

Adénomyose et infertilité

P. MERVIEL * ^{1a, 1b, 2}, E. LOURDEL ^{1a, 1b}, R. CABRY ^{1b, 2}, F. SCHEFFLER ^{1b, 2},
C. CHAMBENOIT ^{1b, 2}, O. GAGNEUR ^{1a}, S. SANGUIN ^{1a, 2},
A. NASREDDINE ^{1a}, J. GONDRY ^{1a, 2}
(Amiens)

Résumé

L'adénomyose est liée à l'invagination d'ilots endométriaux au sein du myomètre, entraînant une perturbation de l'activité contractile de celui-ci, également potentialisée par l'hyperœstrogénie locale. D'autres anomalies co-existent : cytokines, intégrines, radicaux libres, gène HOXA 10, vascularisation endométriale. Les traitements médicaux et chirurgicaux sont décevants, à l'exception des agonistes de la GnRH. En effet, la prescription longue ou ultra-longue des agonistes de la GnRH permet de compenser en FIV/ICSI les anomalies de l'implantation constatées dans cette pathologie. Pour certains auteurs persiste une augmentation des fausses couches spontanées en cas d'adénomyose.

Mots clés : adénomyose, infertilité, implantation embryonnaire, agoniste de la GnRH, taux de grossesse

1 - CHU Amiens - 124 rue Camille Desmoulins - 80054 Amiens cedex 1

a. Service de gynécologie-obstétrique

b. Service de médecine et biologie de la reproduction - Cytogénétique

2 - Université de Picardie-Jules Verne - UFR de médecine - 3 rue des Louvels - 80037 Amiens

* Correspondance : Merviel.Philippe@chu-amiens.fr

Déclaration publique d'intérêt

Les auteurs déclarent ne pas avoir d'intérêt direct ou indirect (financier ou en nature) avec un organisme privé, industriel ou commercial en relation avec cet article.

L'adénomyose est la présence anormale d'ilôts endométriaux, entourée d'une prolifération de fibres musculaires lisses, au sein du myomètre au-delà de 2,5 mm par rapport à la cavité utérine [1, 2]. L'invagination progressive de l'endomètre dans le myomètre est d'abord localisée à la partie interne du myomètre mais peut atteindre la séreuse, d'où l'hypothèse faite par certains auteurs d'une origine adénomyosique des nodules endométriosiques de la cloison recto-vaginale [3]. Si le diagnostic de l'adénomyose faisait appel autrefois à l'hystérosalpingographie et/ou l'hystérocopie, il est désormais fait par l'échographie et surtout l'imagerie par résonance magnétique (IRM) [4]. La confirmation de l'adénomyose reste histologique car elle est retrouvée dans 10 à 61 % des pièces d'hystérectomies (75 % en cas de ménométrorragies), de façon diffuse ou localisée (adénomyose focale ou adénomyome). Cette pathologie survient chez les femmes de plus de 35 ans, avec une fréquence de 51 % entre 40 et 50 ans, et 28 % après 50 ans. Quelques cas d'adénomyose floride ou d'adénomyome ont été rapportés chez des femmes de moins de 20 ans [5]. Les facteurs de risque de cette pathologie sont la multiparité (6 à 15 % chez la nullipare, 75 % si 3 accouchements ou plus), les antécédents de curetage, de résection hystéroscopique et d'hystérotomie (65 %), une puberté après l'âge de 15 ans (25 %) et une absence de contraception (60 %) [6, 7]. Cliniquement elle se caractérise par des hémorragies (ménorragies avec caillots dans 80 % des cas) rebelles au traitement hormonal ou au curetage, des douleurs (30 %), une dysménorrhée (15 %), des pesanteurs pelviennes, une dyspareunie profonde. Les autres conséquences de l'adénomyose sont l'infertilité, le placenta accreta, praevia, la dystocie dynamique et les hémorragies de la délivrance par atonie utérine.

Cette survenue tardive de l'adénomyose avait posé problème pour évaluer sa responsabilité sur la fertilité, cependant l'âge actuel de la première grossesse (30 ans) entraîne le fait que l'adénomyose est de plus en plus fréquemment rencontrée en cas d'infertilité ou de désir de deuxième enfant. L'adénomyose est souvent associée à d'autres pathologies pouvant également interférer avec la fertilité [8], comme les myomes (5-30 %), les hyperplasies de l'endomètre (10-25 %), l'endométriose externe (15-70 %) et les pathologies ovariennes ou tubaires (5-50 %). Le but de cette revue est de faire le point sur les relations entre adénomyose et infertilité et de proposer une prise en charge des femmes exposées à cette pathologie.

I. PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ADÉNOMYOSE ET RELATIONS AVEC L'INFERTILITÉ

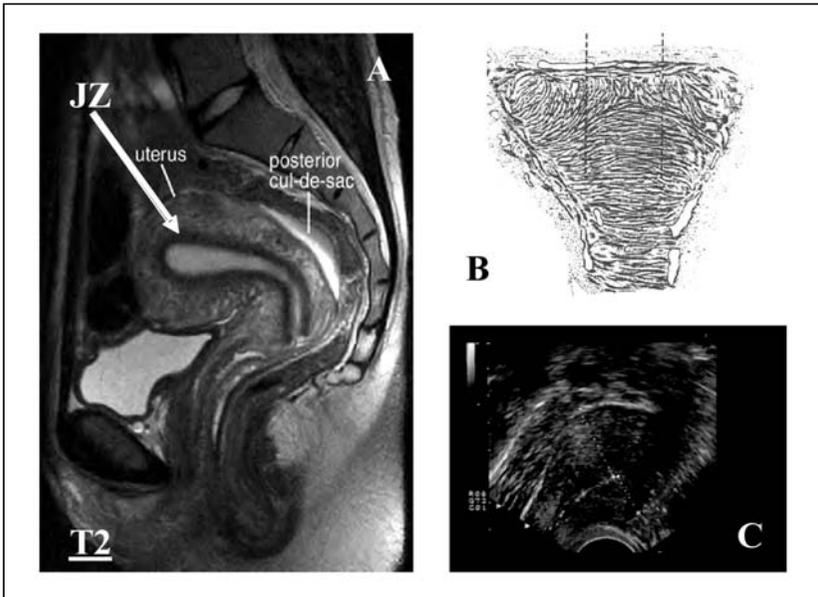
Deux théories physiopathologiques s'opposent pour expliquer la survenue d'une adénomyose. Il s'agit soit d'une invagination de la partie profonde de l'endomètre à travers les fibres myométriales ou le long des lymphatiques intra-myométriaux, soit d'une métaplasie produisant *de novo* du tissu endométrial au sein du myomètre [9]. Il semble désormais que la première hypothèse soit retenue, en relation avec les microtraumatismes endométriaux. Par ailleurs, des facteurs génétiques existent probablement pour prédisposer à la survenue de l'endométriose et de l'adénomyose (Tableau 1). L'hyperactivité de l'aromatase cytochrome P450 constatée dans l'adénomyose contribue à une hyperœstrogénie locale, qui contribue à un hyper-péristaltisme et

Tableau 1 - Facteurs génétiques prédisposant à la survenue d'une endométriose et/ou adénomyose

Gènes prédisposants à la survenue d'une endométriose
Aromatase
17 β hydroxystéroïd déshydrogénase
Cytochrome P450
N-acétyl transférase 2
Glutathione-S-transférase M1, T1
Galactose-1-phosphate uridyl transférase
Œstrogène receptor
Progesterone receptor
Androgène receptor
P53
...

une hyperpression endocavitaire, entraînant des microtraumatismes disloquant l'endomètre basal et conduisant à son invagination [10]. La résultante en est la réorganisation de l'archimyomètre (couche interne circulaire du myomètre, encore appelée zone de jonction), avec infiltrat macrophagique, réaction inflammatoire chronique médiée par les cytokines, les prostaglandines, l'ocytocine et des facteurs de croissance (Figure 1B), le tout entretenant les dislocations endométriales et la pathologie. La zone de jonction (JZ ou ZP pour les Anglo-Saxons) dérive du paramésonephros comme l'endomètre (mais à la différence du myomètre mésenchymateux). Elle est à l'origine des contractions utérines (archimyomètre) [11]. Ce péristaltisme existe uniquement dans cette ZP (pas dans le myomètre profond), avec une direction cervico-fundique durant la phase folliculaire et péri-ovulatoire (augmentation de l'amplitude et de la fréquence jusqu'au moment de l'ovulation). Ces ondes participent probablement à la différenciation endométriale, au

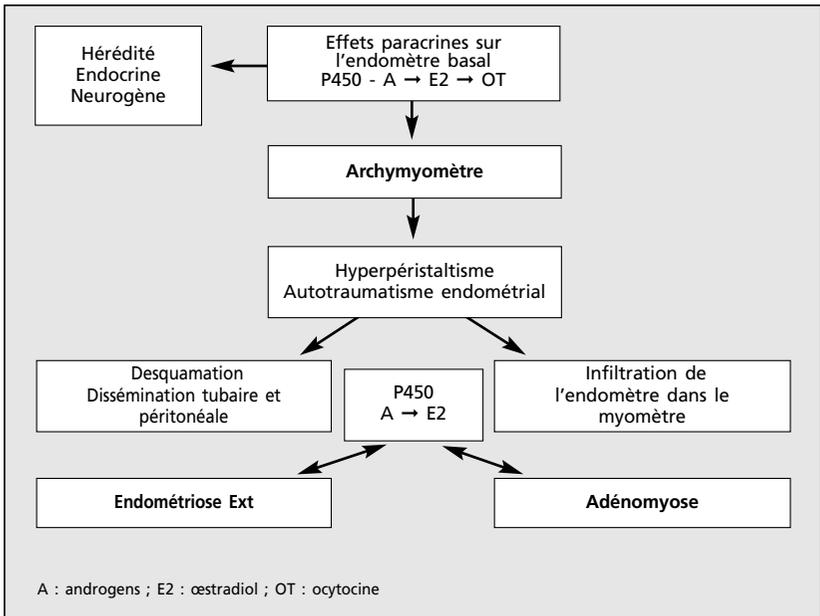
Figure 1 - Adénomyose



- A - Imagerie par résonance magnétique (IRM) du pelvis, en coupe sagittale et séquence T2 : mise en évidence de la zone jonctionnelle (JZ ou ZP pour les Anglo-Saxons)
- B - Représentation de l'orientation des fibres musculaires de l'archimyomètre
- C - Aspect échographique d'un utérus adénomyosique (hypertrophie du mur postérieur)

transport spermatique et à l'implantation [12]. Durant la phase lutéale, les contractions utérines diminuent, deviennent plus courtes et anarchiques (multidirectionnelles), concourant ainsi à localiser l'implantation dans la région fundique de l'utérus. Il est à noter que le trophoblaste envahit cette ZP (qui va se disloquer 7 jours après l'ovulation), mais jamais le myomètre plus profond (sauf placenta accreta ou percreta). Deux circonstances modifient donc cette zone, la grossesse (avec un retour à la normale 15 jours à 6 mois après) et l'adénomyose. De plus l'étude de Mechsner [13] a montré l'hyperexpression des récepteurs à l'ocytocine dans le myomètre des femmes adénomyosiques par rapport aux femmes sans adénomyose, ce qui contribue aussi aux anomalies du péristaltisme utérin. La figure 2 rappelle que la pathogenèse de l'adénomyose et de l'endométriose externe est commune, en liaison avec cette dislocation de l'endomètre [14].

