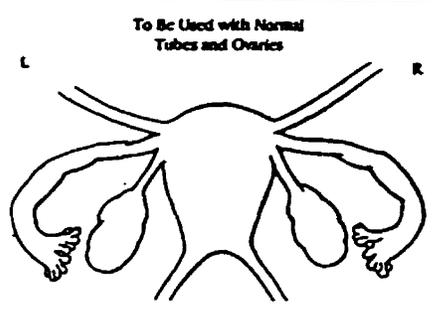
Patient's Name _____ Date _____
 Stage I (Minimal) - 1-5 Laparoscopy _____ Laparotomy _____ Photography _____
 Stage II (Mild) - 6-15 Recommended Treatment _____
 Stage III (Moderate) - 16-40
 Stage IV (Severe) - >40
 Total _____ Prognosis _____

PERITONEUM	ENDOMETRIOSIS	<1cm	1-5cm	>5cm	
	Superficial	1	2	4	
Deep	2	4	6		
OVARY	R Superficial	1	2	4	
	Deep	4	16	20	
	L Superficial	1	2	4	
	Deep	4	16	20	
POSTERIOR CULDESAC OBLITERATION		Partial 4	Complete 40		
OVARY	ADHESIONS	<1/3 Enclosure	1/3-2/3 Enclosure	>2/3 Enclosure	
	R Filmy	1	2	4	
	Dense	4	8	16	
	L Filmy	1	2	4	
	Dense	4	8	16	
	TUBE	R Filmy	1	2	4
		Dense	4*	8*	16
		L Filmy	1	2	4
Dense		4*	8*	16	

*If the fimbriated end of the fallopian tube is completely enclosed, change the point assignment to 16.

Additional Endometriosis: _____

Associated Pathology: _____

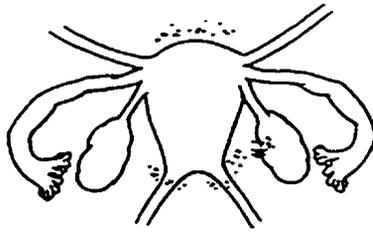


*Drafted by a committee composed of William C. Andrews, Veasy C. Buttram, Jr., S. Jan Behrman, Erskine Carmichael, Melvin R. Cohen, Paul Dmowski, R. Donald Eward, David S. Guzik, Howard W. Jones, Jr., Robert W. Kistner, John C. Weed, Charles B. Hammond, and Herbert H. Thomas and approved by the Board of Directors of The American Fertility Society on November 3, 1984.

**Padded reprint forms are available from The American Fertility Society, 2131 Magnolia Avenue, Suite 201, Birmingham, Alabama 35256.

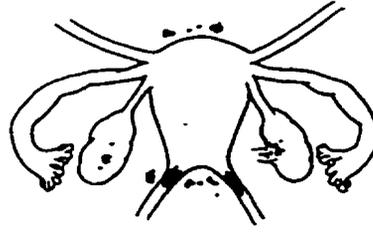
EXAMPLES & GUIDELINES

STAGE I (MINIMAL)



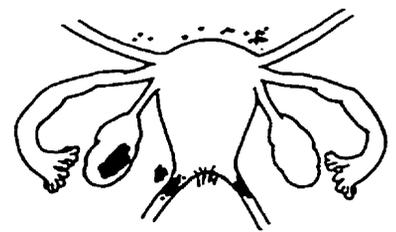
PERITONEUM		
Superficial Endo	- 1-3cm	- 2
R. OVARY		
Superficial Endo	- < 1cm	- 1
Filmy Adhesions	- < 1/3	- 1
TOTAL POINTS		<u>4</u>

STAGE II (MILD)



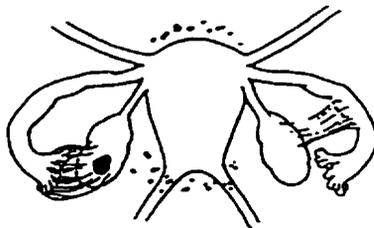
PERITONEUM		
Deep Endo	- > 3cm	- 6
R. OVARY		
Superficial Endo	- < 1cm	- 1
Filmy Adhesions	- < 1/3	- 1
L. OVARY		
Superficial Endo	- < 1cm	- 1
TOTAL POINTS		<u>9</u>

STAGE III (MODERATE)



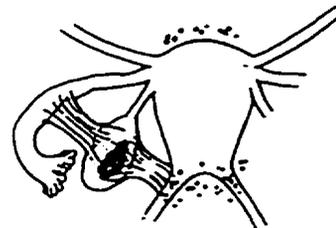
PERITONEUM		
Deep Endo	- > 3cm	- 6
CULDESAC		
Partial Obliteration		- 4
L. OVARY		
Deep Endo	- 1-3cm	- 16
TOTAL POINTS		<u>26</u>

STAGE III (MODERATE)



PERITONEUM		
Superficial Endo	- > 3cm	- 3
R. TUBE		
Filmy Adhesions	- < 1/3	- 1
R. OVARY		
Filmy Adhesions	- < 1/3	- 1
L. TUBE		
Dense Adhesions	- < 1/3	- 16*
L. OVARY		
Deep Endo	- < 1 cm	- 4
Dense Adhesions	- < 1/3	- 4
TOTAL POINTS		<u>29</u>

STAGE IV (SEVERE)



PERITONEUM		
Superficial Endo	- > 3cm	- 3
L. OVARY		
Deep Endo	- 1-3cm	- 32**
Dense Adhesions	- < 1/3	- 8**
L. TUBE		
Dense Adhesions	- < 1/3	- 8**
TOTAL POINTS		<u>51</u>

*Point assignment changed to 16
**Point assignment doubled

STAGE IV (SEVERE)



PERITONEUM		
Deep Endo	- > 3cm	- 6
CULDESAC		
Complete Obliteration		- 40
R. OVARY		
Deep Endo	- 1-3cm	- 16
Dense Adhesions	- < 1/3	- 4
L. TUBE		
Dense Adhesions	- > 2/3	- 16
L. OVARY		
Deep Endo	- 1-3cm	- 16
Dense Adhesions	- > 2/3	- 16
TOTAL POINTS		<u>114</u>

Determination of the stage or degree of endometrial involvement is based on a weighted point system. Distribution of points has been arbitrarily determined and may require further revision or refinement as knowledge of the disease increases.

To ensure complete evaluation, inspection of the pelvis in a clockwise or counterclockwise fashion is encouraged. Number, size and location of endometrial implants, plaques, endometriomas and/or adhesions are noted. For example, five separate 0.5cm superficial implants on the peritoneum (2.5 cm total) would be assigned 2 points. (The surface of the uterus should be considered peritoneum.) The severity of the endometriosis or adhesions should be assigned the highest score only for peritoneum, ovary, tube or culdesac. For example, a 4cm superficial and a 2cm deep implant of the peritoneum should be given a score of 6 (not 7). A 4cm

deep endometrioma of the ovary associated with more than 3cm of superficial disease should be scored 20 (not 24).

In those patients with only one adnexa, points applied to disease of the remaining tube and ovary should be multiplied by two. **Points assigned may be circled and totaled. Aggregation of points indicates stage of disease (minimal, mild, moderate, or severe).

The presence of endometriosis of the bowel, urinary tract, fallopian tube, vagina, cervix, skin etc., should be documented under "additional endometriosis." Other pathology such as tubal occlusion, leiomyomata, uterine anomaly, etc., should be documented under "associated pathology." All pathology should be depicted as specifically as possible on the sketch of pelvic organs, and means of observation (laparoscopy or laparotomy) should be noted.



ANNEXE 2

FORMULAIRES DE CONSENTEMENT

LAPAROSCOPIE CHIRURGICALE DANS L'ENDOMÉTRIOSE CHEZ DES FEMMES INFERTILES: ESSAI CLINIQUE RANDOMISÉ MULTICENTRE

Invitation

Vous êtes invitée à participer à une étude ayant pour but d'évaluer la chirurgie laparoscopique dans le traitement de l'endométriose associée à l'infertilité.

