

UNIVERSITE DE LIMOGES  
FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 2005



THESE N° 146 / 1

**Influence d'un Traitement par Analogues  
de la GnRH sur le taux de grossesse, dans  
une population de patientes infertiles,  
incluses dans un programme de FIV.  
Corrélation avec les modifications de la  
zone de jonction de d'utérus en IRM.**

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 11 Octobre 2005

Par

SOPHIE GHECK

Née le 04 septembre 1975 à Saint-Lô (Manche)

EXAMINATEURS DE LA THESE

M. le Professeur Y. AUBARD.....Président  
M. le Professeur A. MAUBON.....Juge  
M. le Professeur D. VALLEIX.....Juge  
M. le Professeur F. LABROUSSE.....Juge  
M. le Docteur P. PIVER.....Directeur de thèse  
M. le Docteur J.L. EYRAUD.....membre invité  
Mme le Docteur L. TRESOR.....membre invité

**Influence d'un Traitement par Analogues  
de la GnRH sur le taux de grossesse, dans  
une population de patientes infertiles,  
incluses dans un programme de FIV.  
Corrélation avec les modifications de la  
zone de jonction de d'utérus en IRM.**

**THESE**

**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

**Présentée et soutenue publiquement le 11 Octobre 2005**

**Par**

**SOPHIE GHECK**

**Née le 04 septembre 1975 à Saint-Lô (Manche)**

**EXAMINATEURS DE LA THESE**

M. le Professeur Y. AUBARD.....Président  
M. le Professeur A. MAUBON.....Juge  
M. le Professeur D. VALLEIX.....Juge  
M. le Professeur F. LABROUSSE.....Juge  
M. le Docteur P. PIVER.....Directeur de thèse  
M. le Docteur J.L. EYRAUD.....membre invité  
Mme le Docteur L. TRESOR.....membre invité

**UNIVERSITE DE LIMOGES  
FACULTE DE MEDECINE**

---

**DOYEN DE LA FACULTE:**

Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude

**ASSESEURS:**

Monsieur le Professeur LASKAR Marc  
Monsieur le Professeur VALLEIX Denis  
Monsieur le Professeur COGNE Michel

**SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS**

**ROCHE** Doriane

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:**

\* C.S = Chef de Service

<b>ACHARD</b> Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
<b>ADENIS</b> Jean-Paul * (C.S)	OPHTALMOLOGIE
<b>ALAIN</b> Jean-Luc	CHIRURGIE INFANTILE
<b>ALDIGIER</b> Jean-Claude (C.S)	NEPHROLOGIE
<b>ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX</b> Françoise (C.S)	MEDECINE INTERNE
<b>ARNAUD</b> Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
<b>AUBARD</b> Yves (C.S)	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
<b>BEDANE</b> Christophe (C.S)	DERMATOLOGIE
<b>BERTIN</b> Philippe	THERAPEUTIQUE
<b>BESSEDE</b> Jean-Pierre	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
<b>BONNAUD</b> François (C.S)	PNEUMOLOGIE
<b>BONNETBLANC</b> Jean-Marie	DERMATOLOGIE
<b>BORDESSOULE</b> Dominique (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
<b>CHAPOT</b> René	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
<b>CHARISSOUX</b> Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
<b>CLAVERE</b> Pierre (C.S)	RADIOTHERAPIE
<b>CLEMENT</b> Jean-Pierre (C.S)	PSYCHIATRIE ADULTES
<b>COGNE</b> Michel (C.S)	IMMUNOLOGIE
<b>COLOMBEAU</b> Pierre	UROLOGIE
<b>CORNU</b> Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
<b>COURATIER</b> Philippe	NEUROLOGIE
<b>CUBERTAFOND</b> Pierre	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
<b>DANTOINE</b> Thierry	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
<b>DARDE</b> Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE
<b>DE LUMLEY WOODYEAR</b> Lionel (C.S)	PEDIATRIE
<b>DENIS</b> François (C.S)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE-HYGIENE
<b>DESCOTTES</b> Bernard (C.S)	ANATOMIE
<b>DUDOGNON</b> Pierre (C.S)	REEDUCATION FONCTIONNELLE
<b>DUMAS</b> Jean-Philippe (C.S)	CHIRURGIE UROLOGIQUE ET ANDROLOGIE
<b>DUMONT</b> Daniel (C.S)	MEDECINE DU TRAVAIL
<b>FEISS</b> Pierre (C.S)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
<b>FEUILLARD</b> Jean (C.S)	HEMATOLOGIE
<b>GAINANT</b> Alain (C.S)	CHIRURGIE DIGESTIVE
<b>GAROUX</b> Roger (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
<b>GASTINNE</b> Hervé (C.S)	REANIMATION MEDICALE
<b>JAUBERTEAU-MARCHAN</b> Marie-Odile	IMMUNOLOGIE
<b>LABROUSSE</b> François (C.S)	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
<b>LACROIX</b> Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
<b>LASKAR</b> Marc (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
<b>LE MEUR</b> Yannick	NEPHROLOGIE
<b>LEROUX-ROBERT</b> Claude (surnombre)	NEPHROLOGIE
<b>LIENHARDT-ROUSSIE</b> Anne	PEDIATRIE
<b>MABIT</b> Christian	ANATOMIE-CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
<b>MARQUET</b> Pierre	PHARMACOLOGIE ET TOXICOLOGIE

MAUBON Antoine (C.S)  
MELLONI Boris  
MENIER Robert (surnombre)  
MERLE Louis  
MOREAU Jean-Jacques (C.S)  
MOULIES Dominique (C.S)  
NATHAN-DENIZOT Nathalie  
PARAF François  
PILLEGAND Bernard  
PIVA Claude (C.S)  
PREUX Pierre-Marie  
RIGAUD Michel (C.S)  
SALLE Jean-Yves  
SAUTEREAU Denis (C.S)  
SAUVAGE Jean-Pierre (C.S)  
STURTZ Franck  
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre  
TREVES Richard (C.S)  
TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S)  
VALLAT Jean-Michel (C.S)  
VALLEIX Denis  
VANDROUX Jean-Claude (C.S)  
VERGNE-NEGRE Alain (C.S)  
VIDAL Elisabeth (C.S)  
VIGNON Philippe  
VIROT Patrice (C.S)  
WEINBRECK Pierre (C.S)  
YARDIN Catherine (C.S)

RADIOLOGIE  
PNEUMOLOGIE  
PHYSIOLOGIE  
PHARMACOLOGIE  
NEUROCHIRURGIE  
CHIRURGIE INFANTILE  
ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE  
ANATOMIE PATHOLOGIQUE  
HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE  
MEDECINE LEGALE  
INFORMATION MEDICALE ET EVALUATION  
BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE  
MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION  
HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE  
OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE  
BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE  
ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES  
RHUMATOLOGIE  
CANCEROLOGIE  
NEUROLOGIE  
ANATOMIE  
BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE  
EPIDEMIOLOGIE-ECONOMIE DE LA SANTE-PREVENTION  
MEDECINE INTERNE  
REANIMATION MEDICALE  
CARDIOLOGIE  
MALADIES INFECTIEUSES  
HISTOLOGIE-CYTOLOGIE, CYTOGENETIQUE ET BIOLOGIE  
CELLULAIRE ET DE LA REPRODUCTION

#### PROFESSEUR ASSOCIE A MI-TEMPS

BUCHON Daniel MEDECINE GENERALE

#### MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

BUISSON Jean-Gabriel MEDECINE GENERALE

#### MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

ALAIN Sophie	Bactériologie – virologie – hygiène hospitalière
ANTONINI Marie-Thérèse	Explorations Fonctionnelles Physiologiques
BOUTEILLE Bernard	Parasitologie - mycologie
CHABLE Hélène	Biochimie et génétique moléculaire, chimie des explorations fonctionnelles
DAVIET Jean-Christophe	Médecine physique et réadaptation
DRUET-CABANAC Michel	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
DURAND-FONTANIER Sylvaine	Anatomie
ESCLAIRE Françoise	Laboratoire d'histologie-cytologie, cytogénétique et de Biologie cellulaire et de la reproduction laboratoire d'hématologie
JULIA Annie	Biochimie et génétique moléculaire, chimie des explorations fonctionnelles
LAPLAUD Paul	Bactériologie – virologie – hygiène hospitalière
MOUNIER Marcelle	Anatomie et cytologie pathologiques
PETIT Barbara	Bactériologie – virologie – hygiène hospitalière
PLOY Marie-Cécile	Laboratoire d'histologie-cytologie, cytogénétique et de Biologie cellulaire et de la reproduction
RONDELAUD Daniel	Rhumatologie
VERGNE-SALLE Pascale	



**REMERCIEMENTS**

Monsieur la Professeur Yves AUBARD  
Professeur des Universités  
Chirurgien des hôpitaux  
Gynécologue-Obstétricien  
Chef de service

Vous me faites l'immense honneur de présider et de juger cette thèse,  
Nous avons pu apprécier la qualité de votre pratique chirurgicale et l'enthousiasme que vous y  
mettez.  
Nous vous remercions particulièrement pour la confiance que vous nous avez imprimé au cours de  
cet internat.  
Nous espérons être à la hauteur du poste que vous nous proposez.