Figure 2 - Physiopathologie de l'endométriose externe et de l'adénomyose, passant par le mécanisme commun de la dislocation de l'endomètre



À côté des modifications du liquide péritonéal retrouvé dans l'endométriose et/ou l'adénomyose qui peuvent interférer avec la fertilité (Tableau 2), l'adénomyose se caractérise par une perturbation de l'implantation embryonnaire. On note un taux élevé de radicaux libres dans la cavité utérine, un développement anormal de l'endomètre perturbant le métabolisme stéroïdien local et une perte des marqueurs de l'implantation. Ainsi le LIF, la glycodéline, l'ostéopontine et la vitronectine sont abaissés, l'IL6, l'IL10, l'IL18 et le TNF α sont augmentés. Noda [15] a montré que l'implantation embryonnaire nécessitait un taux faible de radicaux libres, ceux-ci étant produits par la xanthine oxydase (XO), et métabolisés par la superoxyde dismutase (SOD) et la glutathion peroxydase (GPx). Dans l'adénomyose on retrouve une augmentation de la NOS, de la XO, de la SOD et de la catalase, témoins d'une réaction locale excessive en radicaux libres. Ces radicaux libres ont également un impact sur la fonction spermatique. Récemment Satokata [16] a provoqué chez la souris une mutation du gène HOXA 10 du domaine AbdB (Abdominal B), impliqué dans le développement du système urogénital. Chez la souris homozygote pour cette mutation, les grossesses surviennent mais tous les embryons meurent au moment où HOXA 10 doit être exprimé. Il a été montré que dans l'adénomyose, l'expression d'HOXA 10 est diminuée durant la phase sécrétoire, ce qui pourrait expliquer le faible taux de grossesse des femmes adénomyosiques [17].

Durant la phase lutéale, la persistance des récepteurs aux œstrogènes (ER α) induit la diminution de l'expression de l'intégrine β 3, indispensable à l'implantation, alors que l'hyperexpression myométriale d'ER β contribue à l'hyperplasie myométriale. Au niveau du myomètre, on assiste à une modification des fibres musculaires lisses et

Tableau 2 - Sécrétions utérines perturbées dans l'endométriose pelvienne et l'adénomyose

Sécrétions utérines perturbées dans l'endométriose pelvienne
LIF
MMP 3, 7 et 11
TIMP
Progesterone-receptor isoformes
C3
Glutathion peroxydase
Catalase
Thrombospondine 1
VEGF
Intégrine α v β 3
Glycodéline (PP14)
LIF : leukemia inhibiting factor ; MMP : matrix métalloprotéase ; TIMP : inhibiteur des matrix métalloprotéases ; C3 : fraction 3 du complement ; VEGF : vascular endothelial growth factor

une perte des fibres nerveuses à l'interface endomètre-myéomètre [18]. Durant la phase lutéale, les contractions utérines sont en général rétrogrades, permettant de stabiliser l'embryon vers le fond utérin pour faciliter l'implantation, alors que dans l'adénomyose, les contractions deviennent antérogrades. Il existe également une augmentation d'activité de la cyclo-oxygénase dans le tissu adénomyosique, entraînant la production de PGF2 α responsable de l'hypercontractilité utérine.

Enfin, dans l'adénomyose, à côté de la perturbation endométriale existe une modification de la vascularisation au niveau de l'endomètre eutopique et ectopique, avec une augmentation du VEGF et du HIF-1 α (hypoxie inductible facteur 1 α) [19].

D'autres études ont retrouvé une relation entre adénomyose et infertilité. De Souza [20] rapporte une incidence de 54 % d'adénomyose chez les patientes infertiles (34 ans en moyenne et 70 % nullipares). Ballester [3] a étudié le taux cumulatif de grossesse après traitement chirurgical d'une endométriose colorectale (68,6 %), et retrouve chez les femmes avec adénomyose un taux de 19 % contre 82,4 % chez les femmes sans adénomyose, soit un OR : 0,34 avec un IC 95 % [0,12-0,99]. Kunz [21] a mené deux études concernant l'adénomyose. En 2005, il étudie 227 femmes infertiles (160 avec endométriose et 67 sans). La prévalence de l'adénomyose est de 79 % chez les femmes avec endométriose, passant à 90 % chez celles qui ont un conjoint fertile (défini comme ayant une mobilité de type « a » > 20 %), soit une différence significative ($p < 0,01$). Cet effet de l'adénomyose peut s'expliquer par une perturbation du transport utérin des spermatozoïdes du fait des modifications de l'archimyomètre [22]. La deuxième étude de cet auteur [23] a été menée en 2010 chez 113 femmes infertiles, ayant ou non des ovocytes immatures (en métaphase 1 ou VG). En l'absence d'ovocytes immatures, l'adénomyose est plus fréquente ($p < 0,004$) et le taux de grossesse cumulé est significativement diminué ($p < 0,025$) par rapport aux femmes ayant des ovocytes immatures. Kissler [24] a montré les perturbations du transport utéro-tubaire en hystérosalpingoscintigraphie, avec une corrélation parfaite avec l'augmentation de la zone de jonction (ZP), cependant des différences entre adénomyose focale et adénomyose diffuse. Ainsi dans le groupe des femmes avec adénomyose diffuse, 10 % des transports sont bilatéraux et 15 % controlatéraux, alors qu'en cas d'adénomyose focale les taux sont de 40 et 35 % (65 et 35 % chez les femmes sans adénomyose). Ces résultats sont des arguments pour la prise en charge en FIV des femmes présentant une adénomyose. Adesiyun [25] a montré l'augmentation des obstructions tubaires unilatérale ou bilatérale en cas d'adénomyose (jusqu'à 90 %).

