

LE DOSSIER

Adénomyose et infertilité

Adénomyose et infertilité : corrélation anatomo-clinique

RÉSUMÉ : L'adénomyose est une pathologie gynécologique fréquente, définie par la présence de muqueuse endométriale ectopique au sein du myomètre. La symptomatologie est dominée par les méno-métrorragies, très souvent associées à des douleurs pelviennes, et parfois par l'infertilité. Elle concerne les patientes du milieu de la troisième décennie et, par conséquent, son diagnostic est souvent fait lors de bilan clinique d'infertilité. Les progrès en imagerie fonctionnelle permettent son dépistage de manière précoce. L'adénomyose peut être responsable d'infertilité en agissant à différents niveaux. Un développement anormal de l'endomètre, une imprégnation hyperestrogénique et une production excessive de radicaux libres dans l'environnement local semblent produire un climat défavorable pour la nidation et le bon développement d'une grossesse. L'adénomyose est par ailleurs responsable d'un fort taux d'échec d'implantation en assistance médicale à la procréation (AMP).



→ **P.E. CONTENT, C. PONCELET**

1. Service de Gynécologie-Obstétrique,
2. Service de Chirurgie Gynécologique et Endoscopique, Infertilité, Obstétrique et Andrologie, CHU Jean-Verdier, BONDY.

L'adénomyose est une maladie déroutante pour de multiples raisons. Ses frontières sont mal définies, sa physiopathologie précise demeure méconnue, sa fréquence variablement appréciée, et enfin sa symptomatologie peut prendre plusieurs aspects. Pourtant, il est nécessaire d'évoquer ce diagnostic puisqu'il permet d'expliquer les symptômes aux patientes et d'établir avec elles une stratégie d'investigations avant de choisir la thérapeutique la plus adaptée. Cette pathologie du myomètre correspond à la présence de muqueuse endométriale ectopique au sein du myomètre [1]. La symptomatologie clinique de l'adénomyose est au premier plan et doit faire évoquer le diagnostic. Elle est dominée par les méno-métrorragies, très souvent associées à des douleurs pelviennes, et parfois par l'infertilité. L'adénomyose concerne les patientes du milieu de la troisième décennie et par conséquent son diagnostic est souvent fait lors de bilan clinique d'infertilité [2]. Sa prise en charge demeure complexe puisque son traitement est basé sur une réduction partielle ou complète du flux menstruel impliquant des thérapeu-

tiques fréquemment incompatibles avec l'obtention d'une grossesse.

L'objet de cet article sera de rechercher par une revue de la littérature la corrélation anatomo-clinique de l'adénomyose et son rôle dans l'infertilité. Une recherche bibliographique a été réalisée dans la base de données Medline avec les mots clés suivants : *adenomyosis, fertility, endometriosis*.

Physiopathologie

Trois grandes théories ont été proposées pour expliquer la survenue de l'adénomyose. D'une part, l'adénomyose serait originaire de la muqueuse endométriale et secondaire à une rupture de la lame basale [3, 4]. Cette dernière serait détruite par des enzymes spécifiques, entraînant la mise en contact directe de l'endomètre avec le myomètre. D'autre part, une invagination de la lame basale se ferait à partir du système lymphatique intramyométrial. Enfin, l'adénomyose se développerait à partir d'un foyer de métaplasie issu d'un résidu müllérien.

Par ailleurs, quelques publications ont émis l'hypothèse que l'adénomyose serait liée à l'endométriase et réciproquement. Le *primum movens* de ce type de pathologie d'endomètre ectopique serait lié à une dislocation de l'endomètre basal [5, 6]. Ainsi, une invagination anormale de l'endomètre basal dans le myomètre subendométrial à l'interface endomètre-myomètre au cours des périodes de régénération, de guérison et de réépithélialisation pourrait envahir un myomètre prédisposé ou lésé [7].

Une analyse histologique d'un myomètre adénomyosique retrouve des glandes ainsi que du stroma endométrial entouré d'un myomètre hyperplasique et hypertrophique. Plusieurs définitions ont été données dont les premières datent du XIX^e siècle [8, 9]. L'infiltration en profondeur dans le myomètre à partir de l'endomètre serait un facteur incontournable à prendre en considération.

