

Adénomyose et infertilité

RÉSUMÉ : L'adénomyose est liée à l'invagination d'îlots endométriaux au sein du myomètre, entraînant une perturbation de l'activité contractile de celui-ci. D'autres anomalies utérines coexistent : cytokines, intégrines, radicaux libres, gène *HOXA10*, vascularisation endométriale.

Les traitements médicaux et chirurgicaux sont décevants, à l'exception des agonistes de la GnRH et peut-être demain des SPRM. En FIV/ICSI, la prescription longue ou ultra-longue des agonistes de la GnRH permet de compenser les anomalies de l'implantation constatées dans cette pathologie. Il existe une augmentation des fausses-couches spontanées en cas d'adénomyose.



→ **P. MERVIEL**^{1, 3},
E. LOURDEL^{1, 2}, **R. CABRY**^{2, 3},
F. SCHEFFLER^{2, 3},
A. GRAFF², **H. LECONTE**²,
N. BELHADRI-MANSOURI²,
N. CELTON²,
M. BENKHALIFA^{2, 3},
H. COPIN^{2, 3}

¹ Service de Gynécologie-Obstétrique, CHU Amiens-Picardie, AMIENS.

² Service de Médecine et Biologie de la Reproduction et Cytogénétique, CHU Amiens-Picardie, AMIENS.

³ Université de Picardie Jules-Verne, UFR de Médecine, AMIENS.

L'adénomyose est liée à la présence anormale d'îlots endométriaux au sein du myomètre au-delà de 2,5 mm par rapport à la cavité utérine, entourés d'une prolifération de fibres musculaires lisses [1]. D'abord localisée à la partie interne du myomètre, cette invagination peut atteindre la séreuse, créant une continuité avec les nodules endométriosiques de la cloison rectovaginale [2]. La confirmation d'une adénomyose demeure histologique malgré les progrès réalisés par l'iconographie (échographie 2D ou 3D et surtout imagerie par résonance magnétique [IRM]).

Cette pathologie survient essentiellement chez les femmes de plus de 35 ans (51 % entre 40 et 50 ans), avec exceptionnellement quelques cas d'adénomyose floride ou d'adénomyome chez des femmes de moins de 20 ans. Cette survenue tardive de l'adénomyose pose problème pour évaluer sa réelle responsabilité sur la fertilité, d'autant plus qu'elle est souvent associée à d'autres pathologies pouvant également interférer avec la fertilité [3], 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 cet article 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.

Relations entre l'adénomyose et l'infertilité

Au plan physiopathologique, l'adénomyose est secondaire à une invagination de la partie profonde de l'endomètre à travers les fibres myométriales, ou le long des lymphatiques intramyométriaux, en relation avec des microtraumatismes endométriaux.

L'hyperactivité de l'aromatase cytochrome P450 constatée dans l'adénomyose contribue à une hyperestrogénie locale, qui entraîne un hyperpéristaltisme et une hyperpression endocavitaire, provoquant des microtraumatismes disloquant l'endomètre basal et conduisant à son invagina-

tion. Il s'ensuit une réorganisation de l'archimyomètre (couche interne circulaire du myomètre, encore appelée zone de jonction [JZ ou ZP pour les Anglo-Saxons]), avec infiltrat macrophagique, réaction inflammatoire chronique médiée par les cytokines, les prostaglandines, l'ocytocine et des facteurs de croissance (fig. 1).

ment dans cette JZ (et pas dans le myomètre profond), avec une direction cervicofundique 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 transport spermatique et à l'implanta-

tion. De plus, l'étude de Mechsner [4] a montré l'hyperexpression des récepteurs à l'ocytocine dans le myomètre des femmes adényosiques par rapport aux femmes sans adényose, ce qui contribue aussi aux anomalies du péristaltisme utérin. Enfin, des facteurs génétiques existent également pour prédisposer à la survenue de l'endométriose et de l'adényose ou expliquer certaines résistances aux traitements (modification des récepteurs de la progestérone par exemple) (tableau I). La figure 2 rappelle que la pathogenèse de l'adényose et de l'endométriose externe est commune, en liaison avec cette dislocation de l'endomètre [5].