L'endométriose est une maladie qui se produit lorsque l'endomètre (la muqueuse à l'intérieur de l'utérus) croît hors de l'utérus. La présence d'implants d'endométriose dans le ventre peut être associée à de l'infertilité et/ou causer des douleurs principalement lors des menstruations. Pour diagnostiquer l'endométriose, on procède à une laparoscopie. Cet examen est fait sous anesthésie générale. Il consiste à visualiser la cavité pelvienne à l'aide d'un tube introduit par le nombril et muni de lentilles. Lors de la laparoscopie, il est possible de détruire les implants d'endométriose présents dans le ventre, soit avec un rayon laser, soit avec un cauter. Cette procédure s'appelle la laparoscopie chirurgicale. Dans cette étude, nous voulons évaluer si la laparoscopie chirurgicale améliore les chances de grossesse dans les neuf mois suivant l'intervention. Cette étude est importante car on ne sait toujours pas comment traiter l'endométriose ni si le fait de la traiter augmente les chances de grossesse chez les femmes infertiles.

Aperçu général de l'étude

Pour que cette étude soit valable, elle doit porter sur un **groupe homogène de femmes**. C'est pourquoi cette étude ne s'adresse qu'à des femmes de 20 à 39 ans, présentant un problème d'infertilité depuis 12 mois ou plus, chez qui on ne retrouve aucune cause d'infertilité ou chez qui les autres facteurs d'infertilité ont été corrigés sans succès. Seules les femmes qui répondent à ces critères et chez qui on retrouvera de l'endométriose minime ou légère au moment de la laparoscopie pourront participer à l'étude.

Deuxièmement, il faut comparer un groupe traité avec la laparoscopie chirurgicale à **un groupe non traité**. Ceci est particulièrement important dans une étude portant sur l'endométriose minime ou légère parce que plusieurs grossesses peuvent survenir sans traitement. S'il n'y avait pas de groupe de comparaison non traité, on pourrait faussement déduire que ces grossesses sont la conséquence du nouveau traitement.

Il faut en troisième lieu éviter que les résultats de l'étude soient biaisés par d'autres facteurs. Pour ce faire, c'est le **hasard** qui déterminera les femmes qui auront une chirurgie au moment de la laparoscopie et celles qui n'en auront pas.

Qu'est-ce que cette étude implique pour vous ?

Si vous acceptez de participer à l'étude, vous devrez signer la formule de consentement ci-jointe avant la laparoscopie.

Au moment de la laparoscopie, si votre gynécologue retrouve de l'endométriose minime ou légère, le hasard seul déterminera si les implants d'endométriose seront détruits ou non. On ne sait pas si ces implants causent l'infertilité, ni si le fait de les détruire améliore les chances de grossesse. Si vous ne présentez pas d'endométriose, ou si vous avez un stade plus avancé d'endométriose qui pourrait causer votre infertilité, votre participation à l'étude sera immédiatement annulée. Votre médecin discutera alors avec vous du meilleur traitement disponible dans ces circonstances.

Avant la laparoscopie, vous devrez répondre à un court questionnaire administré par une infirmière. L'entrevue portera sur votre histoire d'infertilité et sur certaines de vos habitudes de vie. Des informations seront également prises dans votre dossier médical. Toutes ces informations seront traitées de façon confidentielle et serviront seulement à des fins d'analyse statistique.

Durant les neuf mois qui suivront la laparoscopie, vous indiquerez sur un calendrier les jours de vos menstruations et les jours où vous avez des relations sexuelles. Une infirmière vous contactera par téléphone à tous les deux mois et vous serez revue à la clinique neuf mois après votre laparoscopie. Lors de ces contacts, nous vérifierons si vous êtes devenue enceinte. Si, dans l'intervalle entre deux appels téléphoniques, vous pensez être devenue enceinte, vous devrez contacter immédiatement l'infirmière responsable de l'étude ou votre gynécologue. Votre participation à l'étude se terminera neuf mois après la laparoscopie, si vous n'êtes pas enceinte à ce moment. Aucun traitement ne vous sera offert durant les neuf mois suivant la laparoscopie. Si vous devenez enceinte dans les neuf mois suivant la laparoscopie, vous aurez une échographie obstétricale et vous reverrez votre gynécologue ou l'infirmière à 20 semaines de grossesse pour vérifier que votre grossesse se déroule normalement.

Y a-t-il des risques ou inconvénients à participer à cette étude ?

Que vous participiez ou non à cette étude, l'une ou l'autre des deux approches proposées, soit le traitement laparoscopique de l'endométriose ou l'observation, pourraient tout aussi bien être retenue pour vous. En effet, le fait de ne pas détruire l'endométriose lors de la laparoscopie est une conduite acceptable, puisqu'on ne sait toujours pas si l'endométriose minime ou légère affecte la fertilité.

Lorsque les implants d'endométriose sont détruits durant la laparoscopie, il peut se produire un traumatisme à la vessie, aux intestins, à un vaisseau sanguin ou à un organe pelvien. Ces complications sont rares et peuvent survenir même lors d'une laparoscopie diagnostique.

Le danazol ou les agonistes de la LHRH sont quelquefois recommandés chez des patientes porteuses d'endométriose. L'efficacité de ces médicaments pour améliorer les chances de grossesse n'a pas été démontrée. Vous ne pourrez pas prendre ces médicaments pendant la durée de l'étude. Si votre médecin le juge à propos, ils pourront vous être prescrits à la fin de l'étude.

Y a-t-il des avantages à participer à cette étude ?

L'efficacité de la laparoscopie chirurgicale n'a pas été scientifiquement démontrée. Toutefois, si vous avez une laparoscopie chirurgicale, il est possible que cela augmente vos chances de grossesse.

Votre participation à cette étude permettra de rendre plus objectif et plus rationnel le traitement de l'endométriose. Les résultats de l'étude seront grandement utiles pour les femmes affectées par cette maladie, soit en leur évitant cette forme de traitement s'il est inutile, soit au contraire, en permettant son intégration rapide aux soins usuels s'il s'avère efficace.

Si vous désirez avoir des informations additionnelles, vous êtes invitée à contacter le gynécologue responsable de l'étude, le Dr _____, au numéro de téléphone _____. Il se fera un plaisir de répondre à vos questions.

LAPAROSCOPIE CHIRURGICALE DANS L'ENDOMÉTRIOSE

CHEZ DES FEMMES INFERTILES:

ESSAI CLINIQUE RANDOMISÉ MULTICENTRE

CONSENTEMENT

J'ai pris connaissance de la lettre d'invitation à participer à l'étude intitulée "Laparoscopie chirurgicale dans l'endométriose chez les femmes infertiles: essai clinique randomisé multicentre".

J'ai été informée par le Dr _____ des risques et des avantages possibles liés à ma participation à cette étude, et j'accepte d'y participer.

J'accepte que, si l'on retrouve de l'endométriose minime ou légère lors de ma laparoscopie, l'on décide par tirage au sort si ces implants seront détruits ou ne le seront pas. J'accepte d'être suivie et de ne pas recevoir de nouveau traitement pendant les neuf mois subséquents.

J'autorise mon médecin à transmettre certaines informations contenues dans mon dossier médical. Je comprends que ces informations seront identifiées par un numéro et traitées de façon confidentielle. Elles ne serviront qu'à des fins d'analyse statistique.

Je comprends que ma participation est volontaire et que je peux refuser de participer à l'étude ou m'en retirer en tout temps sans que cela n'affecte la relation que j'ai avec mon médecin ou avec l'hôpital.

Date

Signature

Date

Témoin

Date

Médecin

ÉTUDE DE LA RELATION ENTRE L'ENDOMÉTRIOSE MINIME ET LÉGÈRE ET LA FÉCONDITÉ CHEZ LES FEMMES INFERTILES

Invitation

Vous êtes invitée à participer à une vaste étude qui vise à évaluer la relation entre l'endométriose et la fécondité. L'endométriose est une maladie qui se produit lorsque l'endomètre (la muqueuse qui tapisse l'intérieur de l'utérus) se développe dans le ventre, à l'extérieur de l'utérus. Environ 30 à 40% des femmes qui, comme vous, sont suivies par leur médecin pour un problème d'infertilité ont de l'endométriose, à des degrés plus ou moins sévères. Toutefois, les connaissances actuelles ne permettent pas de savoir si le fait d'avoir de l'endométriose minime ou légère, c'est-à-dire à des degrés peu avancés, diminue vraiment les chances de devenir enceinte. Par conséquent, on ne sait pas s'il est utile de traiter les femmes chez qui on retrouve de l'endométriose minime ou légère.