Trois formes d'adénomyose sont rapportées : les formes diffuse et focale qui sont les deux plus fréquentes, et la forme kystique [10]. La forme diffuse est constituée de plages mal limitées d'adénomyose réparties dans le myomètre, et la forme focale est constituée de foyers bien limités appelés adénomyomes, qui sont constitués d'une hyperplasie myométriale et d'endomètre ectopique [11, 12]. Le nombre de foyers est variable et une corrélation positive existe entre la profondeur d'invasion du myomètre et le nombre de foyers d'adénomyose [13]. Par ailleurs, il semble également exister une association entre l'hyperplasie endométriale et l'adénomyose [14].

Les imprécisions de la définition histologique peuvent expliquer, en partie, les différences retrouvées dans la littérature concernant la prévalence de l'adénomyose. Un seuil de 2,5 mm d'infiltration endométriale dans le myomètre est régulièrement retrouvé dans la littérature [15]. Toutefois, les recommandations du Collège national des gynécologues

et obstétriciens français (CNGOF) considèrent que la profondeur minimale des foyers glandulaires ectopiques doit atteindre le quart de l'épaisseur du myomètre, soit environ 4 mm, pour éviter de surestimer la fréquence de l'adénomyose. Cette distance et au-delà définit l'adénomyose profonde (NP3) [16].

Aspects cliniques

Environ 30 % des femmes présentant une adénomyose sont asymptomatiques. Quarante à 50 % des patientes symptomatiques présentent des ménorragies, 10 à 30 % des dysménorrhées et 10 à 12 % des métrorragies. Rares sont celles qui se plaignent de dyspareunies ou de dyschésies en cas d'adénomyose isolée [17-19].

Pour l'adénomyose diffuse, le diagnostic est exceptionnellement affirmé d'emblée sur les signes cliniques qui ne sont pas spécifiques. Le toucher vaginal permet fréquemment de palper un utérus globuleux, parfois induré principalement au niveau du fond et souvent sensible à la pression. Pour l'adénomyose focale, les manifestations cliniques sont différentes et miment celles observées au cours de la pathologie myomateuse. L'adénomyome, en effet, peut être perçu comme une tuméfaction utérine généralement sensible. Le diagnostic différentiel par rapport à un myome justifie des examens d'imagerie tels que l'échographie et l'IRM pelvienne. Ainsi, l'avènement de la haute résolution des techniques d'imagerie a fortement augmenté notre capacité à identifier la présence d'adénomyose et, par conséquent, d'explorer un lien possible avec l'infertilité [20].

Adénomyose et infertilité

La multiparité représente le principal facteur de risque d'adénomyose, expliquant en partie la difficulté de prouver un lien existant entre l'infertilité et l'adé-

nomyose [21]. L'adénomyose peut être responsable d'infertilité en agissant à différents niveaux. Ainsi, plusieurs hypothèses ont pu être avancées. Par exemple, et nous y reviendrons, le climat hyperestrogénique local de l'adénomyose est associé à un excès de sécrétion de radicaux libres de l'oxygène qui inhibe la fécondance des spermatozoïdes et le développement embryonnaire [22].

Une corrélation entre adénomyose et infertilité primaire a pu être montrée chez l'animal, en l'absence d'endométriase associée [23]. Chez l'humain, Kunz, se basant sur une étude incluant 227 patientes infertiles présentant de l'adénomyose, ne retrouve pas d'endométriase associée dans 28 % des cas et imputait l'infertilité à l'adénomyose, seul facteur étiologique présent [6].