II. DIAGNOSTIC DE L'ADÉNOMYOSE

Aujourd'hui l'échographie et l'IRM sont les examens de référence pour le diagnostic de l'adénomyose et l'évaluation de la profondeur de l'atteinte endométriale [26]. L'hystérogographie est abandonnée, et l'hystérocopie (orifices diverticulaires béants, kystes bleutés, zones d'hypervascularisation focale avec encorbellement de la vascularisation superficielle, rigidité des bords et des cornes utérines) possède une sensibilité et une spécificité de 70 et 60 % respectivement (chez les femmes ayant subi une endométrectomie pour ménométorragies), une valeur prédictive positive (VPP) de 48 % et une valeur prédictive négative (VPN) de 78 % [27].

La définition de l'adénomyose en IRM passe par la mesure de la zone de jonction en séquences pondérées T2 dans le plan sagittal (Figure 1A). Ainsi, une zone de jonction localisée ou diffuse de plus de 5 [28] à 12 mm [29] (97,5 % d'adénomyose), avec ou sans hyposignal, définit l'adénomyose. Ce dernier auteur considère qu'une JZ < 8 mm permet d'exclure une adénomyose. Récemment Gordts [30] a proposé une classification de l'adénomyose : simple hyperplasie de la ZP si l'épaisseur est ≥ 8 mm et < 12 mm chez une femme de 35 ans ou moins ; adénomyose partielle ou diffuse si épaisseur ≥ 12 mm, présence de signaux hyperintenses myométriaux, d'un envahissement du myomètre < 1/3, < 2/3 ou > 2/3 ; et d'adénomyome. Normalement la ZP fait 4 mm, variant de 0,9 mm en fonction du cycle menstruel (croissance maximale entre le J8 et 16 du cycle, du fait de la vascularisation et des fibres musculaires). Il existe des récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone dans cette zone, ce qui explique que la ZP diminue d'épaisseur après la ménopause, sous contraception orale ou agoniste de la GnRH, alors qu'un traitement hormonal substitutif la fait réapparaître.

Avec l'amélioration des sondes d'échographie, de nombreux auteurs pensent que l'échographie (ETG) a des capacités diagnostiques comparables à l'IRM [31]. Hirai [32] démontre que l'échographie vaginale, en particulier 3D, permettait de diagnostiquer l'adénomyose de la même façon, par la ZP et les îlots adénomyosiques intra-myométriaux (Figure 1C). Ainsi, Exacoustos [33] retrouve respectivement pour l'échographie 2D ou 3D une sensibilité de 75 et 91 %, une spécificité de 90 et 88 %, une VPP de 86 et 85 % et une VPN de 82 et 92 %. Dueholm [34] considère malgré tout que l'IRM est supérieure à l'ETG, en particulier pour les adénomyoses moyennes et les gros utérus (> 400 ml), et conclut que l'association ETG/IRM offre les meilleurs critères pour exclure une adénomyose.

III. TRAITEMENTS DE L'ADÉNOMYOSE POUR AMÉLIORER LA FERTILITÉ

III.1. Médical et/ou chirurgical

Dans la mesure où l'hyperœstrogénie joue un rôle initiateur sur le péristaltisme utérin et la dislocation endométriale, le but du traitement médical sera d'entraîner une hypo-œstrogénie [35]. Plusieurs molécules ont été proposées : progestatifs (19 nor-stéroïdes, 17 nor-pregnanes, DIU au lévonorgestrel - Mirena[®], diénogest), danazol, agonistes de la GnRH et demain peut-être les SPRM (*selective progesterone receptor modulator*).

Les agonistes de la GnRH sont connus pour diminuer l'aromatase cytochrome P450 dans l'endomètre eutopique des femmes avec endométriose ou adénomyose. Hishihara [36] a montré la diminution du cytochrome P450 après un mois de traitement par agoniste de la GnRH. De même, les agonistes de la GnRH diminuent l'infiltrat macrophagique constaté dans l'adénomyose [37] et suppriment les peroxy-nitrites, produits toxiques pour les tissus. Mijatovic [38] a montré que la présence d'une adénomyose n'est pas un facteur péjoratif de grossesse en FIV, à condition qu'un traitement par agoniste de la GnRH soit prescrit 3 mois avant la prise en charge.