Jusqu'ici, les résultats de votre investigation d'infertilité n'ont pas permis d'expliquer la cause de votre problème d'infertilité. Vous subirez bientôt une laparoscopie. Cet examen va permettre de visualiser l'intérieur de votre abdomen à l'aide d'un tube introduit par le nombril et muni de lentilles. **Si la laparoscopie démontre que vous n'avez pas d'endométriose, vous pourrez alors participer à la présente étude.**

Aperçu général de l'étude

L'étude est présentement en cours dans plus de 10 cliniques de fertilité à travers tout le Canada. Elle consiste à étudier deux groupes de femmes: 1) des femmes chez qui on n'a pas trouvé d'endométriose à la laparoscopie; 2) d'autres chez qui on a retrouvé de l'endométriose minime ou légère mais qui ont accepté de n'être pas traitées. Le nombre de grossesses qui surviendront durant une période de neuf mois après l'entrée dans l'étude sera comparé entre les deux groupes.

Qu'est-ce que cette étude implique pour vous ?

Une infirmière de recherche vous demandera de répondre à un questionnaire d'environ 15 à 20 minutes. Les renseignements demandés porteront sur votre histoire d'infertilité et sur certaines de vos habitudes de vie. L'infirmière de recherche consultera également votre dossier médical pour y recueillir les résultats de vos examens pour infertilité.

Durant les neuf mois qui vont suivre la laparoscopie, nous vous demanderons d'indiquer sur un calendrier les jours de vos menstruations et de vos relations sexuelles. Vous devrez nous faire parvenir ce calendrier tous les deux mois par la poste. L'infirmière vous contactera par téléphone à tous les deux mois. Vous serez également revue à la clinique neuf mois après la laparoscopie. Lors de ces contacts, nous vérifierons si vous êtes devenue enceinte. Si, dans l'intervalle entre deux appels téléphoniques, vous pensez être devenue enceinte, vous devrez contacter immédiatement l'infirmière responsable de l'étude ou votre gynécologue pour avoir un test de grossesse. Comme les participantes à cette étude n'ont aucune cause connue pouvant expliquer leur problème d'infertilité, nous ne vous offrirons pas de traitement spécifique pour votre infertilité durant la période de l'étude. Votre participation à l'étude se terminera neuf mois après la laparoscopie si vous n'êtes pas enceinte à ce moment. Si vous devenez enceinte en cours d'étude, vous subirez une échographie vers la 20^{ième} semaine de grossesse et serez revue par votre médecin pour vérifier si votre grossesse se déroule normalement.

Tous les renseignements recueillis dans le cadre de cette étude seront traités de façon confidentielle et serviront uniquement à des fins d'analyse statistique.

Vous êtes entièrement libre de participer ou non à cette étude. Vous avez aussi le droit de vous retirer de l'étude en tout temps. Votre refus de participer n'affectera pas la relation que vous avez avec votre médecin et avec l'hôpital.

Si vous acceptez de participer à l'étude, vous devrez signer la formule de consentement ci-jointe.

Y a-t-il des avantages ou des risques à participer à cette étude?

En participant à cette étude, vous contribuerez grandement à faire avancer les connaissances sur l'endométriose et l'infertilité. Vous aiderez à déterminer si les femmes infertiles doivent être traitées lorsqu'elles ont de l'endométriose minime et légère. Nous sommes conscients que vous ne retirerez possiblement pas de bénéfice personnel en participant à cette étude.

Seules les femmes chez qui aucune cause connue d'infertilité n'a été identifiée peuvent participer à cette étude. Il y a très peu de chance que des médicaments soient utiles dans ces situations. Par conséquent, nous pensons que le fait de ne pas recevoir de traitement d'infertilité durant la période de l'étude est acceptable et que cela ne devrait pas modifier vos chances de devenir enceinte.

Si vous désirez avoir des informations additionnelles sur cette étude, vous êtes invitée à contacter le Dr _____, responsable de l'étude dans cet hôpital, au numéro de téléphone _____. Nous nous ferons un plaisir de répondre à vos questions.

**ÉTUDE DE LA RELATION ENTRE L'ENDOMÉTRIOSE MINIME ET LÉGÈRE
ET LA FÉCONDITÉ CHEZ LES FEMMES INFERTILES**

CONSENTEMENT

J'ai pris connaissance de la lettre d'invitation à participer à l'étude intitulée "La relation entre l'endométrieose minime et légère et la fécondité". Je comprends que si le médecin ne trouve pas d'endométrieose au moment de ma laparoscopie, je peux participer à l'étude.

J'ai été informée par le Dr _____ des risques et des avantages possibles liés à ma participation à cette étude et j'ai eu toutes les informations que je souhaitais recevoir.

En participant à cette étude, j'accepte de répondre à un questionnaire, de remplir un calendrier mensuel, de recevoir un appel téléphonique de l'infirmière aux deux mois, de subir un test de grossesse dans neuf mois ou d'avoir une échographie vers 20 semaines de grossesse si je deviens enceinte. J'accepte de ne recevoir aucun traitement d'infertilité pendant les neuf mois suivant la laparoscopie.

J'autorise mon médecin à transmettre certaines informations contenues dans mon dossier médical. Je comprends que toutes les informations me concernant seront identifiées par un numéro et traitées de façon confidentielle. Elles ne serviront qu'à des fins d'analyse statistique.

Je comprends que ma participation est volontaire et que je peux refuser de participer à l'étude ou m'en retirer en tout temps sans que cela n'affecte la relation que j'ai avec mon médecin ou avec l'hôpital.

Je consens donc à participer à cette étude.

Signature

Date

Témoïn

Date

Médecin

Date

ANNEXE 3

QUESTIONNAIRES

QUESTIONNAIRE 1 : ADMISSIBILITÉ PRÉ-LAPAROSCOPIE

ÉVALUER L'ADMISSIBILITÉ PRÉ-LAPAROSCOPIE DE TOUTES LES FEMMES QUI SUBIRONT PROCHAINEMENT UNE LAPAROSCOPIE DIAGNOSTIQUE POUR INFERTILITÉ.

S'IL-VOUS-PLAÎT, RETOURNER LE QUESTIONNAIRE 1 COMPLÉTÉ SI UNE PATIENTE RENCONTRE LES CRITÈRES D'ADMISSIBILITÉ PRÉ-LAPAROSCOPIE ET ACCEPTE DE PARTICIPER À L'ÉTUDE DES STADES 1-2 OU À L'ÉTUDE DU STADE 0.

Lorsque le questionnaire est complété, le poster à:

Endocan
Hôpital Saint-François d'Assise
Local D1-719
10 rue de l'Espinay
Québec, Qc
G1L 3L5

Date (aa/mm/jj) _____

CONTRÔLE DE L'ADMISSIBILITÉ PRÉ-LAPAROSCOPIE

Oui Non

Critères d'inclusion

- Âge compris entre 20 et 39 ans inclusivement ?
- Infertilité \geq 12 mois ?
- Spermatozoïdes mobiles totaux \geq 20 millions chez le conjoint ?
- Cycles ovulatoires normaux au cours des trois derniers mois, documentés par au moins un des critères suivants: 1) cycles menstruels réguliers (24-35 jours) avec courbe biphasique; 2) cycles menstruels réguliers (24-35 jours) avec niveau de progestérone sérique \geq 3 ng/ml; 3) changements sécrétoires à la biopsie endométriale ?
- Absence d'endocervicite clinique ou cultures négatives pour le Neisseria Gonorrhoea et le Chlamydia Trachomatis au cours de l'année qui précède la laparoscopie ?
- HCG négatif \leq 14 jours avant la laparoscopie ?