Monsieur le Professeur Antoine MAUBON  
Professeur des Universités  
Radiologue des hôpitaux  
Chef de service.

Vous me faites l'honneur de juger cette thèse, vous m'en voyez touchée.  
Nous avons apprécié la qualité de vos conseils, votre disponibilité, votre investissement au sein du  
service, et votre simplicité dans les relations humaines.  
Veuillez trouver ici l'expression de notre profond respect.

Monsieur le Professeur Valleix  
Professeur des Universités  
Anatomiste  
Chirurgien des hôpitaux  
Chirurgie viscérale.

Votre présence à ce jury de thèse est pour moi un grand honneur et un précieux réconfort.

Vous savez combien j'ai pu apprécier vos qualités de chirurgien, votre finesse de dissection, vos  
qualités d'anatomiste.

Nous vous remercions pour la confiance que vous nous avez imprimée au cours de ces deux semestres  
passés en chirurgie viscérale

Nous vous remercions pour votre enseignement, votre disponibilité, votre qualité d'écoute.



Monsieur le Professeur François LABROUSSE  
Professeur des Universités  
Anatomopathologiste des hôpitaux  
Chef de service.

Vous me faites l'honneur de siéger au jury de cette thèse.

Nous espérons que ce sujet passionnant vous aura intéressé.  
Veuillez trouver ici l'expression de notre sincère reconnaissance.

Monsieur le Docteur Pascal PIVER  
Praticien Hospitalier  
Gynécologue-Obstétricien.

Vous avez accepté d'être notre maître de thèse, et cela n'a probablement pas été facile.  
Nous vous remercions pour votre enseignement de qualité tout au long de cet internat.

Nous vous remercions de nous avoir confié ce travail.

Nous vous remercions de tout cœur pour tous les bons moments passés dans la « propriété Piver ».

Monsieur le Docteur Jean-Luc EYRAUD  
Praticien Hospitalier  
Gynécologue-Obstétricien.

Vous me faites l'immense plaisir d'assister à notre soutenance de thèse.  
Vos grandes qualités humaines et médicales, la clarté de votre enseignement, et le dynamisme que  
vous y mettez resteront pour nous un exemple.  
Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.  
Merci Jean-Luc pour ton précieux réconfort.

Mme le Dr Laurence TRESOR  
Chef de Clinique  
Gynécologue-Obstétricien.

Laurence, tu me fais l'immense plaisir d'assister à la soutenance de ma Thèse.

J'en suis très touchée.

Travailler avec toi aura été un plaisir, tout au long de cet internat.

J'espère être à la hauteur du poste que tu me cèdes.

A tout ceux qui m'ont accueilli dans leur service :

Monsieur le Pr Bernard DESCOTTES  
Et son équipe de chirurgie viscérale B du CHU de Limoges

Monsieur le Docteur Fernand RAFFI  
et son équipe du centre hospitalier de Tulle  
Guillaume, Jean-Pierre, Anne-Marie, et Mr Pouget

Monsieur le Docteur Georges BARREAU  
Et son équipe du groupe hospitalier sud Réunion  
Michel, Faraguet, et le Dr White.

Monsieur le Professeur Philippe ROUANET  
Et son équipe du centre anti-cancéreux de Montpellier.  
Marian

A ma famille

Papa, toi qui m'a appris que le travail c'est la santé.

Je suis en super forme !

Merci pour la confiance que tu as toujours eu en moi, merci de m'avoir toujours encouragé et motivé  
pour faire le meilleur de moi même.

L'admiration que je te porte n'a pas d'égal.

Maman, toi qui m'a appris à relativiser les situations qui me semblaient perdues.

Tu m'as transmis ta passion pour l'obstétrique et ta joie de vivre.

Caro, ma grande sœur, vivement qu'on se retrouve à St Mart...

A Hervé, Laure et Clém

Véro, il est loin le temps de la P1, où on allait donner à manger aux B du -1 !

A Peter et Pierre,

Laurenzo, que de moments partagés, que de souvenirs, vivement qu'on se voit plus souvent !

à Cathy et tes deux petits nounours.

Valé, enfin une qui s'est distinguée du lot et qui n'a pas fait médecine.

Je trouve ton idée de continuer tes études à Barcelone excellente, comme ça on pourra descendre te  
voir le week-end !

Nico, félicitation encore pour ton concours cette année.

Comme quoi, la skate, la pêche et les sorties sont compatibles avec les études.

A mes amis, à ceux qui m'ont accompagné au cours de mon internat et ceux et celles qui m'ont aidé dans mon travail.

A mon fidèle ami Fabrice, sans qui je n'aurais probablement jamais passé l'internat. A notre longue et belle amitié ...

A ma super cops Sandrine, avec qui il est toujours le moment de partir en vacances. Je suis hyper contente d'être ton futur témoin de mariage.

A Anne, 20 kg toute trempée, mais quelle énergie !

Chez toi, c'est chez moi !

A Michel, qui, depuis le premier jour où je suis arrivée à Limoges, m'a toujours soutenu dans mes projets, et même les plus farfelus !

Au fait Michel, j'ai un autre loft à te faire visiter !

A Vincent, ta bonne humeur, ton soutien, tes canelés et tes week-end arcachonais.

A Nathalie, mon épaule quand j'ai besoin de pleurer. J'attends toujours ton gâteau au chocolat.

A mes amis de Caen avec qui j'ai partagé des souvenirs mémorables au cours de mon externat.

A mes amis de Montpellier : Yachine, Rémy, Elise, Tilda, Marie-Lise, Audrey, Alain, Daniel, Anne la ptite polonaise.....

A mes amis de la Réunion : Alice, Michel, Cyril, Sébastien, Christophe, Christelle, Thierry.....

A ceux et celles que j'ai oublié.

A mes co-internes : Stéf, Florence, Tristan, Sophie et Etienne.

A mes chefs de pique-nique : Laurence, Manu, Jérôme.

A l'équipe médicale et paramédicale du service.

## LISTE DES ABREVIATIONS

EMI : Endometrium-Myometrium Interface

JZ : Junctional Zone

AJZ : Average junctional zone

MJZ : Maximal Junctional Zone

aJZ: Zone de Jonction sur le mur antérieur

pJZ: Zone de Jonction sur le mur postérieur

fJZ: : Zone de Jonction sur le mur fundique

FIV : Fécondation in vitro

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

GnRH : Gonadotrophine Releasing Hormon

PMA : Procréation Médicale Assistée.

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité.

IL1-IL15 : Interleukine 1- Interleukine 15.

IFN : interféron.

TNF : Tumor Necrosis Factor.

TGF: Tumor Growth Factor

CSF: Colony Stimulating Factor.