Le traitement chirurgical de l'adénomyome est plus indiqué que les traitements chirurgicaux conservateurs des adénomyoses extensives, efficace sur les douleurs mais avec un très faible taux de grossesse. Le traitement endoscopique peut être proposé après échec du traitement médical. Il consiste à détruire électivement certaines zones localisées d'adénomyose, en proscrivant toute destruction massive de l'endomètre. Cette coagulation est réalisée soit par le laser Nd-Yag, soit par la pointe électrique monopolaire. Le risque d'une telle chirurgie est la survenue d'une synéchie iatrogène. L'effet d'une telle destruction sur la fertilité est difficile à quantifier, dans la mesure où les foyers moyens et profonds ne sont pas détruits et du fait de l'intrication fréquente à d'autres pathologies (myomes, polypes, atteinte interstitielle tubaire). Certains auteurs ont également décrit par laparotomie des hystérotomies avec résections de nodules myométriaux [39]. Des études ont montré les effets positifs des agonistes de la GnRH +/- chirurgie (adénomyomectomie → 50 % de grossesse, [40]). Al-Jama [41] compare deux groupes, l'un traité par agoniste de la GnRH seul (6 mois) et l'autre par chirurgie (exérèse microchirurgicale des adénomyomes), puis agoniste 6 mois. Après un suivi de 3 ans, les taux de grossesse sont

respectivement de 13,6 % dans le premier groupe et 44,4 % dans le 2^e groupe ($p : 0,0393$). Cette différence en termes de taux de grossesse pourrait s'expliquer par la récurrence des adénomyomes et de l'adénomyose à l'arrêt des agonistes, comme cela est observé en cas de traitement préopératoire pour des myomes.

III.2. En assistance médicale à la procréation (AMP)

Cette pathologie est fréquente chez les femmes de plus de 38-40 ans prises en charge en AMP. Cette pathologie peut s'accompagner d'une perturbation de la fonction ovarienne avec augmentation des ovocytes immatures et d'un défaut d'implantation de l'embryon. Les études de l'impact de l'adénomyose sur les résultats en FIV sont variables dans la littérature, certaines témoignant d'un effet péjoratif, d'autres sans effet.

III.2.a. Études avec effet péjoratif sur les taux de grossesse

Maubon [42] a étudié 148 femmes ayant eu 253 transferts (232 en FIV et 21 TEC). L'IRM était réalisée par un même radiologue avec une coupe sagittale et 3 mesures de la ZP, antérieure, postérieure et fundique. Il définit ainsi l'AJZ qui est la moyenne des trois mesures et la MJZ, qui est la valeur maximale des trois mesures. Ainsi, la valeur moyenne de l'AJZ est de 5,9 mm (2-20) et celle de la MJZ de 7,9 mm (2-30), variant avec l'âge de la femme. Concernant l'AJZ, les femmes enceintes ont une valeur moyenne de 5,1 mm contre 6,8 chez les non enceintes ($p < 0,0001$) et la MJZ est respectivement de 6,2 *versus* 9,7 mm ($p < 0,0001$). Après réalisation d'une courbe ROC donnant comme seuil de la MJZ la valeur de 10 mm, les résultats en termes de grossesse par transfert sont de 45 % pour une MJZ ≤ 10 mm (65 % des cas), de 16 % pour une MJZ entre 10 et 12 mm (25 %) et de 5 % si la MJZ est supérieure à 12 mm (10 %). Ainsi, l'odds ratio du taux de grossesse par transfert (MJZ +/- 10 mm) est égal à 9 avec un IC 95 % : 3,2-29, indépendant de l'âge, du nombre d'embryons transférés et de la qualité de ceux-ci. Les mêmes résultats sont observés avec une AJZ de plus ou moins 7 mm. En combinant ces deux paramètres (MJZ > 10 mm et AJZ > 7 mm), le taux de grossesse s'effondre à 2,4 % (contre 44,6 % avec les autres combinaisons), ce qui donne un OR : 32 avec un IC 95 % : 4,2-241 ($p < 0,0001$). Cet auteur propose donc la réalisation d'une IRM après deux échecs de transfert, et incite à traiter par agoniste de la GnRH pendant 6 mois avant le transfert, ce qui contribue à diminuer la ZP (données non publiées : 22 femmes traitées \rightarrow 8 grossesses). Cette étude montre donc que l'épaisseur de la ZP est

inversement corrélée au taux d'implantation, et que les agonistes de la GnRH, connus pour diminuer l'épaisseur de la ZP, améliorent les résultats en FIV.

L'étude de Thalluri [43] montre l'effet délétère de l'adénomyose lors des protocoles antagonistes en FIV. Sur les 213 femmes éligibles de l'étude, 38 (17,8 %) présentaient une adénomyose diagnostiquée à l'échographie et 175 pas d'adénomyose. Les taux de grossesse évolutive sont de 23,6 % dans le groupe adénomyose contre 44,6 % dans le deuxième groupe ($p : 0,017$), différence significative persistante même après ajustement sur l'âge des femmes et la durée de l'infertilité.

Salim [44] a mené une étude prospective sur l'impact de l'adénomyose diagnostiquée par l'échographie en FIV/ICSI. Deux cent cinquante-six femmes constituait le groupe témoin et 19 étaient atteintes d'adénomyose. Les taux de grossesse clinique et évolutive sont significativement ($p < 0,001$) inférieurs en cas d'adénomyose, respectivement 22,2 *versus* 47,2 % et 11,1 *versus* 45,9 %. Le taux de fausses couches spontanées (FCS) est significativement plus élevé dans le groupe adénomyose (50 *versus* 2,8 % ; $p < 0,001$).