Critères d'exclusion

- Antécédents d'excision d'implants d'endométriose lors d'une laparoscopie ou antécédents de laparotomie pour endométriose ?
- Traitement médical pour endométriose au cours des 9 mois précédant la laparoscopie ?
- Traitement médical ou chirurgical pour infertilité au cours des 3 mois précédant la laparoscopie ?
- Contre-indication à la grossesse ?
- Antécédents d'infection pelvienne chronique ayant nécessité l'utilisation d'antibiotiques veineux ?
- Histoire d'appendicite avec péritonite ?
- Antécédents d'ovariectomie et/ou de salpingectomie ?

Admissibilité

- La patiente est-elle admissible ? (Si la réponse à chacun des critères d'inclusion est "oui" et à chacun des critères d'exclusion est "non", la patiente devient admissible à l'étude randomisée des stades 1-2 et à l'étude du stade 0).

Consentement

- Le consentement a-t-il été obtenu pour l'étude des stades 1-2 ?
- Le consentement a-t-il été obtenu pour l'étude du stade 0 ?

Signature du médecin _____

CENTRE No SUJET No INITIALES ÉVALUATION DE
L'ADMISSIBILITÉ

2/4

Date (aa/mm/jj)

Date de naissance (aa/mm/jj)

RÉSULTATS DE L'INVESTIGATION POUR INFERTILITÉ

Durée de l'infertilité

 mois

SI < 12 MOIS ⇒ EXCLURE

Type d'infertilité

 Primaire (gravida = 0) Secondaire (gravida ≥ 1)

Spermogramme (rapporter les résultats du plus récent test normal)

Date (aa/mm)

a. Volume

 ml

b. Concentration

 10⁶/ml ou 10⁹/L

c. Mobilité (≤ 2 heures)

 %

d. Morphologie normale

 %

e. Spermatozoïdes mobiles totaux

 10⁶

e = (a x b x c) / 100

SI LE TOTAL DES SPERMATOZOÏDES MOBILES < 20 MILLIONS ⇒ EXCLURE

Hystérosalpingogramme effectué au cours des 12 mois précédant la laparoscopie ?

 Oui Non

Si "oui", spécifier

Date
(aa/mm)Trompe gauche
(cocher un cercle)

- Pas d'obstruction
 Obstruction partielle
 Obstruction totale

Trompe droite
(cocher un cercle)

- Pas d'obstruction
 Obstruction partielle
 Obstruction totale

Cavité utérine
(cocher un ou
plusieurs cercles)

- Normale
 Septum/
bicorne
 Asherman
 Polype/fibrome

SI OBSTRUCTION TOTALE, NE PAS EXCLURE LA PATIENTE À CETTE ÉTAPE-CI; VÉRIFIER LA PERMÉABILITÉ TUBAIRE LORS DE LA LAPAROSCOPIE

Cycles ovulatoires normaux au cours des trois derniers mois, documentés par (cocher un ou plusieurs cercles)

- Cycles menstruels réguliers (24-35 jours) avec courbe biphasique
 Cycles menstruels réguliers (24-35 jours) avec niveau de progestérone sérique ≥ 3 ng/ml
 Changements sécrétoires à la biopsie endométriale
 Aucune des méthodes suggérées ⇒ EXCLURE

ANTÉCÉDENTS D'ENDOMÉTRIOSE OU DE TRAITEMENT CHIRURGICAL POUR ENDOMÉTRIOSE

La patiente a-t-elle déjà subi une laparoscopie diagnostique ou une chirurgie pour endométriose ? Oui Non

Si "oui", décrire chaque intervention dans l'ordre chronologique (commencer par la plus récente):

	Date (aa/mm)	Stade R-AFS (cocher un cercle)	Procédure(s) utilisée (cocher un ou plusieurs cercles)
#1	_____	<input type="radio"/> I <input type="radio"/> III <input type="radio"/> II <input type="radio"/> IV <input type="radio"/> inconnu	<input type="radio"/> 1 Laparoscopie diagnostique seulement <input type="radio"/> 2 Destruction des implants lors de la laparoscopie <input type="radio"/> 3 Laparotomie
#2	_____	<input type="radio"/> I <input type="radio"/> III <input type="radio"/> II <input type="radio"/> IV <input type="radio"/> inconnu	<input type="radio"/> 1 Laparoscopie diagnostique seulement <input type="radio"/> 2 Destruction des implants lors de la laparoscopie <input type="radio"/> 3 Laparotomie
#3	_____	<input type="radio"/> I <input type="radio"/> III <input type="radio"/> II <input type="radio"/> IV <input type="radio"/> inconnu	<input type="radio"/> 1 Laparoscopie diagnostique seulement <input type="radio"/> 2 Destruction des implants lors de la laparoscopie <input type="radio"/> 3 Laparotomie

SI DESTRUCTION ANTÉRIEURE D'IMPLANTS LORS D'UNE LAPAROSCOPIE OU ANTÉCÉDENTS D LAPAROTOMIE POUR ENDOMÉTRIOSE ⇒ EXCLURE

AUTRES CHIRURGIES

La patiente a-t-elle déjà subi d'autres chirurgies abdominales ou gynécologiques ?

 Oui Non

Si "oui", décrire chaque intervention dans l'ordre chronologique (commencer par la plus récente):

	Date (aa/mm)	Procédure	Pour raison d'infertilité?	
			Oui	Non
#1	_____	_____	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 0
#2	_____	_____	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 0
#3	_____	_____	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 0
#4	_____	_____	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 0

SI ANTÉCÉDENTS D'OVARIECTOMIE OU DE SALPINGECTOMIE ⇒ EXCLURE
SI CHIRURGIE POUR INFERTILITÉ AU COURS DES 3 MOIS AVANT LA LAPAROSCOPIE ⇒ EXCLURE
SI ANTÉCÉDENTS D'APPENDICECTOMIE AVEC PÉRITONITE ⇒ EXCLURE

AUTRES TRAITEMENTS POUR ENDOMÉTRIOSE

	Utilisation antérieure ?			Si "oui", utilisation au cours des <u>neuf</u> derniers mois?		
	Oui	Non	Ne sais pas	Oui	Non	Ne sais pas
Danazol	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
GnRH-a	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
COs continus (pseudo-grossesse)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Autre traitement médical pour endométriose	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>			
Si autre, préciser: _____				<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

SI TRAITEMENT MÉDICAL POUR ENDOMÉTRIOSE AU COURS DES NEUF MOIS PRÉCÉDANT LA LAPAROSCOPIE ⇒ EXCLURE

AUTRES TRAITEMENTS POUR INFERTILITÉ

	Utilisation antérieure ?			Si "oui", utilisation au cours des <u>trois</u> derniers mois?		
	Oui	Non	Ne sais pas	Oui	Non	Ne sais pas
Clomiphène, HCG, LHRH or HMG	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Insémination artificielle avec sperme d'un donneur	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Insémination artificielle avec sperme du conjoint	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Fertilisation in-vitro	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Traitement de varicocèle du conjoint	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Autre(s) traitement(s) pour infertilité	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>			
Si autre(s), préciser: _____				<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
_____				<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
_____				<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

SI TRAITEMENT POUR INFERTILITÉ AU COURS DES TROIS MOIS PRÉCÉDANT LA LAPAROSCOPIE ⇒ EXCLURE

**QUESTIONNAIRE 2 : QUESTIONNAIRE SUR LES CARACTÉRISTIQUES
PERSONNELLES**

CE QUESTIONNAIRE DOIT ÊTRE ADMINISTRÉ AVANT LA LAPAROSCOPIE À
TOUTES LES PATIENTES QUI ONT ACCEPTÉ DE PARTICIPER À L'ÉTUDE
RANDOMISÉE SUR LES STADES 1-2 OU À L'ÉTUDE SUR LE STADE 0.