EGF: Epidermal Growth Factor

IGF1: Insulin Growth Factor 1



# INTRODUCTION

## L'INTERFACE ENDOMETRE-MYOMETRE (EMI)

<b>I. DEFINITION de l'EMI.....</b>	<b>19</b>
<b>II. ANATOMIE de l'EMI au sein de l'utérus.....</b>	<b>20</b>
1. Macroscopie.....	20
2. Microscopie.....	21
2.1. Myomètre.....	21
2.2. Endomètre.....	23
3. Particularité de l'utérus.....	25
<b>III. ORGANOGENESE de l'utérus.....</b>	<b>26</b>
<b>IV. PHYSIOLOGIE.....</b>	<b>29</b>
1. Cellules immunitaires.....	29
1.1. Rappel sur le système lymphoïde.....	29
1.2. Les cellules lymphoïdes de l'EMI.....	30
2. Molécules du système immunitaire.....	30
2.1. Rappel sur les molécules d'adhésion, et les cytokines.....	30
2.2. Les molécules immunitaires de l'EMI.....	31
3. Régulation humorale de l'EMI.....	32
3.1. stéroïdes hormonaux.....	32
3.2. Les peptides régulateur .....	33
4. Genèse et apoptose.....	34
4.1.Genèse.....	34
4.2.Apoptose.....	34

<b>V. FONCTIONS.....</b>	<b>35</b>
1. Rôle nutritif.....	35
2. Rôle dans l'initialisation des contractions utérines.....	35
3. Rôle hémostatique.....	36
4. Rôle dans l'invasion trophoblastique.....	36
<b>VI . MODIFICATIONS DE L'EMI .....</b>	<b>37</b>
1. Variation physiologique : la grossesse.....	37
1.1. Mécanisme de l'invasion trophoblastique.....	37
1.2. Pathologie de l'implantation.....	38
1.3. Aspect de l'implantation en IRM.....	39
2. Variation pathologique : l'adénomyose.....	39
2.1. Genèse de l'adénomyose.....	39
2.2.. Diagnostic histologique.....	40
2.3. Imagerie par Résonance Magnétique.....	41
2.4.Traitements.....	44
2.4.1.médicaux.....	44
2.4.2. Autres Traitements.....	47

## NOTRE ETUDE

<b>I. PREAMBULE.....</b>	<b>49</b>
1. Etude préliminaire.....	49
2. Modification de la zone de jonction sous analogues de la GnRH.....	50
3. Grossesses après traitement par analogues de la GnRH.....	50
<b>II. OBJECTIFS DE L'ETUDE.....</b>	<b>52</b>
1. Objectif principal.....	52
2. Objectif secondaire.....	52

<b>III. TYPE D'ETUDE.....</b>	<b>53</b>
<b>IV. MATERIEL : POPULATION ETUDIEE.....</b>	<b>54</b>
<b>V.METHODE.....</b>	<b>54</b>
1. Recueil de données.....	54
2. Les différentes étapes de l'étude.....	54
2.1. Mesures de la zone jonctionnelle en IRM avant traitement.....	54
2.2. Traitement par analogues de la GnRH.....	57
2.2.1. Indications du traitement.....	57
2.2.2. Les modalités du traitement.....	57
2.3. Mesures de la zone jonctionnelle en IRM après traitement.....	57
2.4. Procédure de PMA.....	57
2.4.1. protocoles de stimulation.....	57
2.4.2.La qualité embryonnaire.....	61
2.4.3. Le jour du transfert.....	61
3. Paramètres étudiés.....	62
<b>V. RESULTATS.....</b>	<b>63</b>
1. Répartition des patientes.....	63
2. Résultats concernant l'objectif principal.....	64
2.1.Caractéristiques des patientes.....	64
2.2. Caractéristiques de l'infertilité.....	65
2.3. Nombre de FIV réalisée .....	66
2.4. Traitement par analogues et sa durée.....	67
2.5. Nombre de transfert d'embryon.....	67
2.6. Taux de grossesse par patiente.....	67
2.7.Taux de grossesse par FIV.....	68
2.8. Taux de grossesse par transfert.....	68
3. Résultats concernant l'objectif secondaire.....	68
3.1. Caractéristiques des patientes.....	69
3.2. Mesures de la zone de jonction avant traitement par analogues.....	69
3.3.Traitement par analogues de la GnRH.....	70
3.4.Mesure de la zone de jonction après traitement par analogues.....	70

<b>VI. ANALYSE DES RESULTATS.....</b>	<b>71</b>
1. Concernant l'objectif principal.....	71
1.1. Analyse des deux populations comparées.....	71
1.2. Comparaison des taux de grossesse obtenus dans le groupe A et B....	71
2. Concernant l'objectif secondaire : Influence du traitement par analogues de la GnRH sur la zone jonctionnelle.....	72
2.1. Pour aJZ.....	72
2.2. Pour pJZ.....	73
2.3. Pour fJZ.....	74
2.4. Pour MJZ.....	75
2.5. Pour AJZ.....	76
3. Corrélation entre le taux de grossesse et les modifications IRM de la zone de jonction.....	77
3.1. Pour l'âge.....	77
3.2. Pour la taille et le poids.....	77
3.3. Pour $\Delta$ aJZ.....	77
3.4. Pour $\Delta$ pJZ.....	77
3.5. Pour $\Delta$ fJZ.....	77
3.6. Pour $\Delta$ MJZ.....	78
3.7. Pour $\Delta$ AJZ.....	78
<b>VII. CONCLUSION.....</b>	<b>79</b>

## DISCUSSION

<b>I. LES BIAIS DE L'ETUDE.....</b>	<b>81</b>
1. Le faible échantillonnage.....	81
2. La constitution des deux groupes.....	81
3. L'endométriase associée.....	82
4. Mesure de la zone de jonction.....	83

4.1. Absence de double lecture.....	83
4.2. Difficultés de mesure de la zone de jonction.....	83
5. Protocole non standardisé.....	86
<b>II. INTERETS DE L'ETUDE.....</b>	<b>87</b>
1. Efficacité du traitement.....	87
2. Amélioration de la zone jonctionnelle.....	87
<b>III. PERSPECTIVES D'AVENIR.....</b>	<b>87</b>
1. Protocole de recherche clinique.....	87
2. Dégager une attitude thérapeutique consensuelle.....	88
3. Lien de causalité entre la diminution de AJZ et MJZ et le taux de grossesse.....	88

**BIBLIOGRAPHIE**

## INTRODUCTION

L'infertilité dite inexpiquée représente environ 25% des infertilités. D'après l'étude récente de Piver et al, une zone de jonction anormalement épaissie est un facteur prédictif négatif d'implantation embryonnaire en FIV, facteur indépendant de l'âge. D'après les auteurs, l'épaississement anormal de la zone de jonction peut-être, à lui seul, source d'hypofertilité.

Dans une première partie, nous avons étudié les données bibliographiques actuelles concernant la zone de jonction de l'utérus, au travers de l'interface endomètre-myomètre.

Dans une deuxième partie, nous avons réalisé une étude prospective, non randomisée, et nous nous sommes intéressés à évaluer l'influence d'un traitement par analogues de la GnRH sur le taux d'implantation embryonnaire en FIV, chez une population de patientes hypofertiles, présentant une zone de jonction épaissie en IRM.

Enfin nous avons étudié l'influence de ce traitement, sur l'épaisseur de la zone de jonction en IRM, afin de tenter de corréler ces deux éléments.

# **L'INTERFACE ENDOMETRE-MYOMETRE**

## **I. DEFINITION**

L'interface endomètre-myomètre est une zone de l'utérus, située entre l'endomètre en dedans, et le myomètre en dehors. Il s'agit d'une zone de transition entre l'épithélium glandulaire que représente l'endomètre, et la couche musculaire constituée par le myomètre.

La partie sous endométriale du myomètre est aussi appelée zone de jonction.

## II. ANATOMIE de l'EMI au sein de l'utérus.

### 1. Macroscopie

La paroi de l'utérus est formée de 3 couches: L'endomètre (couche interne), le myomètre (couche moyenne), et la séreuse (péritoine, couche externe).

L'interface endomètre-myomètre est composée de la face profonde de l'endomètre, ou couche basale qui mesure environ 1mm, et de la partie sous-endométriale du myomètre, appelée zone de jonction, qui mesure environ 5 mm [1, 2] (figure 1).