D'autres effets de l'adénomyose sont également retrouvés. Chiang [45], dans une étude contrôlée comparant 19 femmes avec une adénomyose diffuse diagnostiquée par échographie à 144 femmes contrôle avec un utérus normal révèle un taux de FCS significativement plus élevé dans le premier groupe (66,7 *versus* 8 % ; OR : 7,5 ; $p < 0,04$). D'autres auteurs ont retrouvé cette augmentation des FCS en cas d'adénomyose [46-48]. Martinez-Conejero [49] a rapporté des taux de grossesse après don d'ovocytes identiques dans les deux groupes (40 % en cas d'adénomyose *versus* 44 % sans), mais des taux de FCS doublés en cas d'adénomyose (13,1 *versus* 7,2 %). Les études de Ferrero [50], de Darai [51] et de Shimizu [52] ont montré l'effet délétère de l'adénomyose sur les chances de grossesse en FIV, même après résection d'un nodule rectovaginal ($p < 0,04$). Wold [53] retrouve enfin une augmentation des accouchements prématurés en cas d'adénomyose, sans impact sur les taux de grossesse.

III.2.b. Études sans effet sur les taux de grossesse

Mijatovic [38] a réalisé une étude rétrospective chez 74 patientes infertiles traitées chirurgicalement pour endométriose et prises en charge en FIV/ICSI avec un protocole ultra-long (3 mois d'agoniste de la GnRH). L'adénomyose a été retrouvée dans 27 % des cas. La réponse folliculaire, les taux de fécondation, les taux de grossesse et de FCS laissent à penser que l'adénomyose ne représente pas un facteur péjoratif pour la prise en charge en FIV. La grande critique de cette

étude est l'absence de groupe contrôle où les femmes avec adénomyose ne seraient pas traitées par des agonistes de la GnRH avant FIV/ICSI. De même, Camargo [54] ne retrouvait pas d'effet délétère de l'adénomyose sur les taux de grossesse post-FIV. Costello [55] rapporte une étude en FIV/ICSI avec protocole agoniste long entre 37 femmes avec adénomyose diagnostiquée à l'échographie et 164 sans adénomyose où il ne retrouve aucune différence en ce qui concerne la réponse ovarienne à la stimulation (10 ovocytes récupérés), les taux de grossesse évolutive (29,7 *versus* 29,3 %) et les taux de fausses couches spontanées (15,4 *versus* 27,1 %). Nous avons rapporté en FIV/ICSI des résultats similaires en termes de grossesse qu'il y ait ou non une endométriose chez les femmes de 35 ans ou plus (où l'adénomyose pourrait être retrouvée), sans augmentation des FCS [Merviel P *et al.*, poster FFER 2013]. Soares [56] a montré un effet délétère de l'endométriose et de l'adénomyose sur les chances de grossesse en cycle naturel chez les femmes receveuses après don d'ovocytes, alors qu'il n'existe aucun impact lorsqu'une préparation endométriale a eu lieu par agoniste de la GnRH + œstrogènes puis progestérone.

CONCLUSION

L'adénomyose est responsable de perturbations physiopathologiques diminuant les chances de grossesse, cependant son effet au cours de la prise en charge en FIV/ICSI est atténué par la prescription de protocoles longs ou ultra-longs avec les agonistes de la GnRH. Certains auteurs signalent une augmentation des FCS, peut-être en rapport avec l'activité myométriale particulière de cette pathologie. Les autres traitements médicaux et le traitement chirurgical de l'adénomyose ne donnent pas satisfaction. Cependant dans les prochaines années les SPRM (*selective progesterone receptor modulators*), molécules agonistes/antagonistes du récepteur de la progestérone, pourraient apporter un bénéfice. Ils sont responsables d'une anovulation, d'une aménorrhée et d'une baisse des prostaglandines, ce qui entraîne une amélioration des douleurs et une régression des lésions dans l'endométriose, sans entraîner d'hypo-œstrogénie [57].