Lorsque le questionnaire est complété, le poster à:

Endocan
Hôpital Saint-François d'Assise
Local D1-719
10 rue de l'Espinay
Québec, Qc
G1L 3L5

CENTRE No SUJET No INITIALES

CARACTÉRISTIQUES
PERSONNELLES
1/2

Date (aa/mm/jj)

POIDS ET TAILLE

Poids kg Taille cm

HISTOIRE GYNÉCOLOGIQUE ET OBSTÉTRICALE

Âge aux premières menstruations ans

Durée moyenne du cycle menstruel au cours des 6 derniers mois jours

Durée moyenne des menstruations au cours des 6 derniers mois jours

G (nb. de grossesses antérieures) ("0" si aucune)

P (nb. d'accouchements) ("0" si aucun)

A (nb. d'avortements à l'exclusion des grossesses ectopiques) ("0" si aucun)

E (nb. de grossesses ectopiques) ("0" si aucune)

La patiente a-t-elle déjà été enceinte d'un autre partenaire ? ₁ Oui ₀ Non

Le partenaire de la patiente a-t-il déjà réussi à concevoir avec une autre conjointe ? ₁ Oui ₀ Non

Fréquence moyenne des relations sexuelles au cours des 3 derniers mois fois/mois

DOULEUR PELVIENNE

Veuillez indiquer l'intensité des symptômes pelviens dans les trois derniers mois. Cochez un cercle à chaque question.

Dysménorrhée Aucune ₀ Aucun malaise
Légère ₁ Une certaine perte d'efficacité au travail
Modérée ₂ Au lit moins d'une journée, perte occasionnelle de travail
Intense ₃ Au lit une ou plusieurs journées, invalidité

Dyspareunie Aucune ₀ Aucun malaise
Légère ₁ Malaise supportable
Modérée ₂ Douleurs qui nécessitent d'interrompre les relations
Intense ₃ Évite les relations à cause de la douleur
Ne s'applique pas ₄ Sexuellement inactive ou préfère ne pas répondre

Douleur pelvienne Aucune ₀ Aucun malaise
Légère ₁ Douleur pelvienne occasionnelle ou douleur pré-menstruelle
Modérée ₂ Malaise appréciable pendant presque tout le cycle
Intense ₃ Nécessite un analgésique puissant. Persiste pendant le cycle en dehors des menstruations.

CARACTÉRISTIQUES SOCIO-DÉMOGRAPHIQUES ET HABITUDES DE VIE

Années de scolarité

Origine ethnique (cochez un cercle) ₁ Caucasienne ₂ Africaine ou des Caraïbes ₃ Asiatique ₄ Hispanique ₅ Orientale ₆ Mixte ₇ Autre

Avez-vous déjà fumé ?
₁ Oui ₀ Non

Si "oui":

À quel âge avez-vous commencé à fumer régulièrement (≥ 1 cig./jour) ? ans

Avez-vous fumé au cours du dernier mois ?

₁ Oui ⇒ Combien de cigarettes par jour ou par semaine ?
 / ₁ jour ou ₂ semaine

₀ Non ⇒ Depuis combien de temps avez-vous cessé de fumer (mois ou années) ?
 ₁ mois or ₂ année(s)

Au cours du dernier mois, combien de portions de chacun des aliments suivants avez-vous consommé (par jour par semaine ou par mois) ?

Aliment	Portions	Cochez un cercle		
		/jour	/semaine	/mo
Boisson gazeuse avec caféine (ex. Coke, Pepsi, Diet Pepsi) (canette).....	<input type="text"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Café avec caféine (tasse):	filtre/percolateur.....	<input type="text"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	instantaté.....	<input type="text"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	expresso.....	<input type="text"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Café décaféiné (tasse)	<input type="text"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Thé avec caféine (tasse)	<input type="text"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Thé sans caféine (tasse).....	<input type="text"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Tablette de chocolat	<input type="text"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Consommation d'alcool (bière, vin, apéritif, spiritueux).....	<input type="text"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

CALENDRIERS DE LA PATIENTE

S'il-vous-plaît, remettre à la patiente 5 calendriers avec enveloppes pré-adressées. Expliquer à la patiente comment compléter les calendriers et lui demander de les poster à tous les deux mois.

**QUESTIONNAIRE 3 : RÉSULTATS DE LA LAPAROSCOPIE
ET PROCÉDURES CHIRURGICALES**

S'IL-VOUS-PLAÎT, COMPLÉTER CE QUESTIONNAIRE POUR TOUTES LES PATIENTES QUI ONT ACCEPTÉ DE PARTICIPER À L'ÉTUDE DES STADES 1-2 OU À L'ÉTUDE DU STADE 0.

Lorsque le questionnaire est complété, le poster à:

Endocan
Hôpital Saint-François d'Assise
Local D1-719
10 rue de l'Espinay
Québec, Qc
G1L 3L5

Rappel :

Consentement obtenu pour	l'étude des stades 1-2 seulement	<input type="radio"/>
	l'étude du stade 0 seulement	<input type="radio"/>
	les deux études	<input type="radio"/>

ÉVALUATION DE L'ADMISSIBILITÉ PER-LAPAROSCOPIE

Adhérences empêchant la visualisation adéquate des trompes et des ovaires ? (lyse d'adhérences non perm

- ₁ Oui ⇒ EXCLURE
₀ Non

Perméabilité tubaire bilatérale documentée par (cocher un ou plusieurs cercles)

- ₁ Test de perméabilité tubaire (TPT)
₂ Hystérosalpingogramme antérieur
₃ Aucun de ces tests ⇒ EXCLURE

Pathologie ovarienne ou tubaire autre que l'endométriose nécessitant une ovariectomie ou une salpingectom

- ₁ Oui ⇒ EXCLURE
₂ Non

Évidence d'infection pelvienne chronique ?

- ₁ Oui ⇒ EXCLURE
₂ Non

INDIQUER LE STADE R-AFS ET SUIVRE LES INSTRUCTIONS.

₀ PAS D'ENDOMÉTRIOSEPrésence d'adhérences
(péritubaires ou périovariennes)
ou présence de lésions
atypiques (rouges/blanches)?

- ₁ Oui ₀ Non

Non
admissibleAdmissible pour
l'étude du stade 0

- ₁ STADE I (minime): 1 - 5
₂ STADE II (légère): 6 - 15

Présence de lésions typiques
(noires-bleutées) ?

- ₁ Oui ₀ Non

Admissible pour
l'étude des stades 1-2Non
admissibleSi le consentement
est obtenu:
RANDOMISER

- ₃ STADE III(modérée): 16 -
₄ STADE IV (sévère): > 4

Vérifier l'admissibilité de l
patiente pour l'étude du
Zoladex

PROCÉDURES DE RANDOMISATION

Communiquer avec le service de randomisation au numéro 1-800-567-3216

La réceptionniste du service de randomisation vous demandera

le numéro (ou le nom) de votre centre
les initiales de la patiente
le nom du chirurgien