Dans l'endomètre, la présence de concentration anormale des radicaux libres représente une cause possible de l'infertilité chez les patientes adénomyosiques. Ainsi, la modification de l'équilibre entre les formes réactives et antioxydantes de l'oxygène produirait un stress oxydatif avec une production excessive de radicaux libres dans l'environnement local. Il est alors logique de penser que ces radicaux libres aient un effet délétère sur le *conceptus* inhibant le développement embryonnaire. Noda *et al.* [24] ont montré que de faibles concentrations de radicaux libres étaient nécessaires pour créer un environnement approprié au développement embryonnaire précoce. Toutefois, en cas de niveaux anormaux de radicaux libres, l'embryon peut être la cible de macrophages activés ou de lymphocytes T, ou être exposé à un excès d'oxyde nitrique, pouvant entraîner une fausse couche précoce [25].

L'altération du stress oxydatif ne semble pas être le seul mécanisme responsable d'un milieu utérin hostile au développement embryonnaire. Une autre anomalie

LE DOSSIER

Adénomyose et infertilité

importante peut conduire à une altération de l'implantation. Ainsi, chez les femmes atteintes d'adénomyose, il y a un développement anormal de l'endomètre tout au long de la phase proliférative, et cela peut conduire à des anomalies de la phase sécrétoire dues à une altération de la vascularisation endométriale. En effet, chez les sujets adénomyosiques, tant dans l'endomètre eutopique qu'ectopique, une activité significativement plus élevée du facteur de croissance endothéliale vasculaire (VEGF) entraînant une augmentation de la densité des microvaisseaux et de l'hypoxia-inducible factor-1 alpha a pu être observée [26, 27].

Par ailleurs, plusieurs anomalies de sécrétion d'interleukines au sein de l'endomètre à la fois eutopique et ectopique de sujets adénomyosiques ont été retrouvées. Ces anomalies, impliquant notamment les interleukines 6-8-10, pourraient perturber les mécanismes précoces de l'implantation embryonnaire [28, 29].

Enfin, des modifications du métabolisme endométrial avec une surexpression du cytochrome P 450, de l'aromatase, et donc estrogènes, favoriseraient les échecs d'implantation embryonnaire [30-32].

En assistance médicale à la procréation (AMP), Salim *et al.*, dans une récente étude, rapportaient une différence significative du taux d'implantations après FIV/ICSI chez des patientes porteuses d'une adénomyose diagnostiquée échographiquement [33]. Dans ce même contexte d'AMP, l'évaluation de la zone jonctionnelle (ZJ) par IRM a également montré son intérêt prédictif. Une augmentation de l'épaisseur de cette zone jonctionnelle a été directement et isolément impliquée dans la réduction du taux d'implantations embryonnaires [34]. Cette observation a été confirmée indépendamment de la qualité des embryons, du type d'infertilité, ou de l'âge des patientes [35].

Ces résultats, bien que parcellaires, ont des implications cliniques immédiates. Par exemple, en présence d'une ZJ de 10 mm d'épaisseur ou plus, il semblerait judicieux de discuter avec la patiente s'il y a lieu de recourir immédiatement à l'AMP ou de reporter la tentative après un traitement d'épreuve par analogue de la GnRH. En effet, un traitement par analogue de la GnRH permet de réduire l'épaisseur de la ZJ [36]. Néanmoins, aucune donnée fiable n'est actuellement disponible sur l'intérêt d'un traitement par analogue de la GnRH chez les femmes porteuses d'adénomyose. Il semble tout de même logique de penser qu'un traitement hormonal ou antihormonal préimplantatoire puisse avoir un intérêt [37-39].

Conclusion

L'adénomyose reste une pathologie méconnue de par sa physiopathologie, néanmoins elle est de mieux en mieux diagnostiquée grâce aux progrès de l'échographie et de l'IRM. Les études récentes montrent une implication de cette pathologie dans l'infertilité et en particulier par son action péjorative sur l'implantation et le développement embryonnaire. L'adénomyose, facteur d'infertilité, est aussi responsable d'un taux d'échec important lors d'implantation d'embryon résultant de la fécondation *in vitro*. Les recherches futures devraient permettre de mieux comprendre les mécanismes cellulaires et moléculaires permettant le développement des lésions et le développement de stratégies thérapeutiques novatrices conservatrices.