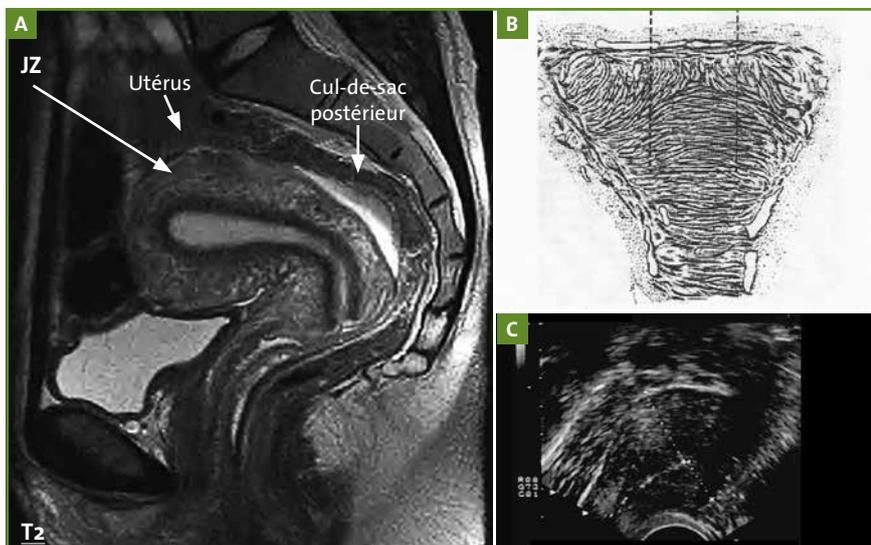


FIG. 1 : Adényose. A. Imagerie par résonance magnétique (IRM) du pelvis, en coupe sagittale et séquence T2 : mise en évidence de la zone jonctionnelle (JZ ou ZP pour les Anglo-Saxons). B. Représentation de l'orientation des fibres musculaires de l'archimyomètre. C. Aspect échographique d'un utérus adényosique (hypertrophie du mur postérieur).

Gènes prédisposants à la survenue d'une endométriose
Aromatase
17 β-hydroxystéroïde déshydrogénase
Cytochrome P450
N-acétyl transférase 2
Glutathione-S-transférase M1, T1
Galactose-1-phosphate uridylyltransférase
Récepteur des estrogènes
Récepteur de la progestérone
Récepteur des androgènes
P53
...

TABLEAU I : Facteurs génétiques prédisposant à la survenue d'une endométriose et/ou adényose.

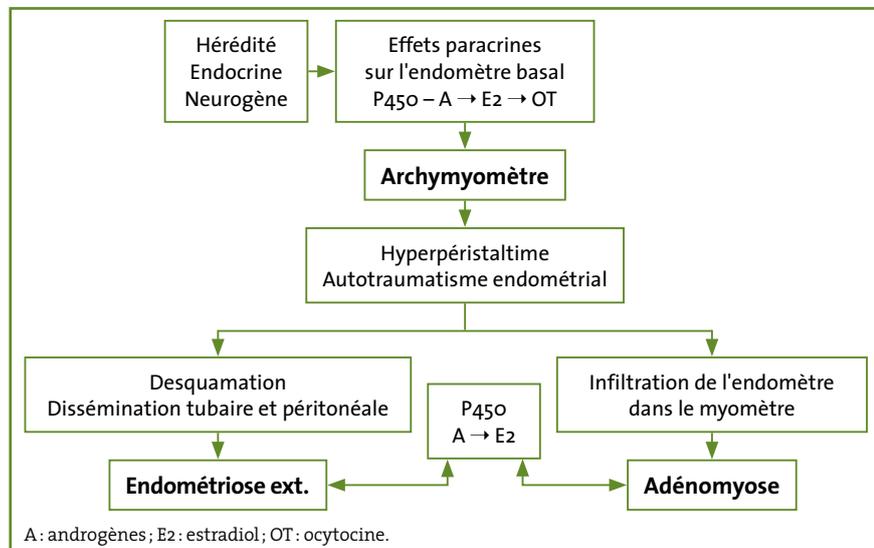


FIG. 2 : Physiopathologie de l'endométriose externe et de l'adényose, passant par le mécanisme commun de la dislocation de l'endomètre.

À côté des modifications du liquide péritonéal, retrouvé dans l'endométriose et/ou l'adényose qui peuvent interférer avec la fertilité (tableau II), l'adényose 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 TNFα sont augmentées.