Noter le numéro de randomisation que la réceptionniste vous donnera _____

Cocher le groupe de traitement

- ₁ Chirurgie ₀ Pas de traitement

CENTRE No _____

SUBJECT No _____

INITIALS _____

ENDOCAN LAPAROSCOPIC ASSESSMENT

ADDITIVE DIAMETER OF IMPLANTS CLASSIFICATION (A.D.I.) TOTAL: _____ mm				R-A.F.S. CLASSIFICATION <input type="radio"/> NO ENDOMETRIOSIS 0 <input type="radio"/> STAGE I 1-5 <input type="radio"/> STAGE II 6-15 <input type="radio"/> STAGE III 16-40 <input type="radio"/> STAGE IV > 40 TOTAL: _____				Reason(s) precluding endoscopic treatment: <input type="radio"/> No reason <input type="radio"/> Large endometrioma > 3 cm <input type="radio"/> Dense tubo-ovarian adhesions <input type="radio"/> Obliteration of the posterior cul-de-sac <input type="radio"/> Pelvic inflammation precluding surgery <input type="radio"/> Implants too numerous or too deep for laparoscopic excision.			
WHITE	RED	BLACK	mm	ENDOMETRIOSIS			< 1 cm	1-3 cm	> 3 cm		
%	%	%		PERITONEUM SUPERFICIAL	1	2	4				
				DEEP	2	4	6				
				RIGHT OVARY SUPERFICIAL	1	2	4				
				DEEP	4	16	20				
				LEFT OVARY SUPERFICIAL	1	2	4				
				DEEP	4	16	20				
<input type="radio"/> NO RECORDING <input type="radio"/> PHOTOGRAPH <input type="radio"/> VIDEO DATE OF LAPAROSCOPY: (YY/MM/DD) [][] [][] [][] [][] [][] [][] DATE OF LAST MENSES: (YY/MM/DD) [][] [][] [][] [][] [][] [][]				RIGHT TUBE SUPERFICIAL	POSTERIOR CUL-DE-SAC OBLITERATION						
				NODULAR							
				LEFT TUBE SUPERFICIAL	PARTIAL	COMPLETE					
				NODULAR	4	40					
PRESENCE		TUBAL PATENCY		ADHESIONS			ENCLOSURE				
R	L	R	L	RIGHT OVARY FILMY	1	2	4	< 1/3	1/3-2/3	> 2/3	
<input type="radio"/> TUBE YES <input type="radio"/> TUBE NO	<input type="radio"/> TUBE YES <input type="radio"/> TUBE NO	<input type="radio"/> NORMAL <input type="radio"/> PARTIAL BLOCK <input type="radio"/> COMPLETE PROX. BLOCK <input type="radio"/> COMPLETE DISTAL BLOCK	<input type="radio"/> NORMAL <input type="radio"/> PARTIAL BLOCK <input type="radio"/> COMPLETE PROX. BLOCK <input type="radio"/> COMPLETE DISTAL BLOCK	DENSE	4	8	16				
<input type="radio"/> OVARY YES <input type="radio"/> OVARY NO	<input type="radio"/> OVARY YES <input type="radio"/> OVARY NO			LEFT OVARY FILMY	1	2	4				
<input type="radio"/> ENDOMETRIOMA YES <input type="radio"/> ENDOMETRIOMA NO	<input type="radio"/> ENDOMETRIOMA YES <input type="radio"/> ENDOMETRIOMA NO			DENSE	4	8	16				
<input type="radio"/> RUPTURED ENDOMETRIOMA YES <input type="radio"/> RUPTURED ENDOMETRIOMA NO	<input type="radio"/> RUPTURED ENDOMETRIOMA YES <input type="radio"/> RUPTURED ENDOMETRIOMA NO			RIGHT TUBE FILMY	1	2	4				
				DENSE	4*	8*	16				
				LEFT TUBE FILMY	1	2	4				
				DENSE	4*	8*	16				

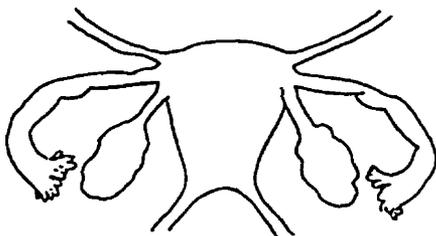
* If the fimbriated end of the fallopian tube is completely enclosed, change the point assignment to sixteen (16).

ASSOCIATED PATHOLOGIES YES NO

ADDITIONAL ENDOMETRIOSIS YES NO

SPECIFY: _____

SURGEON: _____



PROCÉDURES CHIRURGICALES

S'il-vous-plaît, identifier les procédures effectuées, préciser si le laser, le cauter ou les deux instruments ont été utilisés, et indiquer si les adhérences/implants ont été complètement détruits.

Procédure	Effectuée		Si "oui", cocher le(s) instrument(s) utilisés (un ou plusieurs)			Adhérences / implants complètement détruits ?	
	O ₁	O ₀	Laser	Cauter	Autre	Oui	Non
Lyse d'adhérences	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Destruction d'implants	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Excision d'un endométriome	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Fimbrioplastie	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Neurectomie pré-sacrée	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Suspension utérine	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>					
Repéritonalisation	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>					
Ovariectomie droite	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>					
Ovariectomie gauche	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>					
Salpingectomie droite	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>					
Salpingectomie gauche	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>					
Dilatation/curetage	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>					
Autre	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Spécifier: _____				

Heure au début de l'anesthésie (hh/mm) ?

Heure à la fin de la fermeture de l'incision (hh/mm) ?

Perte sanguine per-opératoire: < 100 ml 100-500 ml > 500 ml

Utilisation d'antibiotiques prophylactiques ? Oui Non

Utilisation d'adjuvants anti-adhérentiels intrapéritonéaux ? Oui Non

Rappel:
Antibiotiques
et adjuvants
sont pas per

Est-ce que les complications per-opératoires suivantes sont survenues ?

	Une laparotomie a-t-elle été nécessaire ?	
	Oui	Non
Traumatisme intestinal	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Traumatisme vasculaire	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Traumatisme des voies urinaires	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Hypotension	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Transfusion	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Autre	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Si autre, spécifier: _____	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

QUESTIONNAIRE 4 : ENTREVUE TÉLÉPHONIQUE À 8 SEMAINES DE SUIVI

S'IL-VOUS-PLAÎT, COMPLÉTER CE QUESTIONNAIRE AUPRÈS DE TOUTES LES PATIENTES QUI PARTICIPENT À L'ÉTUDE DES STADES 1-2 OU À L'ÉTUDE DE STADE 0.

Lorsque le questionnaire est complété, le poster à:

**Endocan
Hôpital Saint-François d'Assise
Local D1-719
10 rue de l'Espinay
Québec, Qc
G1L 3L5**

CENTRE No SUJET No INITIALES

SUIVI DE 8 SEMAINES

1/2

Entrevue réalisée ? ₁ Oui ₀ Non

Si "oui", date (aa/mm/jj)

Si "non", préciser la raison:

₁ La patiente ne veut plus participer (donner la raison): ₂ La patiente n'a pu être rejointe (expliquer):

SI LA PATIENTE NE VEUT PLUS PARTICIPER ⇒ PAS DE CONTACT ULTÉRIEUR

SI LA PATIENTE N'A PU ÊTRE REJOINTE ⇒ ESSAYER DE LA REJOINDRE AU MOMENT DE LA PROCHAINE ENTREVUE DE SUIVI

COMPLICATIONS POST-OPÉRATOIRES

Est-ce que les complications suivantes sont survenues durant les 2 semaines qui ont suivi votre laparoscopie ?

	Oui	Non
Infection/hématome de la plaie	<input type="radio"/> ₁	<input type="radio"/> ₀
Hématome intra-péritonéal	<input type="radio"/> ₁	<input type="radio"/> ₀
Infection urinaire	<input type="radio"/> ₁	<input type="radio"/> ₀
Autre	<input type="radio"/> ₁	<input type="radio"/> ₀

Si autre, préciser:

Si la patiente est incertaine, essayer de documenter le diagnostic (ex. les symptômes de la patiente, traitement reçu, les noms du médecin et de l'hôpital ou de la clinique).

DIAGNOSTIC DE GROSSESSE

Date du début des dernières menstruations (aa/mm/jj)

Est-ce que ≥ 40 jours se sont écoulés depuis le début des dernières menstruations ? Oui Non

Si "oui", résultats du test de grossesse:

Positif, date (aa/mm/jj) \Rightarrow Arrêter ici. Compléter le questionnaire sur le suivi de grossesse.

Négatif \Rightarrow Obtenir un autre test de grossesse à l'intérieur des 2 prochaines semaines.

Aucun test \Rightarrow Obtenir un test de grossesse à l'intérieur des 2 prochaines semaines.

La patiente désire-t-elle toujours devenir enceinte ?

Oui
 Non

\Rightarrow Préciser les circonstances _____

\Rightarrow Date à partir de laquelle la patient ne désire plus devenir enceinte (aa/mm/jj)

TRAITEMENT CONCOMITANT POUR ENDOMÉTRIOSE OU POUR INFERTILITÉ

Avez-vous reçu des médicaments ou des traitements pour endométriose ou pour infertilité depuis votre laparoscopie ?