Bibliographie

1. ZALOUDEK C, NORRIS HJ. Mesenchymal tumors of the uterus. In: Kurmann, R.J. (ed.), *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*, Springer-Verlag, New York, 1994, pp. 487-527.
2. MATALLIOTAKIS IM, KATSIKIS IK, PANIDIS DK. Adenomyosis: what is the impact on fertility? *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2005; 17: 261-264.

3. DEVLIEGER R, D'HOOGHE T, TIMMERMAN D. Uterine adenyosis in the infertility clinic. *Hum Reprod Update*, 2003; 9: 139-147.
4. UDUWELA AS, PEREA MAK, AIQUIG L *et al.* Endometrialmyometrial interface: relationship to adenomyosis and changes in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv*, 2000; 55: 390-400.
5. KENNEDY S, HADFIELD R, WESTBROOK C *et al.* Magnetic resonance imaging to assess familial risk in relatives of women with endometriosis. *Lancet*, 1998; 352: 1440-1441.
6. KUNZ G, BEIL D, HUPPERT P *et al.* Structural abnormalities of the uterine wall in women with endometriosis and infertility visualized by vaginal sonography and magnetic resonance imaging. *Hum Reprod*, 2000; 15: 76-82.
7. LEYENDECKER G, HERBERTZ M, KUNZ G *et al.* Endometriosis results from the dislocation of basal endometrium. *Hum Reprod*, 2002; 17: 2 725-2736.
8. VON RECKLINGHAUSEN F. Die adenomyomata und cystadenomata der uterus und tubenwandug: ihre abkunft von resten des Wolff'schen koerpers. August Hirschwald Verlag, Berlin, 1896.
9. SIEGLER AM, CAMILIEN L. Adenomyosis. *J Reprod Med*, 1994; 39: 841-853.
10. TROIANO RN, FLYNN SD, MCCARTHY S. Cystic adenomyosis of the uterus: MRI. *J Magn Reson Imaging*, 1998; 8: 1 198-1 202.
11. MCCAUSLAND AM, MCCAUSLAND VM. Depth of endometrial penetration in adenomyosis helps determine outcome of rollerball ablation. *Am J Obstet Gynecol*, 1996; 174: 1 786-1 794.
12. AZZIZ R. Adenomyosis: current perspectives. *Obstet Gynecol Clin N Am*, 1989; 16: 221-235.
13. SAMMOUR A, PIWANY I, USUBUTUN A *et al.* Correlations between extent and spread of adenomyosis and clinical symptoms. *Gynecol Obstet Invest*, 2002; 54: 213-216.
14. BERGHOLT T, ERIKSEN L, BERENDT N *et al.* Prevalence and risk factors of adenomyosis at hysterectomy. *Hum Reprod*, 2001; 16: 2418-2421.
15. COSSON M, DUBREUCQ-FOSSAERT S, QUERLEU D *et al.* Adenomyosis and fertility. *Contracept Fertil Sex*, 1998; 26: 605-607.
16. CANIS M, FAUCONNIER A, GOFFINET F *et al.* RPC 2006 CNGOF.
17. VAVILIS D, AGORASTOS T, TZAFETAS J *et al.* Adenomyosis at hysterectomy: prevalence and relationship or operative findings and reproductive and menstrual factors. *Clin Exp Obstet Gynecol*, 1997; 24: 36-38.
18. PARAZZINI F, VERCELLINI P, PANAZZA S *et al.* Risk factors for adenomyosis. *Hum Reprod*, 1997; 12: 1 275-1 279.
19. QUEREUX C, ALEGRE M, ORANGEON *et al.* Adénomyose: une entité méconnue, un diagnostic possible. A partir de 91 cas. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*, 1991; 20: 294-295.
20. BAZOT M, THOMASSIN-NAGGARA I, NASSAR-SLABA J *et al.* Endométriose pelvienne et infertilité. *Journal de Radiologie*, 2005; 86: 1 375.