Bibliographie

- [1] Bird CC, McElin TW, Manola-Estrella P. The elusive adenomyosis of the uterus-revisited. *Am J Obstet Gynecol* 1972;112:583-93.
- [2] Campo S, Campo V, Benagiano G. Infertility and adenomyosis. *Obstet Gynecol Int* 2012;ID786132:8.
- [3] Ballester M, Oppenheimer A, Mathieu-d'Argent E, Touboul C, Antoine JM, Nisolle M, Daraï E. Deep infiltrating endometriosis is a determinant factor of cumulative pregnancy rate after intracytoplasmic sperm injection/*in vitro* fertilization cycles in patients with endometriomas. *Fertil Steril* 2012;97:367-72.
- [4] Levy G, Dehaene A, Laurent N, Lernout M, Collinet P, Lucot JP, Lions C, Poncelet E. An update on adenomyosis. *Diag Interv Imaging* 2013;94:3-25.
- [5] Honore LH, Cumming DC, Dunlop DL, Scott JZ. Uterine adenomyoma associated with infertility: a report of three cases. *J Reprod Med* 1988;33:331-5.
- [6] Azziz R. Adenomyosis in pregnancy. A review. *J Reprod Med* 1986;31:224-7.
- [7] Shrestha A. Risk factors for adenomyosis. *J Nepal Health Res Counc* 2012;10:229-33.
- [8] Ferenczy A. Pathophysiology of adenomyosis. *Hum Reprod Update* 1998;4:312-22.
- [9] Bergeron C, Amant R, Ferenczy A. Pathology and physiopathology of adenomyosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2006;20:511-21.
- [10] Brosens J, Verhoeven H, Campo R, Gianaroli L, Gordts S, Hazekamp J. High endometrial aromatase P450 mRNA expression is associated with poor IVF outcome. *Hum Reprod* 2004;19:352-6.
- [11] Leyendecker G, Kunz G, Kissler S, Wildt L. Adenomyosis and reproduction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2006;20:523-46.
- [12] Piver P, Maubon A, Kapella M, Gana J, Paulhiac S, Aubard Y. Magnetic resonance imaging evaluation of adenomyosis with in IVF patient's pregnancy rate is linked to measures of junction zone. *Fertil Steril* 2003;80:S73-4.
- [13] Mechsner S, Grum B, Gericke C, Loddenkemper C, Dudenhausen JW, Ebert AD. Possible roles of oxytocin receptor and vasopressin-1a receptor in the pathomechanism of dysperistalsis and dysmenorrhea in patients with adenomyosis uteri. *Fertil Steril* 2010;94:2541-6.
- [14] Leyendecker G, Herbertz M, Kunz G, Mall G. Endometriosis results from the dislocation of basal endometrium. *Hum Reprod* 2002;17:2725-36.
- [15] Noda Y, Matsumoto H, Umaoka Y, Tatsumi K, Kishi J, Mori T. Involvement of superoxide radicals in the mouse two-cell block. *Mol Reprod Dev* 1991;28:356-60.
- [16] Satokata I, Benson G, Maas R. Sexually dimorphic sterility phenotypes in HOXA10-deficient mice. *Nature* 1995;374:460-3.
- [17] Fischer CP, Kayisili U, Taylor HS. HOXA10 expression is decreased in endometrium of women with adenomyosis. *Fertil Steril* 2011;95:1133-6.
- [18] Quinn M. Uterine innervation in adenomyosis. *J Obstet Gynaecol* 2007;27:287-91.
- [19] Ota H, Tanaka T. Stromal vascularization in the endometrium during adenomyosis. *Microsc Res Tech* 2003;60:445-9.
- [20] De Souza NM, Brosens JJ, Schwieso JE, Paraschos T, Winston RM. The potential value of magnetic resonance imaging in infertility. *Clin Radiology* 1995;50:75-9.
- [21] Kunz G, Beil D, Huppert P, Noe M, Kissler S, Leyendecker G. Adenomyosis in endometriosis - Prevalence and impact on fertility. Evidence from magnetic resonance imaging. *Hum Reprod* 2005;20:2309-16.
- [22] Kunz G, Beil D, Deininger H, Wildt L, Leyendecker G. The dynamics of rapid sperm transport through the female genital tract: evidence from vaginal sonography of uterine peristalsis and hysterosalpingoscintigraphy. *Hum Reprod* 1996;11:627-32.
- [23] Kunz G, Herbertz M, Beil D, Huppert P, Leyendecker G. Adenomyosis as a disorder of the early and late human reproductive period. *Reprod Biomed Online* 2007;15:681-5.
- [24] Kissler S, Hamscho N, Zangos S, Wiegatz I, Schlichter S, Menzel C, Doebert N, Gruenwald F, Vogl TJ, Gaetje R, Rody A, Siebzehrnuebl E, Kunz G, Leyendecker G, Kaufmann M. Uterotubal transport disorder in adenomyosis and endometriosis - A cause for infertility. *Br J Obstet Gynaecol* 2006;113:902-8.