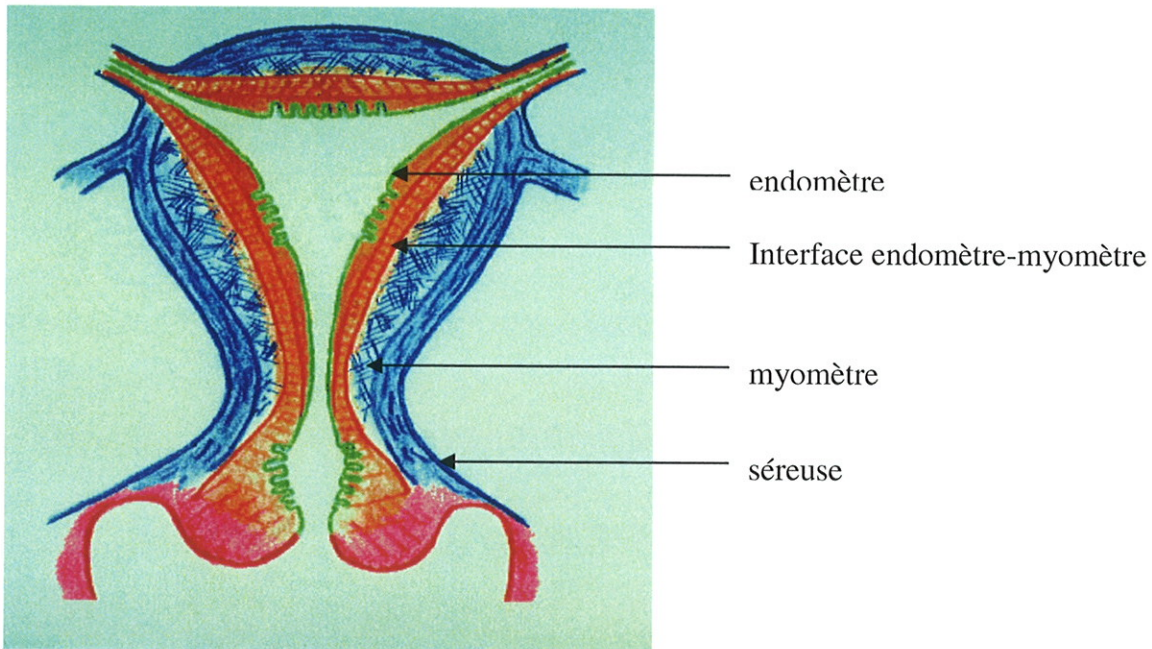


Figure 1: schéma mettant en évidence la localisation de l'interface.



## 2. Microscopie

### 2.1. Le myomètre

Le myomètre est formée de bandes de muscle lisse et de tissu conjonctif.

Il est divisé en 3 couches presque impossible à différencier sur le plan histologique. Les bandes de muscle lisse qui forment les couches internes et externes, sont parallèles à l'axe longitudinal de l'utérus.

La couche interne correspond à la zone de jonction anatomique (figure 2).

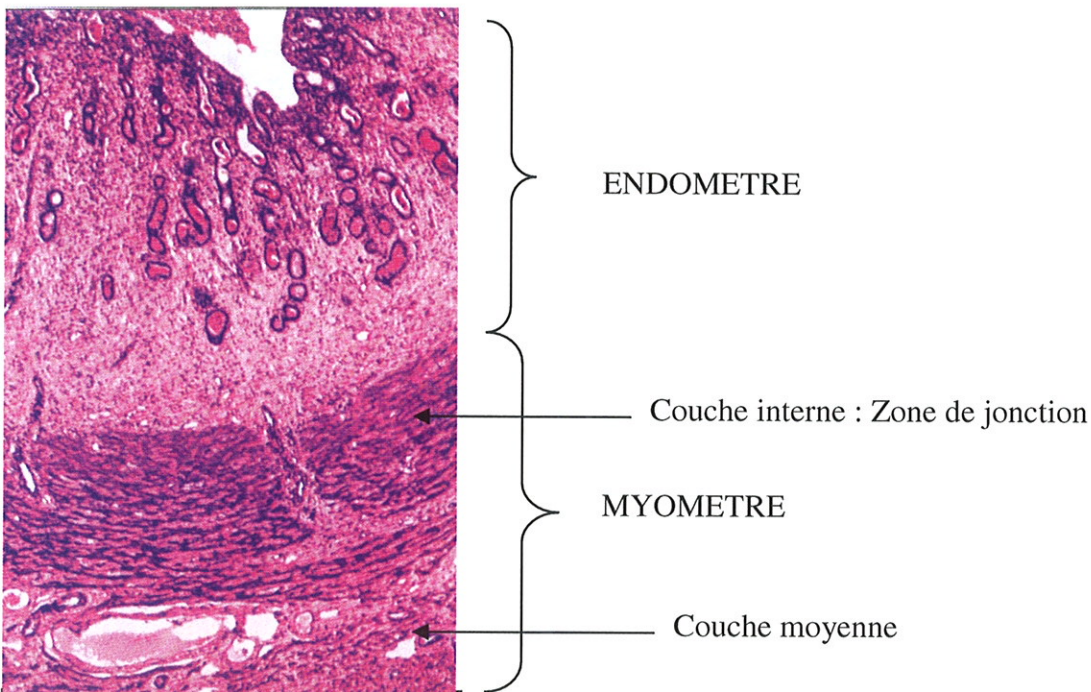


Figure 2. Micrographie X 8 de la zone de jonction de l'utérus couche interne du myomètre.

Elle se différencie du reste du myomètre par sa densité cellulaire trois fois supérieure à celle du reste du myomètre [3]. Il existe en effet une augmentation du rapport nucléocytoplasmique des myocytes et une augmentation de la densité des fibres musculaires lisses, au dépend de la matrice extra-cellulaire. Sa teneur en eau est inférieure à celle du reste du

myomètre [4], et à celle de l'endomètre. Elle comporte en effet 79,28% d'eau, contre 82,88% pour l'endomètre, et 81,05% pour le myomètre. Ces différences expliquent la différence de signal entre l'endomètre, la zone de jonction et le reste du myomètre en IRM, séquence T2 (figure 3).

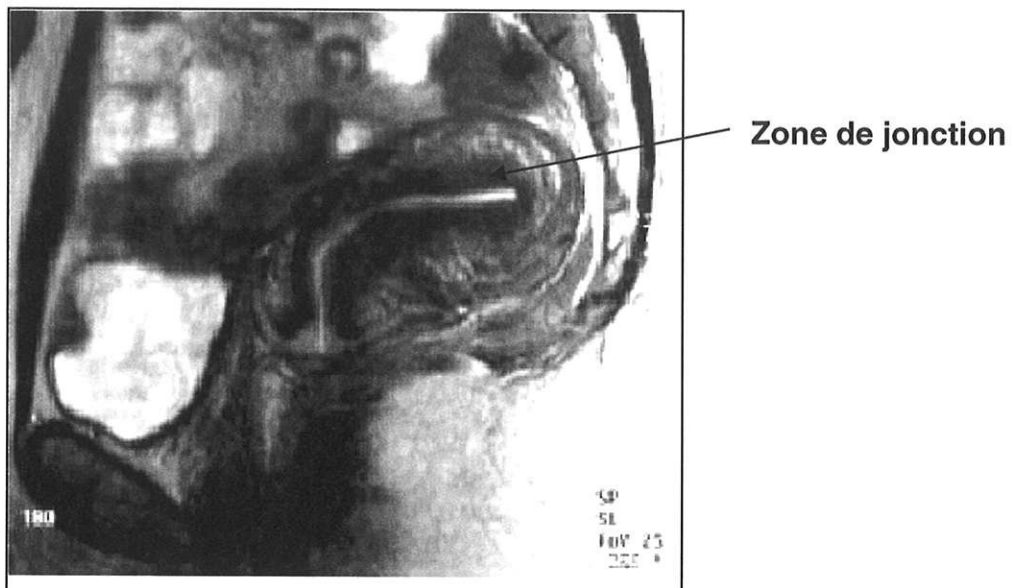


Figure 3 : Anatomie zonale. Coupe sagittale du pelvis en pondération T2 rapide. L'endomètre est en hypersignal central, régulier, et la zone de jonction en hyposignal fin sous-endométrial.

Les bandes de muscle lisse de la couche moyenne sont circulaires et en spirales. Cette couche est appelée couche vasculaire (*stratum vascularae*) parce qu'elle contient un grand nombre de vaisseaux sanguins et lymphatiques (figure 2).

La dimension et le nombre de cellules musculaires augmentent durant la grossesse de 50  $\mu\text{m}$  à 500  $\mu\text{m}$  de longueur.