21. VERCELLINI P, PARAZZINI F, OLDANI S *et al.* Adenomyosis at hysterectomy: a study on frequency distribution and patient characteristics. *Hum Reprod*, 1995; 10: 1 160-1162.
22. OTA H, IGARASHI S, HATAZAWA J *et al.* Immunohistochemical assessment of superoxide dismutase expression in the endometrium in endometriosis and adenomyosis. *Fertil Steril*, 1999; 72: 129-134.
23. BARRIER BF, MALINOWSKI MJ, DICK EJ JR *et al.* Adenomyosis in the baboon is associated with primary infertility. *Fertil Steril*, 2004; 82: 1091-1094.
24. NODA Y, MATSUMOTO H, UMAOKA Y *et al.* Involvement of superoxide radicals in the mouse two-cell block. *Molecular Reproduction and Development*, 1991; 28: 356-360.
25. OTA H, IGARASHI S, HATAZAWA J *et al.* Is adenomyosis an immune disease? *Human Reproduction Update*, 1998; 4: 360-367.
26. LI T, LI YG, PU DM. Matrix metalloproteinase-2 and -9 expression correlated with angiogenesis in human adenomyosis. *Gynecologic and Obstetric Investigation*, 2006; 62: 229-235.
27. GOTERI G, LUCARINI G, MONTIK N *et al.* Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF), hypoxia inducible factor-1 α (HIF-1 α), and microvessel density in endometrial tissue in women with adenomyosis. *International Journal of Gynecological Pathology*, 2009; 28: 157-163.
28. YANG JH, WU MY, CHANG DY *et al.* Increased interleukin-6 messenger RNA expression in macrophage-cocultured endometrial stromal cells in adenomyosis. *American Journal of Reproductive Immunology*, 2006; 55: 181-187.
29. ULUKUS M, ULUKUS EC, SEVAL Y *et al.* Expression of interleukin-8 receptors in patients with adenomyosis. *Fertility and Sterility*, 2006; 85: 714-720.
30. WANG F, LI H, YANG Z *et al.* Expression of interleukin-10 in patients with adenomyosis. *Fertility and Sterility*, 2009; 91: 1681-1685.
31. KITAWAKI J, NOGUCHI T, AMATSU T *et al.* Expression of aromatase cytochrome P450 protein and messenger ribonucleic acid in human endometriotic and adenomyotic tissues but not in normal endometrium. *Biology of Reproduction*, 1997; 57: 514-519.
32. LESSEY BA, PALOMINO WA, APPARAO KBC *et al.* Estrogen receptor-alpha (ER-alpha) and defects in uterine receptivity in women. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 2006; 4 (1, article S9).
33. BROSENS J, VERHOEVEN H, CAMPO R *et al.* High endometrial aromatase P450 mRNA expression is associated with poor IVF outcome. *Human Reproduction*, 2004; 19: 352-356.
34. SALIM R, SOLON R, SAAB W *et al.* Adenomyosis reduces pregnancy rates in infertile women undergoing IVF Original Research Article Reproductive BioMedicine Online, In Press, Accepted Manuscript, Available online 22 May 2012.
35. PIVER P. Uterine factors limiting ART coverage. *Journal de Gynecologie Obstetrique et Biologie de la Reproduction*, 2005; 34: 5S30-5S33.
36. MAUBON A, FAURY A, KAPPELLA M *et al.* Uterine junctional zone at magnetic resonance imaging: a predictor of in vitro fertilization implantation failure. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 2010; 36: 611-618.
37. IMAOKA I, ASCHER SM, SUGIMURA K *et al.* MR imaging of diffuse adenomyosis changes after GnRH analog therapy. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 2002; 15: 285-290.
38. AVRECH OM, ORVIETO R, PINKAS H *et al.* Inclusion of standard and low-dose gonadotropin releasing hormone-analog (short protocol) in controlled ovarian hyperstimulation regimens in normogonadotropic patients aged 40-48 years who are undergoing in vitro fertilization. *Gynecological Endocrinology*, 2004; 19: 247-252.
39. CAMPO S, CAMPO V, BENAGIANO G. Infertility and adenomyosis. *Obstet Gynecol Int*, 2012; 786 132.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.