Récemment, Satokata [6] a provoqué chez la souris une mutation du gène *HOXA10* du domaine Abd-B

REVUES GÉNÉRALES

Fertilité

Sécrétions utérines perturbées dans l'endométriose pelvienne

LIF
MMP 3, 7 et 11
TIMP
Récepteur des isoformes de progestérone
C3
Glutathion peroxydase
Catalase
Thrombospondine 1
VEGF
Intégrine $\alpha v \beta 3$
Glycodéline (PP14)

LIF: *Leukemia inhibitory factor*;
MMP: *Matrix metalloproteinases*;
TIMP: *Tissue inhibitors of metalloproteinases*; C3: fraction 3 du complément; VEGF: *Vascular endothelial growth factor*.

TABLEAU II: Sécrétions utérines perturbées dans l'endométriose pelvienne et l'adénomyose.

(*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 *HOXA10* doit être exprimé. Il a été montré que, dans l'adénomyose, l'expression d'*HOXA10* est diminuée durant la phase sécrétoire, ce qui pourrait expliquer le faible taux de grossesse des femmes adénomyosiques [7].

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).

Plusieurs études cliniques ont retrouvé une relation entre adénomyose et infertilité:

>>> Ballester *et al.* [2] ont étudié le taux cumulatif de grossesse après traitement chirurgical d'une endométriose coloproctale (68,6 %), et ont retrouvé 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 *et al.* [8] ont mené en 2005 une étude chez 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.

>>> Kissler *et al.* [9] ont montré les perturbations du transport utéro-tubaire en hystérosalpingographie-scintigraphie; la corrélation a été parfaite, avec l'augmentation de la zone de jonction, mais des différences entre adénomyose focale et diffuse cependant. 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.

Prise en charge de l'adénomyose en cas d'infertilité

1. Médical et/ou chirurgical

Dans la mesure où l'hyperestrogénie joue un rôle initiateur sur le péristaltisme utérin et la dislocation endométriale, le but du traitement médical sera d'entraîner une hypoestrogénie. Plusieurs molécules ont été proposées: progestatifs (19-nor-stéroïdes, 17-nor-pregnanes, DIU au lévonorgestrel [Mirena, Dienogest]), Danazol, agonistes de la GnRH et demain les *selective progesterone receptor modulators* (SPRM). Néanmoins, du fait d'une perturbation des récepteurs de la progestérone dans cette pathologie,

il existe une résistance de l'adénomyose aux traitements progestatifs.

Les agonistes de la GnRH sont connus pour diminuer l'aromatase cytochrome P450 dans l'endomètre eutopique des femmes avec endométriose ou adénomyose. Hishihara *et al.* [10] ont montré la diminution du cytochrome P450 après 1 mois de traitement par agoniste de la GnRH. De même, les agonistes de la GnRH diminuent l'infiltrat macrophagique constaté dans l'adénomyose et suppriment les peroxy-nitrites, produits toxiques pour les tissus. Mijatovic (2010) 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.

L'intérêt des SPRM est d'être efficace sur les lésions d'endométriose sans avoir les effets secondaires des traitements précédents. Ils entraînent une inhibition sélective de la prolifération endométriale sans déprivation estrogénique, une suppression réversible des saignements endométriaux via un effet direct sur les vaisseaux utérins et une suppression de la production des prostaglandines [11].

Le traitement chirurgical de l'adénomyome est plus indiqué que les traitements chirurgicaux conservateurs des adénomyoses extensives, efficaces sur les douleurs mais très faiblement sur les taux de grossesse. L'effet d'une telle chirurgie 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. Al-Jama (2011) a comparé 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 deuxième 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.

Dans une récente méta-analyse, Vercellini *et al.* [12] ont étudié l'impact d'une adénomyose associée en cas de traitement chirurgical d'une endométriose de la cloison recto-vaginale ou digestive. Il ressort des cinq études sélectionnées que le taux de grossesse est de 11,9 % en cas d'adénomyose associée contre 43 % sans (RR: 0,32 avec IC 95 % [0,16-0,66]), d'où la conclusion d'informer ces femmes des faibles chances de grossesse après intervention en cas d'adénomyose associée.

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. Néanmoins, il semble que l'adénomyose ait un impact plutôt sur l'implantation embryonnaire (OR: 0,79 [0,67-0,93]; Brown J. *Cochrane Database*, 2014) que sur la fécondation (OR: 1,01 [0,93-1,10]), contrairement à l'endométriose externe.