La couche externe est formée de cellules musculaires lisses parallèles à l'axe longitudinal de l'utérus.

## 2.2. L'endomètre

L'endomètre et le myomètre subissent des changements durant le cycle menstruel [5]. Ces changements sont reliés au processus de maturation des follicules ovariens

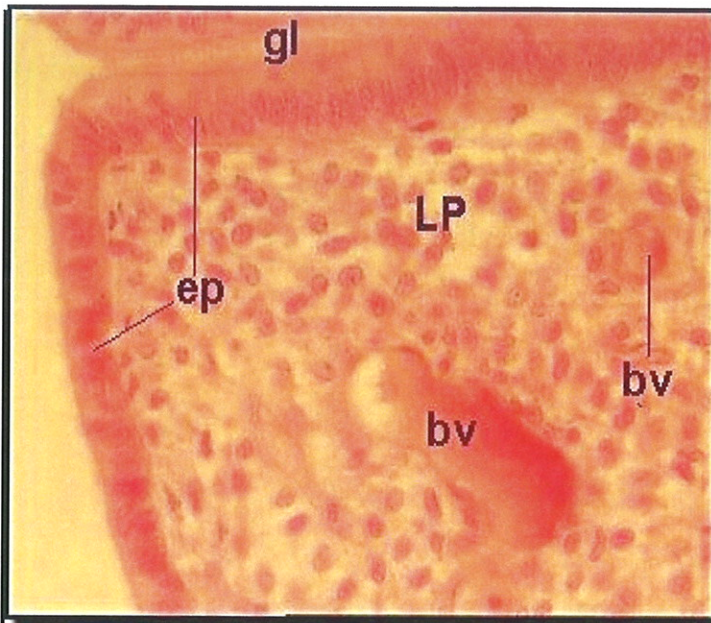


Figure 4 : Micrographie X400, représentant l'épithélium de revêtement de l'endomètre et son stroma.

*Ep* : Epithélium

*LP* : Lamina Propria.

*Bv* : Vascularisation

L'épithélium est constitué d'une couche de cellules cylindriques, possédant des cellules sécrétoires et des cellules ciliées. (Figure 4)

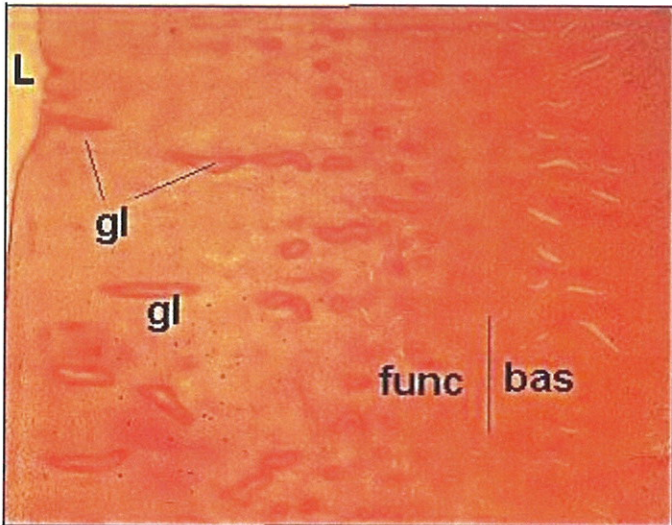
La lamina propria est épaisse, formée du tissu conjonctif qui contient des glandes tubuleuses simples en continuité avec l'épithélium. Les glandes possèdent un petit nombre de cellules ciliées.

Entre les premières règles et la ménopause, l'endomètre peut être divisé en 2 couches (figure 5) : une couche basale profonde, et une couche fonctionnelle superficielle. La couche basale ne subit pas de changement majeur durant les cycles menstruels, elle n'est pas éliminée durant

les règles, mais à partir de cette couche, une nouvelle couche fonctionnelle se développe après l'élimination menstruelle.

Cette couche correspond à la partie endométriale de l'interface endomètre-myomètre.

La couche fonctionnelle borde la lumière, elle subit des changements durant les phases des cycles menstruels, elle est hormono-dépendante. En fonction de la phase du cycle, elle peut subir une prolifération, une sécrétion, une nécrose ou une élimination.



*Figure 5 : Aspect de l'endomètre avec ses deux couches : fonctionnelle et basale, X 60.*

*Bas : Couche basale profonde*

*Fun : Couche fonctionnelle superficielle*

Des artères arquées se trouvent dans la couche moyenne du myomètre et donnent 2 séries d'artères : les artères droites qui vascularisent la couche basale et les artères spiralées qui vascularisent la couche fonctionnelle.

Les artères droites ainsi que les parties proximales des artères spiralées ne subissent aucun changement durant le cycle menstruel (elles ne sont pas hormono-dépendantes) tandis que les parties distales des artères spiralées sont hormono-dépendantes et subissent des changements cycliques.

### *3. Particularité de l'utérus.*

Les épithéliums bordant les lumières viscérales prolifèrent de façon unidirectionnelle, vers la cavité qu'ils tapissent. L'endomètre confirme cette règle en proliférant vers la cavité utérine. Par ailleurs, les muqueuses de l'organisme sont bordées d'une couche sous-muqueuse, qui protège l'organe contre la possible croissance inverse du tissu muqueux. La sous-muqueuse est un tissu de connexion contenant des fibres élastiques qui ont probablement un rôle de barrière contre une possible prolifération rétrograde.

L'endomètre est ici une exception, puisqu'il n'est pas bordé d'une sous-muqueuse [7]. Il est directement au contact du myomètre qui est de ce fait vulnérable vis à vis de l'invasion endométriale.

L'interface endomètre-myomètre est très irrégulière sur sa surface, et son indentation normale est difficile à distinguer de la croissance endométriale rétrograde anormale. Cette irrégularité de surface peut perturber l'interprétation d'adénomyose débutante en histologie [8]. C'est une des raisons de la variabilité d'incidence de l'adénomyose dans les différentes études. Selon les auteurs, on retrouve entre 5 et 70 % d'adénomyose dans les pièces d'hystérectomie [9]. La plupart des pathologistes ne feront pas le diagnostic d'adénomyose à moins que l'extension glandulaire sous l'interface endomètre-myomètre ne dépasse de plus de 2,5 mm.

### III. ORGANOGENESE DE L'UTERUS

Même si le sexe de l'embryon est déterminé dès la fécondation, la première ébauche de gonade n'apparaît, dans l'espèce humaine, qu'à la cinquième semaine de développement [10]. Il s'agit d'une crête génitale, formée à partir d'une prolifération du mésenchyme du mésonephros (ou corps de Wolff) et recouverte de l'épithélium coelomique (figure 6).

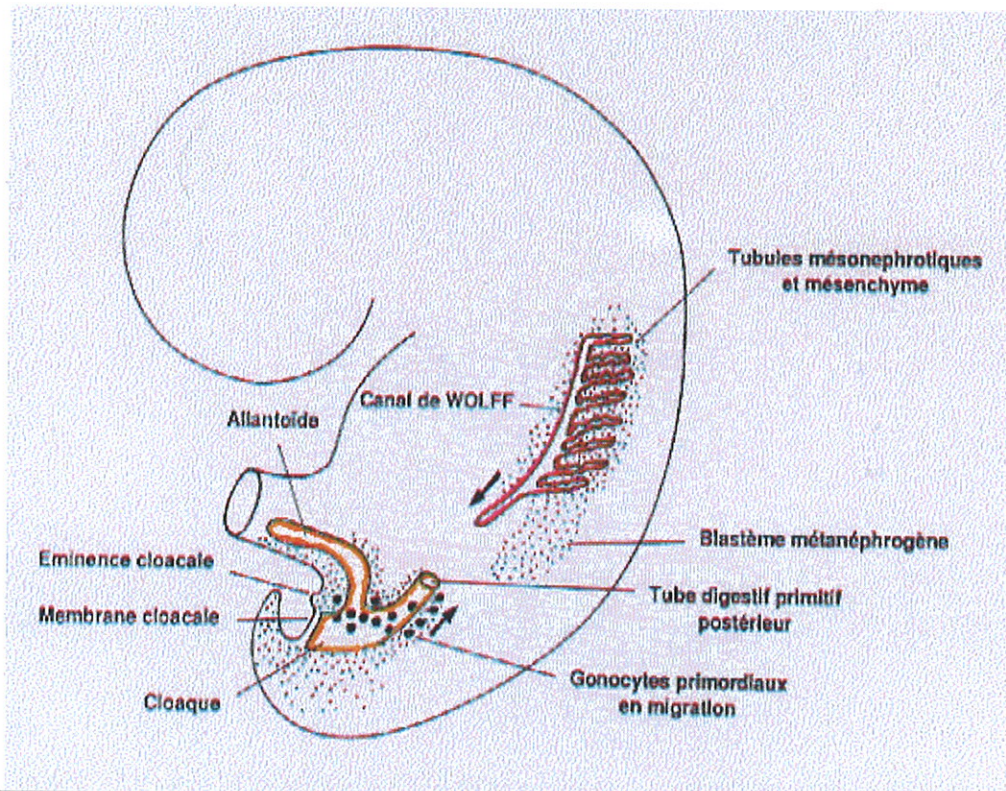


Figure 6 : aspect de l'organisation interne de l'embryon à la fin de la quatrième semaine : le mésonephros et la région cloacale.