Oui Non

Si "oui", préciser

Traitement reçu

Date de début
(aa/mm/jj)

Date d'arrêt
(aa/mm/jj)

CALENDRIERS DE LA PATIENTE

S'il-vous-plaît, rappeler à la patiente de compléter ses calendriers et de les poster tous les deux mois.

QUESTIONNAIRE 5 : ENTREVUE TÉLÉPHONIQUE À 16 SEMAINES DE SUIVI

**S'IL-VOUS-PLAÎT, COMPLÉTER CE QUESTIONNAIRE AUPRÈS DE TOUTES LES
PATIENTES QUI PARTICIPENT À L'ÉTUDE DES STADES 1-2 OU À L'ÉTUDE D
STADE 0.**

Lorsque le questionnaire est complété, le poster à:

**Endocan
Hôpital Saint-François d'Assise
Local D1-719
10 rue de l'Éspinay
Québec, Qc
G1L 3L5**

CENTRE No SUJET No INITIALES

SUIVI DE 16 SEMAINES

1/1

Entrevue réalisée ? Oui NonSi "oui", date (aa/mm/jj)

Si "non", préciser la raison:

 La patiente ne veut plus participer (donner la raison): La patiente n'a pu être rejointe (expliquer):

SI LA PATIENTE NE VEUT PLUS PARTICIPER ⇒ PAS DE CONTACT ULTÉRIEUR

SI LA PATIENTE N'A PU ÊTRE REJOINTE ⇒ ESSAYER DE LA REJOINDRE AU MOMENT DE LA

PROCHAINE ENTREVUE DE SUIVI

DIAGNOSTIC DE GROSSESSEDate du début des dernières menstruations (aa/mm/jj) Est-ce que ≥ 40 jours se sont écoulés depuis le début des dernières menstruations ? Oui Non

Si "oui", résultats du test de grossesse:

 Positif, date (aa/mm/jj) ⇒ Arrêter ici. Compléter le questionnaire sur le suivi de grossesse. Négatif ⇒ Obtenir un autre test de grossesse à l'intérieur des 2 prochaines semaines. Aucun test ⇒ Obtenir un test de grossesse à l'intérieur des 2 prochaines semaines.

La patiente désire-t-elle toujours devenir enceinte ?

 Oui Non⇒ Préciser les circonstances

⇒ Date à partir de laquelle la patiente ne désire plus devenir enceinte (aa/mm/jj)

TRAITEMENT CONCOMITANT POUR ENDOMÉTRIOSE OU POUR INFERTILITÉ

Avez-vous reçu des médicaments ou des traitements pour endométriose ou pour infertilité depuis le dernier appel de suivi ?

 Oui Non

Si "oui", préciser

Traitement reçu

Date de début
(aa/mm/jj)Date d'arrêt
(aa/mm/jj)**CALENDRIERS DE LA PATIENTE**

S'il-vous-plaît, rappeler à la patiente de compléter ses calendriers et de les poster tous les deux mois.

QUESTIONNAIRE 6 : ENTREVUE TÉLÉPHONIQUE À 24 SEMAINES DE SUIVI

**S'IL-VOUS-PLAÎT, COMPLÉTER CE QUESTIONNAIRE AUPRÈS DE TOUTES LE
PATIENTES QUI PARTICIPENT À L'ÉTUDE DES STADES 1-2 OU À L'ÉTUDE DE
STADE 0.**

Lorsque le questionnaire est complété, le poster à:

**Endocan
Hôpital Saint-François d'Assise
Local D1-719
10 rue de l'Espinay
Québec, Qc
G1L 3L5**

Entrevue réalisée ? Oui Non

Si "oui", date (aa/mm/jj)

Si "non, préciser la raison:

La patiente ne veut plus participer (donner la raison):

La patiente n'a pu être rejointe (expliquer):

SI LA PATIENTE NE VEUT PLUS PARTICIPER ⇒ PAS DE CONTACT ULTÉRIEUR
SI LA PATIENTE N'A PU ÊTRE REJOINTE ⇒ ESSAYER DE LA REJOINDRE AU MOMENT DE LA PROCHAINE ENTREVUE DE SUIVI

DIAGNOSTIC DE GROSSESSE

Date du début des dernières menstruations (aa/mm/jj)

Est-ce que ≥ 40 jours se sont écoulés depuis le début des dernières menstruations ? Oui Non

Si "oui", résultats du test de grossesse:

Positif, date (aa/mm/jj) ⇒ Arrêter ici. Compléter le questionnaire sur le suivi de grossesse.

Négatif ⇒ Obtenir un autre test de grossesse à l'intérieur des 2 prochaines semaines.

Aucun test ⇒ Obtenir un test de grossesse à l'intérieur des 2 prochaines semaines.

La patiente désire-t-elle toujours devenir enceinte ?

Oui Non ⇒ Préciser les circonstances

⇒ Date à partir de laquelle la patient ne désire plus devenir enceinte (aa/mm/jj)

TRAITEMENT CONCOMITANT POUR ENDOMÉTRIOSE OU POUR INFERTILITÉ

Avez-vous reçu des médicaments ou des traitements pour endométriose ou pour infertilité depuis le dernier appel de suivi ?

Oui Non

Si "oui", préciser

Traitement reçu	Date de début (aa/mm/jj)	Date d'arrêt (aa/mm/jj)
	<input style="width: 100%;" type="text"/>	<input style="width: 100%;" type="text"/>
	<input style="width: 100%;" type="text"/>	<input style="width: 100%;" type="text"/>
	<input style="width: 100%;" type="text"/>	<input style="width: 100%;" type="text"/>

CALENDRIERS DE LA PATIENTE

S'il-vous-plaît, rappeler à la patiente de compléter ses calendriers et de les poster tous les deux mois.

QUESTIONNAIRE 7 : ENTREVUE TÉLÉPHONIQUE À 32 SEMAINES DE SUIVI

**S'IL-VOUS-PLAÎT, COMPLÉTER CE QUESTIONNAIRE AUPRÈS DE TOUTES LES
PATIENTES QUI PARTICIPENT À L'ÉTUDE DES STADES 1-2 OU À L'ÉTUDE DE
STADE 0.**

Lorsque le questionnaire est complété, le poster à:

**Endocan
Hôpital Saint-François d'Assise
Local D1-719
10 rue de l'Espinay
Québec, Qc
G1L 3L5**

Entrevue réalisée ? Oui Non

Si "oui", date (aa/mm/jj)

Si "non", préciser la raison:

- La patiente ne veut plus participer (donner la raison): _____
- La patiente n'a pu être rejointe (expliquer): _____

SI LA PATIENTE NE VEUT PLUS PARTICIPER ⇒ PAS DE CONTACT ULTÉRIEUR
SI LA PATIENTE N'A PU ÊTRE REJOINTE ⇒ ESSAYER DE LA REJOINDRE AU MOMENT DE LA PROCHAINE ENTREVUE DE SUIVI

DIAGNOSTIC DE GROSSESSE

Date du début des dernières menstruations (aa/mm/jj)

Est-ce que ≥ 40 jours se sont écoulés depuis le début des dernières menstruations ? Oui Non

Si "oui", résultats du test de grossesse:

- Positif, date (aa/mm/jj) ⇒ Arrêter ici. Compléter le questionnaire sur le suivi de grossesse.
- Négatif ⇒ Obtenir un autre test de grossesse à l'intérieur des 2 prochaines semaines.
- Aucun test ⇒ Obtenir un test de grossesse à l'intérieur des 2 prochaines semaines.

La patiente désire-t-elle toujours devenir enceinte ?

- Oui
- Non ⇒ Préciser les circonstances _____
- ⇒ Date à partir de laquelle la patient ne désire plus devenir enceinte (aa/mm/jj)

TRAITEMENT CONCOMITANT POUR ENDOMÉTRIOSE OU POUR INFERTILITÉ

Avez-vous reçu des médicaments ou des traitements pour endométriose ou pour infertilité depuis le dernier appel de suivi ?