Ainsi, Salim (2012) a conduit une étude prospective sur l'impact de l'adénomyose diagnostiquée par l'échographie en FIV/ICSI. 256 femmes constituaient 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 vs 47,2 % et 11,1 vs 45,9 %. Le taux de fausse-couche spontanée (FCS) est signifi-

cativement plus élevé dans le groupe adénomyose (50 vs 2,8 % ; $p < 0,001$).

Maubon *et al.* [13] ont étudié 148 femmes ayant eu 253 transferts (232 en FIV et 21 TEC). Une IRM pelvienne avec une coupe sagittale permettait de définir trois mesures de la ZP, antérieure, postérieure et fundique. L'AJZ était la moyenne des trois mesures et la MJZ la valeur maximale des trois mesures. Après réalisation d'une courbe ROC donnant comme seuil de la MJZ la valeur de 10 mm, les taux 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 %). L'*odds ratio* du taux de grossesse par transfert (MJZ ± 10 mm) est égal à 9 [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 ± 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 [4,2-241] ($p < 0,0001$). Cet auteur propose donc la réalisation d'une IRM à la recherche d'une adénomyose 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, l'activité de l'aromatase cytochrome P450, l'infiltrat macrophagique et les radicaux libres.

De même, Soares (2008), au cours des transferts d'embryons congelés, a montré un effet délétère de l'endométriose et de l'adénomyose sur les chances de grossesse en cycle naturel, alors qu'il ne retrouve aucun impact lorsqu'une préparation endométriale a eu lieu par agoniste de la GnRH + œstrogènes puis progestérone.

Plus récemment, Niu (2013) rapporte des taux de grossesse de 51 % en cas de traitement de préparation endométriale

avec un agoniste de la GnRH, puis un traitement substitutif en vue d'un transfert d'embryons congelés versus 25 % en cas de traitement substitutif seul.

Les études de Ferrero (2009) et de Darai [14] confirment cet effet délétère de l'adénomyose sur les chances de grossesse en FIV, même après résection d'un nodule recto-vaginal ($p < 0,04$).

À l'opposé, deux études retrouvent des résultats similaires avec ou sans adénomyose. Dans celle de Mijatovic (2010), 74 patientes infertiles ont été traitées chirurgicalement pour endométriose et prises en charge en FIV/ICSI avec un protocole ultra-long (3 mois) d'agoniste de la GnRH. Seules 20 femmes présentaient une adénomyose, ce qui est faible. De plus, il n'existait pas de groupe contrôle où les femmes avec adénomyose n'étaient pas traitées par des agonistes de la GnRH avant FIV/ICSI.

Costello (2011) a rapporté une étude en FIV/ICSI avec protocole agoniste long entre 37 femmes avec adénomyose diagnostiquée à l'échographie et 164 sans adénomyose. Il ne retrouvait aucune différence en ce qui concerne la réponse ovarienne à la stimulation (10 ovocytes récupérés), les taux de grossesse évolutive (29,7 vs 29,3 %) et les taux de fausses-couches spontanées (15,4 vs 27,1 %). Mais, ici encore, l'effectif des femmes avec adénomyose est faible et les deux groupes déséquilibrés.

D'autres études sont rapportées dans le **tableau III** (page suivante). En 2014, une méta-analyse de Vercellini *et al.* [15] a fait le point sur l'impact de l'adénomyose sur les chances de grossesse en AMP. Des neuf études sélectionnées, il ressort que le taux de grossesse clinique est de 40,5 % en cas d'adénomyose vs 49,8 % sans, ce qui donne un RR de 0,72 avec IC 95 % [0,55-0,95]. Cette étude met aussi en évidence l'aug-

REVUES GÉNÉRALES

Fertilité

mentation du risque de fausses-couches spontanées du 1^{er} trimestre observée dans l'adénomyose, avec un RR de 2,12 (IC 95 % [1,20-3,75]). Si une désensibilisation avec un protocole long d'agoniste de la GnRH permet d'obtenir des taux de grossesse comparables aux femmes sans adénomyose, l'utilisation d'un protocole court d'agoniste entraîne une chute des résultats (RR: 0,58; IC 95 % [0,38-0,88]).

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. Toutefois, dans les prochaines années, les SPRM – molécules agonistes/antagonistes du récepteur de la progestérone – pourraient apporter un bénéfice.