Les organes génitaux internes de l'embryon ont une origine mésodermique. Ils proviennent des canaux paramésonephriques [11].

A partir de la 6<sup>e</sup> semaine de gestation, l'épithélium coelomique s'invagine de part et d'autre de la ligne médiane, à hauteur du 3<sup>e</sup> somite thoracique pour former les deux canaux paramésonephrotiques (figure 7). La croissance de ces canaux se fait par division cellulaire,

vers le pôle caudal de l'embryon, et le long des canaux du mésonéphros qui guident le processus.

Chez le fœtus femelle les canaux de Wolff ou canaux mésonéphrotiques régressent entièrement en laissant quelques reliquats embryonnaires sous la forme de petits kystes allongés (canaux de Gärtner) que l'on retrouve contre les parois latérales de l'utérus et du vagin et, dans leurs parties hautes, l'hydattide pédiculée et l'épophore.

Les canaux de Müller ou canaux paramésonephrotiques forment, dans leur segments supérieurs, les trompes de Fallope.

utéro-vaginal (présen

segments moyens évoluent en deux cornes utérines [12]. A partir du quatrième mois, les deux cornes utérines se soudent en un utérus unique, le tubercule de Müller devient le col de l'utérus et le vagin se cavite. La partie distale des conduits génital (partie basse du vagin) et urinaire dépend de l'évolution du sinus uro-génital, à partir du quatrième mois. Les organes génitaux externes se forment au cours du troisième mois à partir du tubercule génital. Les orifices urinaire et génital sont totalement distincts l'un de l'autre.

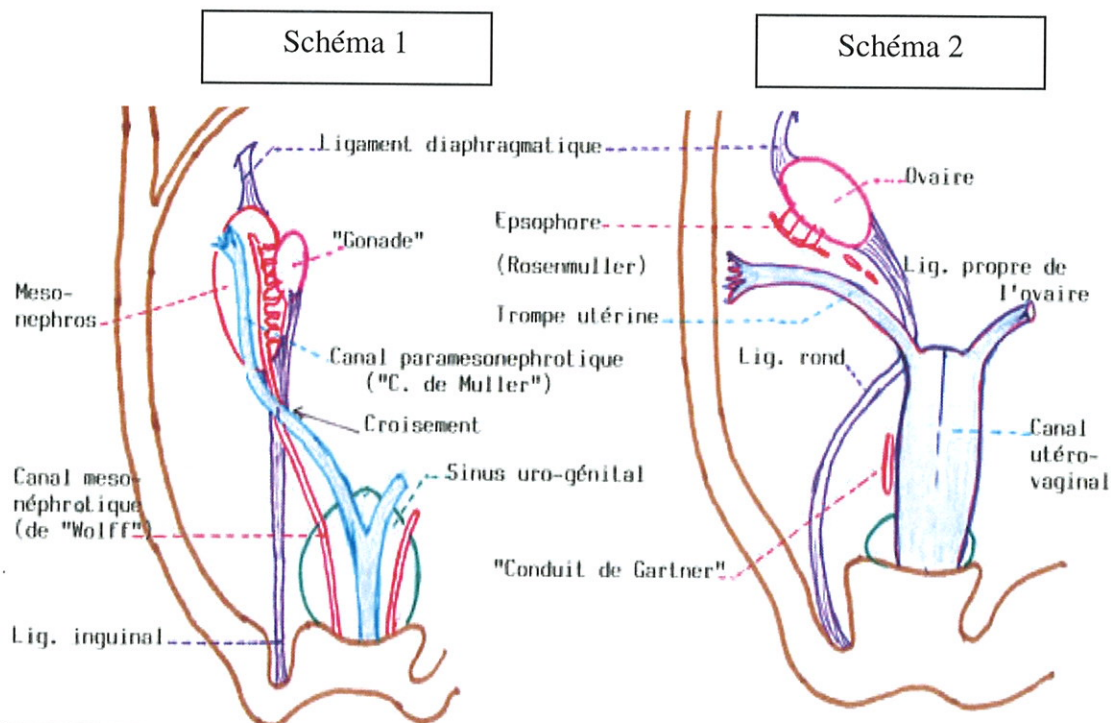
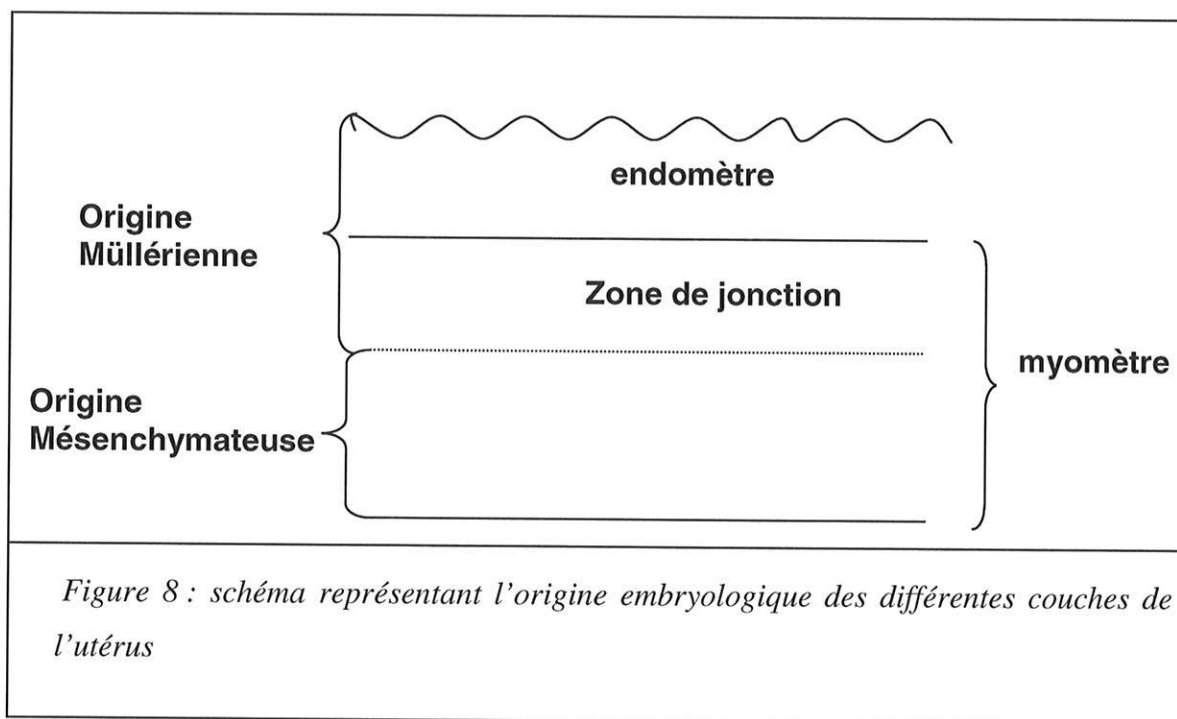


Figure 7 : Schéma montrant les relations entre les canaux mésonéphrotiques et paramésonephrotiques au stade indifférencié (schéma 1), et différencié (schéma 2).