- Oui Non

Si "oui", préciser

Traitement reçu	Date de début (aa/mm/jj)	Date d'arrêt (aa/mm/jj)
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

CALENDRIERS DE LA PATIENTE

S'il-vous-plaît, rappeler à la patiente de compléter ses calendriers et de les rapporter à la prochaine visite. Ne pas oublier de planifier la visite prévue pour la 36ième semaine de suivi.

QUESTIONNAIRE 8 : VISITE À 36 SEMAINES DE SUIVI

**S'IL-VOUS-PLAÎT, COMPLÉTER CE QUESTIONNAIRE AUPRÈS DE TOUTES LE
PATIENTES QUI PARTICIPENT À L'ÉTUDE DES STADES 1-2 OU À L'ÉTUDE D
STADE 0.**

Lorsque le questionnaire est complété, le poster à:

**Endocan
Hôpital Saint-François d'Assise
Local D1-719
10 rue de l'Espinay
Québec, Qc
G1L 3L5**

CENTRE No SUJET No INITIALES

VISITE 36 SEMAINES

1/1

La patiente s'est-elle présentée à sa visite de la 36^{ième} semaine de suivi ? ₁ Oui ₀ Non

Si "non", préciser la raison:

₁ La patiente ne veut plus participer (donner la raison):

₂ La patiente n'a pu être rejointe (expliquer):

DIAGNOSTIC DE GROSSESSE

Date du début des dernières menstruations (aa/mm/jj)

OBTENIR UN TEST SÉRIQUE DE GROSSESSE AUPRÈS DE CHAQUE PATIENTE

Date du test de grossesse (aa/mm/jj)

Résultats du test de grossesse

₁ Positif ⇒ Compléter le questionnaire sur le suivi de grossesse.
₀ Négatif

Si la patiente n'est pas enceinte, désire-t-elle toujours devenir enceinte ?

₁ Oui
₀ Non ⇒ Préciser les circonstances

⇒ Date à partir de laquelle la patient ne désire plus devenir enceinte (aa/mm/jj)

TRAITEMENT CONCOMITANT POUR ENDOMÉTRIOSE OU POUR INFERTILITÉ

Avez-vous reçu des médicaments ou des traitements pour endométriose ou pour infertilité depuis le dernier appel de suivi ?

₁ Oui ₀ Non

Si "oui", préciser

Traitement reçu

Date de début
(aa/mm/jj)

Date d'arrêt
(aa/mm/jj)

CALENDRIERS DE LA PATIENTE

Recueillir les calendriers de la patiente.

QUESTIONNAIRE 9 : SUIVI DE GROSSESSE

CE QUESTIONNAIRE DOIT ÊTRE COMPLÉTÉ AUPRÈS DE TOUTES LES PATIENTES QUI DEVIENNENT ENCEINTES AU COURS DES 36 PREMIÈRES SEMAINES SUIVANT LA LAPAROSCOPIE.

Lorsque le questionnaire est complété, le poster à:

Endocan
Hôpital Saint-François d'Assise
Local D1-719
10 rue de l'Espinay
Québec, Qc
G1L 3L5

CENTRE No

SUJET No

INITIALES

SUIVI DE GROSSESSE

2/2

RÉSULTATS DE L'ÉCHOGRAPHIE DU SECOND TRIMESTRE

Une échographie a-t-elle été effectuée durant le second trimestre ? Oui Non
 Si "oui", spécifier:

Date (aa/mm/jj)

Estimation de l'âge gestationnel

 semaines jours

Nombre de foetus

Coeur foetal de chaque foetus

Foetus # 1

 Positif Négatif

Foetus # 2

 Positif Négatif**EXAMEN PHYSIQUE À 20 SEMAINES DE GROSSESSE**

Date de l'examen (aa/mm/jj)

Coeur foetal

Foetus # 1

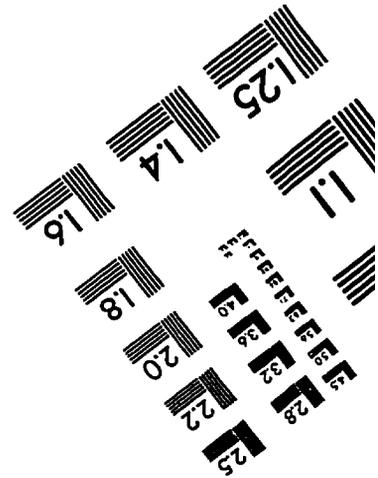
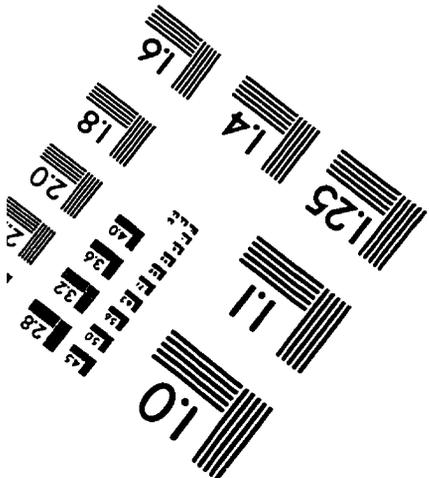
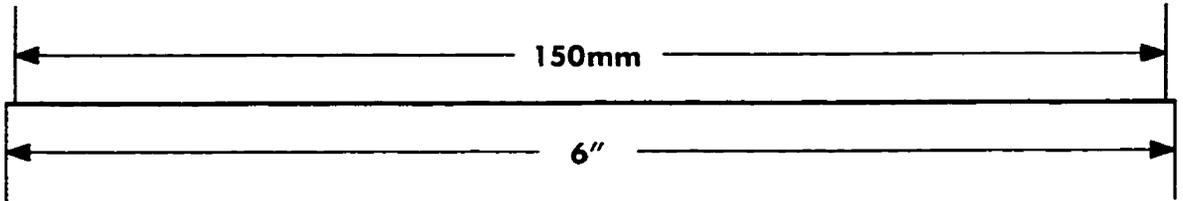
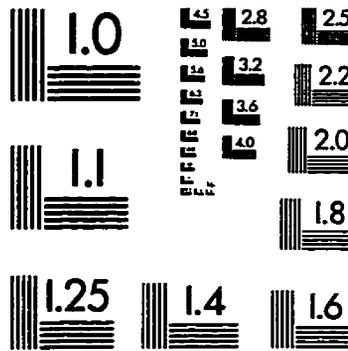
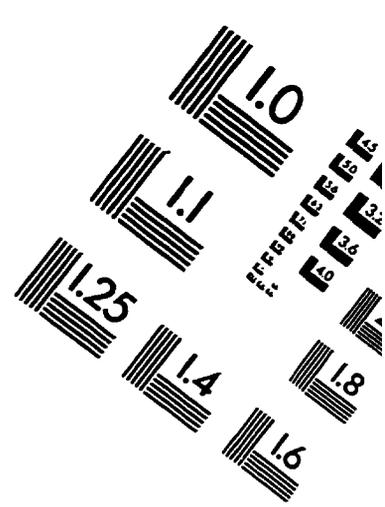
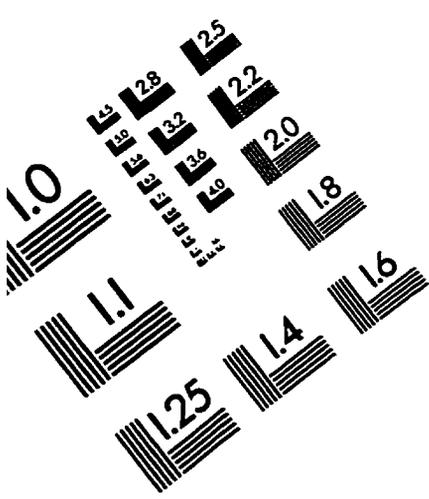
 Positif Négatif

Foetus # 2

 Positif Négatif

Si le coeur foetal est négatif à l'auscultation, s'il-vous-plaît obtenir une échographie.

IMAGE EVALUATION TEST TARGET (QA-3)



APPLIED IMAGE, Inc
1653 East Main Street
Rochester, NY 14609 USA
Phone: 716/482-0300
Fax: 716/288-5989

© 1993, Applied Image, Inc.. All Rights Reserved