Bibliographie

- CAMPO S *et al.* Infertility and adenomyosis. *Obstet Gynecol Int*, 2012; ID 786132, 8 pages.
- BALLESTER M *et al.* Deep infiltrating endometriosis is a determinant factor of cumulative pregnancy rate after intracytoplasmic sperm injection/in vitro fertilization cycles in patients with endometriomas. *Fertil Steril*, 2012;97:367-372.
- FERENCZY A. Pathophysiology of adenomyosis. *Hum Reprod Update*, 1998;4:312-322.
- MECHSNER S, GRUM B, GERICKE C *et al.* Possible roles of oxytocin receptor and vasopressin-1 α receptor in the pathomechanism of dysperistalsis and dysmenorrhea in patients with adenomyosis uteri. *Fertil Steril*, 2010;94:2541-2546.
- LEYENDECKER G *et al.* Endometriosis results from the dislocation of basal endometrium. *Hum Reprod*, 2002;17:2725-2736.
- SATOKATA I *et al.* Sexually dimorphic sterility phenotypes in HOXA10-deficient mice. *Nature*, 1995;374: 460-463.
- FISCHER CP *et al.* HOXA10 expression is decreased in endometrium of women with adenomyosis. *Fertil Steril*, 2011;95: 1133-1136.
- KUNZ G, BEIL D *et al.* The dynamics of rapid sperm transport through the female genital tract: evidence from vaginal sonography of uterine peristalsis and hysterosalpingoscintigraphy. *Hum Reprod*, 1996;11:627-632.
- KISSLER S *et al.* Uterotubal transport disorder in adenomyosis and endometriosis – a cause for infertility. *Br J Obstet Gynaecol*, 2006;113:902-908.
- HISHIHARA H *et al.* Gonadotropin-releasing hormone agonist and danazol normalize aromatase cytochrome P450 expression in eutopic endometrium from women with endometriosis, adenomyosis, or leiomyomas. *Fertil Steril*, 2003;79:735-742.
- MERVIEL P *et al.* Intérêt actuel des SPRM (Selective Progesterone Receptor Modulator) dans l'endométriose. *Gynecol Obstet Fertil*, 2013;41:524-528.
- VERCELLINI P *et al.* Adenomyosis and reproductive performance after surgery for rectovaginal and colorectal endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*, 2014;28:704-713.
- MAUBON A *et al.* Uterine junctional zone at magnetic resonance imaging: a predictor of in vitro fertilization implantation failure. *J Obstet Gynaecol Res*, 2010;36:611-618.
- DARAI E *et al.* Determinant factors of fertility outcomes after laparoscopic colorectal resection for endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2010;149:210-214.
- VERCELLINI P *et al.* Uterine adenomyosis and in vitro fertilization outcome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*, 2014;29:964-977.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

POINTS FORTS

- Des prédispositions génétiques et des sécrétions locales inappropriées entraînent la dislocation de l'endomètre, à l'origine de l'invagination de celui-ci dans le myomètre.
- L'échographie pelvienne par voie vaginale et l'imagerie par résonance magnétique orientent vers le diagnostic d'adénomyose.
- Le traitement médical est décevant (sauf les agonistes), et le traitement chirurgical doit être réservé aux formes localisées (adénomyome).
- En FIV/ICSI, les taux de grossesse sont diminués en raison d'un défaut d'implantation.
- Les fausses-couches spontanées sont augmentées en cas d'adénomyose.

Études	N (A/C)	Diagnostic	Stimulation	Résultats
Chiang 1999	19/144	ETG	Agoniste court/long	FCS: 66,7 vs 8 %; p < 0,04
Mitajovic 2010	20/54	ETG	Agoniste 3 mois	Pas de différence TG, FCS
Costello 2011	37/164	ETG	Agoniste long	Pas de différence TG, FCS
Martinez-Conejero 2011	152/147	ETG	DO	TG: 40 vs 44 %; NS FCS: 13,1 vs 7,2 %; p < 0,05
Thalluri 2012	38/175	ETG	Antagoniste	TGE: 23,6 vs 44,6 %; p: 0,017

N (A/C): nombre de femmes avec adénomyose/contrôles; ETG: échographie; DO: don d'ovocytes; FCS: fausses-couches spontanées; TG: taux de grossesse; TGE: taux de grossesse évolutive; NS: non significatif.

TABLEAU III: Autres études sur l'impact de l'adénomyose sur les résultats en AMP.