L'épithélium glandulaire de l'endomètre apparaît à la 17<sup>e</sup> semaine d'aménorrhée, les fibres musculaires lisses, à partir de la 19<sup>e</sup> semaine.

L'endomètre et la partie sous endométriale du myomètre sont d'origine mullérienne, alors que la partie externe du myomètre se développe plus tard, au troisième trimestre de la grossesse, à partir du mésenchyme ( figure 8). Cette partie sous endométriale du myomètre, correspond à la zone de jonction. Elle diffère du reste du myomètre par sa structure, sa fonction et son origine embryologique.



*Figure 8 : schéma représentant l'origine embryologique des différentes couches de l'utérus*

Chez le fœtus de sexe féminin, l'endomètre répond aux stimuli hormonaux maternels. Ainsi, les modifications de l'endomètre fœtal ressemblent à celles de l'endomètre maternel. Il n'existe pas de description de l'interface endomètre-myomètre chez le fœtus et le nouveau-né.



## IV. PHYSIOLOGIE

A la naissance, l'endomètre est formé d'un épithélium cubique entouré d'un stroma, formant des glandes rudimentaires. A partir de la puberté, une structure plus complexe se développe, caractérisée par des degrés variables de prolifération cellulaire [13]. En effet, la distribution des cellules immunitaires et leurs molécules n'est pas homogène. L'expression des différentes protéines diminue progressivement quand on progresse de la couche superficielle vers la couche basale, ce qui expliquerait la polarité de l'interface. Les protéines d'adhésion pourraient jouer un rôle majeur dans cette distribution cellulaire.

Ce microenvironnement complexe détermine une polarité à l'interface endomètre-myo-mètre.

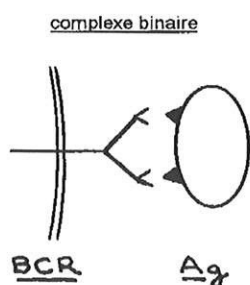
### 1. Les cellules immunitaires de l'endomètre.

Elles sont représentées essentiellement par les cellules lymphoïdes, et sont distribuées plus volontiers dans la partie basale de l'endomètre.

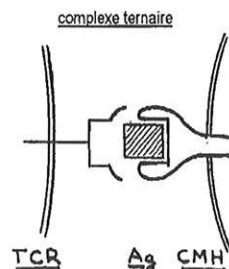
#### 1.1. Rappel sur les cellules du système lymphoïde.

Deux types principaux de lymphocytes coexistent : les lymphocytes T et les lymphocytes B. Les lymphocytes B et T sont les cellules effectrices de l'immunité spécifique.

Lymphocyte B



Lymphocyte T



On distingue deux populations principales de lymphocytes T d'après la présence de protéines membranaires spécifiques : les lymphocytes CD8 et les lymphocytes CD4. Les lymphocytes TCD8 sont des lymphocytes cytotoxiques (lymphocytes Tc). Ils reconnaissent l'antigène présenté par une molécule CMH de classe I. Les lymphocytes TCD4 sont des lymphocytes helpers (lymphocytes Th). Ils reconnaissent l'antigène si celui-ci leur est présenté par une molécule CMH de classe II. Ils ont pour rôle d'activer des cellules de la réaction immunitaire : les macrophages, les lymphocytes B mais aussi les lymphocytes Tc.

### *1.2. Les cellules lymphoïdes de l'interface endomètre myomètre.*

Elles sont constituées principalement de lymphocytes T et de macrophages, qui forment des agrégats distincts, en relation avec les glandes endométriales. Ces agrégats lymphoïdes, au sein de la couche basale, ont une structure unique, qui consiste en un amas de cellules B, entouré de cellules T, entouré d'un halo de monocytes et de macrophages [14].

Dans la couche basale, les lymphocytes T CD8+ (cytotoxiques, suppresseur des cellules T) sont cinq fois plus représentés que les CD4+ (helper, inducteur des cellules T) [15, 16], alors que dans le stroma, la proportion est de 3 CD8+ pour 1 CD4+. Les lymphocytes T CD4+, sont les principales cellules productrices de cytokines.

## *2. Les molécules du système immunitaire*

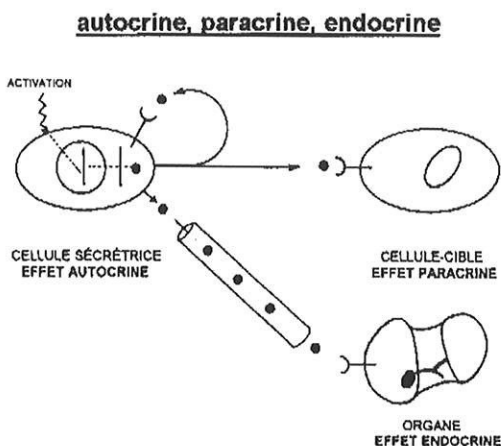
### *2.1. Rappel*

Les cellules de l'immunité exercent leurs fonctions par l'intermédiaire de molécules qu'elles produisent. Certaines de ces molécules sont des protéines membranaires et servent "d'agents de liaison" intercellulaires, d'autres agissent dans l'environnement immédiat sur le site même de la réaction immunitaire, d'autres enfin, diffusent à distance et sont des messagers de l'immunité. Elles sont représentées par les anticorps, les molécules d'adhésion, le système du complément, et les cytokines.

Les molécules d'adhésion cellulaire interviennent dans la migration, l'activation et les fonctions effectrices des lymphocytes. Elles appartiennent à diverses classes moléculaires : les sélectines, les intégrines, d'autres appartiennent à la superfamille des immunoglobulines.

Les cytokines peuvent être décrites comme les hormones du système immunitaire puisqu'elles interviennent dans le dialogue entre lymphocytes, macrophages et autres cellules intervenant au cours de la réaction inflammatoire et des réponses immunitaires.

Elles exercent leurs effets sur les cellules qui les ont produites (effet autocrine), sur d'autres cellules (effet paracrine) ou encore agissent à distance sur des organes ou tissus (effet endocrine).



Les lymphocytes Th CD4+, sont les principales cellules productrices de cytokines. Les principales cytokines connues aujourd'hui sont les interleukines (répertoriées de IL-1 à IL-15), les interférons (IFN $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$ ), les facteurs de croissance hématopoïétiques (les "CSF"), les facteurs de nécrose des tumeurs, ( TNF $\alpha$  et TNF $\beta$  ) et le facteur de croissance des tumeurs, TGF $\beta$ .

### 2.2. Les molécules immunitaires de l'EMI

Selon les travaux de Tabibzadeh de 1991 à 1995 [13, 17-20], les lymphocytes T pourraient être à l'origine de la polarité de l'endomètre par l'intermédiaire de la production de certaines cytokines. En effet, l'IFN $\gamma$  [17], aurait une action inhibitrice in vitro, sur la prolifération glandulaire de la basale [13, 19].

La présence de nombreux agrégats lymphoïdes dans la couche basale explique la grande quantité de lymphocytes T [21], dont les CD4 +, qui vont accroître à ce niveau l'expression des molécules HLA-DR, et la synthèse de cytokines comme l'IFN $\gamma$ . Cette cytokine, in vitro,

présente une activité anti-proliférative de l'épithélium endométrial. Les lymphocytes CD4+ étant plus représentés dans le stroma que dans la couche basale, l'expression de l'IFN $\gamma$  [17] sera plus importante au niveau stromal, donc la prolifération glandulaire endométriale y sera moindre.

Les cellules mastocytaires sont très répandues au sein du myomètre et de la couche basale et de la couche fonctionnelle de l'endomètre. [22, 23]

Les mastocytes de la couche fonctionnelle ne contiennent pas de Chymase, mais de la Tryptase, ceux de la couche basale et du myomètre contiennent des proportions variable de ses enzymes dont la fonction reste obscure. Ces cellules mastocytaires, en communication étroite avec les cellules musculaires lisses, joueraient un rôle important dans le processus de destruction et de reconstruction tissulaire et vasculaire de l'endomètre. Ces phénomènes ne sont pas encore bien élucidés.