- [25] Adesiyun AG, Samaila MO, Kolawole A. Adenomyosis uteri in infertile women: experience in a tropical community teaching hospital. *Pakistan J Med Sci* 2008;24:38-43.
- [26] Bazot M, Fiori O, Daraï E. Adenomyosis in endometriosis - Prevalence and impact on fertility. Evidence from magnetic resonance imaging. *Hum Reprod* 2006;21:1101-2.
- [27] Merviel P, Mergui JL, Sananes S, Antoine JM, Salat-Baroux J, Uzan S. Role of hysteroscopy in the diagnosis and treatment of infertility. *Presse Med* 2000;29:1302-10.
- [28] Togashi K, Ozasa H, Konishi I, Itoh H, Nishimura K, Fujisawa I, Noma S, Sagoh T, Minami S, Yamashita K. Enlarged uterus: differentiation between adenomyosis and leiomyoma with MR imaging. *Radiology* 1989;171:531-4.
- [29] Reinhold C, McCarthy S, Bret PM, Mehio A, Atri M, Zakarian R, Glaude Y, Liang L, Seymour RJ. Diffuse adenomyosis: comparison of endometrial US and MR imaging with histopathologic correlation. *Radiology* 1996;199:151-8.
- [30] Gordts S, Brosens JJ, Fusi L, Benagiano G, Brosens I. Uterine adenomyosis: a need for uniform terminology and consensus classification. *Reprod Biomed Online* 2008;17:244-8.
- [31] Valentin L. Imaging in gynaecology. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2006;20:881-906.
- [32] Hirai M, Shibata K, Sagai H, Sekiya S, Goldberg BB. Transvaginal pulsed and color Doppler sonography for the evaluation of adenomyosis. *J Ultrasound Med* 1995;14:529-32.
- [33] Exacoustos C, Brienza L, Di Giovanni A, Szabolcs B, Romanini ME, Zupi E, Arduini D. Adenomyosis: three-dimensional sonographic findings of the junctional and correlation with histology. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;37:471-9.
- [34] Dueholm M, Lundorf E. Transvaginal ultrasound or MRI for diagnosis of adenomyosis. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007;19:505-12.
- [35] Devlieger R, D'Hooghe T, Timmerman D. Uterine adenomyosis in the infertility clinic. *Hum Reprod Update* 2003;9:139-47.
- [36] Hishihara H, Kitawaki J, Kado N, Koshiba H, Fushiki S, Honjo H. Gonadotropin-releasing hormone agonist and danazol normalize aromatase cytochrome P450 expression in eutopic endometrium from women with endometriosis, adenomyosis, or leiomyomas. *Fertil Steril* 2003;79:735-42.
- [37] Khan KN, Kitajima M, Hiraki K, Fujishita A, Sekine I, Ishimaru T, Masuzaki H. Changes in tissue inflammation, angiogenesis and apoptosis in endometriosis, adenomyosis and uterine myoma after GnRH agonist therapy. *Hum Reprod* 2010;25:642-53.
- [38] Mitajovic V, Florijn E, Halim N, Schats R, Hompes P. Adenomyosis has no adverse effects on IVF/ICSI outcomes in women with endometriosis treated with long-term pituitary down-regulation before IVF/ICSI. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010;151:62-5.
- [39] Wang PH, Fuh JL, Chao HT, Liu WM, Cheng MH, Chao KC. Is the surgical approach beneficial to subfertile women with symptomatic extensive adenomyosis? *J Obstet Gynaecol Res* 2009;35:495-502.
- [40] Osada H, Silber S, Kakinuma T, Nagaishi M, Kato K, Kato O. Surgical procedure to conserve the uterus for future pregnancy in patients suffering from massive adenomyosis. *Reprod Biomed Online* 2011;22:94-9.
- [41] Al Jama FE. Management of adenomyosis in subfertile women and pregnancy outcome. *Oman Med J* 2011;26:178-81.
- [42] Maubon A, Faury A, Kapella M, Pouquet M, Piver P. Uterine junctional zone at magnetic resonance imaging: a predictor of *in vitro* fertilization implantation failure. *J Obstet Gynaecol Res* 2010;36:611-8.
- [43] Thalluri V, Tremellen KP. Ultrasound diagnosed adenomyosis has a negative impact on successful implantation following GnRH antagonist IVF treatment. *Hum Reprod* 2012;27:3487-92.
- [44] Salim R, Riris S, Saab W, Abramov B, Khadum I, Serhal P. Adenomyosis reduces pregnancy rates in infertile women undergoing IVF. *Reprod Biomed Online* 2012;25:273-7.
- [45] Chiang CH, Chang MY, Shiau CS, Hou HC, Hsieh T'ST, Soong YK. Effect of a sonographically diffusely enlarged uterus without distinct uterine masses on the outcome of *in vitro* fertilization-embryo transfer. *J Assist Reprod Genet* 1999;16:369-72.
- [46] Tremellen K, Russell P. Adenomyosis is a potential cause of recurrent implantation failure during IVF treatment. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2011;51:280-3.
- [47] Kano T, Furudono M, Nabetani M. The incidence of endometriosis and adenomyosis in

patients with habitual abortion in relation to immunological abnormalities. JPN J Fertil Steril 1997;42:113-8.

[48] Parazzini F, Vercellini P, Panazza S, Chatenoud L, Oldani S, Crosignani PG. Risk factors for adenomyosis. Hum Reprod 1997; 12:1275-9.

[49] Martinez-Conejero JA, Morgan M, Montesinos M, Fortuno S, Meseguer M, Simon C, Horcajadas JA, Pellicer A. Adenomyosis does not affect implantation, but is associated with miscarriage in patients undergoing oocyte donation. Fertil Steril 2011;96:943-50.

[50] Ferrero S, Anserini P, Abbamonte LH, Ragni N, Camerini G, Remorgida V. Fertility after bowel resection for endometriosis. Fertil Steril 2009;92:41-6.

[51] Daraï E, Carbonnel M, Dubernard G, Lavoué V, Coutant C, Bazot M, Ballester M. Determinant factors of fertility outcomes after laparoscopic colorectal resection for endometriosis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2010;149:210-4.

[52] Shimizu Y, Fukuda J, Kawamura K, Tanaka T. Retrospectively analysis of the fertility of adenomyosis and the outcome of adeno-

myosis complicated pregnancy in *in vitro* fertilization patients. Fertil Steril 2002;77:S50.

[53] Wold AD, Patrizio P, Sepulveda J, Eduse A, Arici A. The impact of MRI-confirmed diagnosis of adenomyosis on the success rates of infertility treatment. Fertil Steril 2005;84:S192-3.

[54] Camargo F, Gaytan J, Caligara C, Simon C, Pellicer A. Impact of ultrasound diagnosis of adenomyosis on recipients of sibling oocytes. Fertil Steril 2001;76:abstract P-111.

[55] Costello MF, Lindsay K, McNally G. The effect of adenomyosis on *in vitro* fertilization and intra-cytoplasmic sperm injection treatment outcome. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2011;158:229-34.

[56] Soares SR, Garcia-Velasco JA, Fernandez M, Bosch E, Remohi J, Pellicer A, Simon C. Clinical factors affecting endometrial receptiveness in oocyte donation cycles. Fertil Steril 2008;89:491-501.

[57] Merviel P, Lourdel E, Sanguin S, Gagneur O, Cabry R, Nasreddine A. Intérêt actuel des SPRM (*selective progesterone receptor modulator*) dans l'endométriose. Gynecol Obstet Fertil 2013;41:524-8.