### *3. Régulation humorale de l'EMI.*

#### *3.1. Les hormones stéroïdes.*

Comme l'endomètre, la zone de jonction est particulièrement sensible aux hormones stéroïdes, ce qui explique qu'elle soit difficile à visualiser avant la puberté et après la ménopause [8, 24]. Un traitement hormonal substitutif suffisamment long fait réapparaître une zone de jonction chez une patiente ménopausée, alors qu'une castration chimique à base d'analogues de la GnRH chez la femme en âge de procréer amène à un aspect d'utérus post-ménopausique [25], avec une zone jonctionnelle quasi inexistante.

Ces observations reflètent l'influence majeure des hormones stéroïdes sur cette partie du myomètre.

L'expression des récepteurs aux stéroïdes dans le sous-endomètre suit une variabilité cyclique comme dans l'endomètre, alors que le myomètre ne connaît pas cette rythmicité [26].

Des interactions directes entre la zone de jonction et l'endomètre pourrait être à l'origine de la différenciation des deux zones myométriales [19].

### 3.2. Les peptides régulateurs.

Il est maintenant établi que les mécanismes moléculaires sous-tenant les modifications endométriales, ne sont pas régulés directement par les oestrogènes et la progestérone. Des médiateurs locaux, sous l'influence des hormones sexuelles, sont responsables des échanges intercellulaires qui contrôlent la croissance, la différenciation cellulaire et l'apparition des menstruations.

Deux types de peptides régulateurs sont connus : les facteurs de croissance et les cytokines. Les facteurs de croissance qui sont produits localement au sein de l'endomètre, et qui agissent sur la prolifération cellulaire de l'endomètre par des phénomènes paracrines et autocrines. L'EGF et l'IGF1, sont des médiateurs sous l'influence des oestrogènes, ils agissent sur la croissance de l'utérus humain. In vitro, l'association d'oestrogènes et d'EGF entraîne la multiplication des cellules glandulaires. L'IGF est de poids moléculaire plus faible, et joue sur les mitoses et la différenciation cellulaire. Le deuxième type de peptide régulateur connu est représenté par les cytokines. Ces cytokines sont synthétisées par les cellules immunitaires. Leur rôle est modulé par des cellules inhibitrices, des protéines de liaison, et des récepteurs. Les cytokines ont un effet plus localisé. Une injection in vitro d'IL1 et d'IFN $\gamma$ , entraîne une migration de leucocytes au sein du tissu infiltré.

Certains suggèrent que la production de cytokines pourrait être partiellement régulée par les hormones sexuelles.

Cependant dans l'état actuel des connaissances, le rôle des cytokines dans la physiologie de l'endomètre reste peu connu.

## 4. Genèse et apoptose

### 4.1. Genèse

Selon certains auteurs, il existerait des cellules mésenchymateuses multipotentes localisées sur l'interface, qui permettraient la formation des cellules stromales endométriales, des myofibroblastes, et des cellules musculaires lisses, en réponse à l'imprégnation hormonale et à d'autres stimuli [27, 28].

L'étude de l'ultra structure de l'EMI montre qu'il existe, parmi les cellules stromales endométriales, des cellules dont la structure ressemble à la fois à des cellules musculaires lisses et à des fibroblastes. Ces cellules, en fonction de l'imprégnation hormonale, pourraient se différencier soit en myofibroblastes, soit en cellules musculaires lisses immatures.

Les cellules mésenchymateuses sous péritonéales, embryologiquement identiques aux fibroblastes de l'endomètre, prolifèrent et se différencient à la fois en cellules musculaires lisses et en cellules déciduales, en réponse aux oestrogènes et à la progestérone.

### 4.2. Apoptose

La majeure partie des cellules en apoptose au sein de l'endomètre, est représentée par les cellules glandulaires de la couche basale. Ce phénomène de mort cellulaire programmé est particulièrement marqué à la fin de la phase sécrétoire, juste avant les menstruations. Le rôle de l'apoptose et l'expression de son gène *bcl-2*, semblent similaires dans le tissu endométrial eutopique et dans l'adénomyose, alors qu'il est différent dans l'endométriose [29].

En 1999, Matsumoto [30] ne retrouve pas de différence dans l'expression du gène *bcl-2* et l'induction de l'apoptose entre le tissu endométrial eutopique et le tissu adénomyosique. Dans le tissu endométrial ectopique, le phénomène d'apoptose est plus fréquent, et ce quel que soit la phase du cycle.

## V. FONCTIONS PHYSIOLOGIQUES DE L'EMI

### *1. Rôle nutritif*

La fonction première de l'endomètre est de constituer un environnement favorable à la survie du blastocyste dans la cavité utérine, à son implantation, sa croissance et à la formation de la portion maternelle du placenta. L'endomètre desquame de sa partie déciduale à la fin de chaque cycle, s'il n'y a pas d'implantation embryonnaire. Sa partie basale permet de reconstituer les glandes et le stroma de la couche fonctionnelle, après chaque menstruation.

### *2. Rôle initiateur dans la formation des contractions utérines*

En 1999, Noe et al [26] décrivaient, dans la partie sous-endométriale du myomètre, une expression cyclique des récepteurs aux oestrogènes et à la progestérone, comme dans l'endomètre. Ces récepteurs n'étaient pas représentés dans la portion externe et musculaire. Cette observation signifie que cette portion sous endométriale du myomètre, ou zone de jonction, aurait une fonction différente du reste de myomètre.

Cette zone serait initiatrice des contraction utérines au cours du cycle menstruel, avec des contractions rétrogrades, du col vers le fond utérin, pendant tout le cycle sauf pendant les menstruations, où elles deviendraient antérogrades, c'est à dire du fond utérin vers le col de l'utérus [8, 31]. Les contractions rétrogrades permettraient le transport du sperme et le maintient du blastocyste libre dans la partie haute de la cavité utérine. La propagation antérograde des contractions utérines pendant les menstruations pourrait éviter l'engorgement veineux dans l'utérus, et permettrait d'évacuer les débris muqueux [32].

Dans la pathologie endométriosique, on observe une anomalie de ces contractions utérines, avec reflux de sang dans la cavité péritonéale, le long des trompes [33].

### *3. Rôle hémostatique*

La zone de jonction interviendrait dans l'hémostase durant les menstruations. On comprend bien alors qu'une anomalie de cette interface, comme dans l'adénomyose, puisse provoquer des perturbation du flux menstruel. Cette adénomyose sous endométriale pourrait expliquer une partie des ménométrorragies observées dans cette pathologie .

Bird et al [34] en 1972 proposaient d'en réaliser le diagnostic par biopsies sous hystéroscopie, et de d'en réaliser le traitement par endométréctomie hystéroscopique.

### *4. Rôle dans l'invasion trophoblastique*

La zone de jonction a aussi un rôle dans l'invasion trophoblastique, avec la pénétration des artères spiralées dans la partie superficielles du myomètre [35, 36]. On suppose que la régulation de ce phénomène est réalisé par des échanges au sein de la matrice extra-cellulaire, à différente profondeur, et par l'expression appropriée des récepteurs au collagène, à la laminine, et à la fibronéctine du trophoblaste [37].

La façon dont la zone de jonction protège le myomètre d'une possible invasion endométriale n'est pas complètement élucidé.

Il est clair actuellement que l'endomètre et la partie sous endométriale du myomètre ou zone de jonction, forment une unité fonctionnelle à part, par rapport au reste du myomètre. Sa fonction principale consiste en la préparation cyclique de l'endomètre à la nidation, au transport du sperme vers la cavité utérine, et au contrôle de l'hémostase durant les menstruations. La partie externe du myomètre est particulièrement impliquée dans le travail et l'accouchement



## VI. LES MODIFICATION DE L'EMI.

### *1. Variations physiologiques : la grossesse.*

Le développement embryonnaire humain dépend de sa faculté à puiser les nutriments de la circulation maternelle, à travers le placenta. Une invasion trophoblastique de qualité est le pré requis à ces échanges placentaires.

#### *1.1. EMI et implantation embryonnaire*

Au moment de l'implantation embryonnaire, la partie sous-endométriale du myomètre est colonisée par le trophoblaste [35]. Des études sur cultures cellulaires montrent que les cellules du cytotrophoblaste sont capables d'envahir l'utérus, sans que cette invasion ne dépende des facteurs utérins [36].

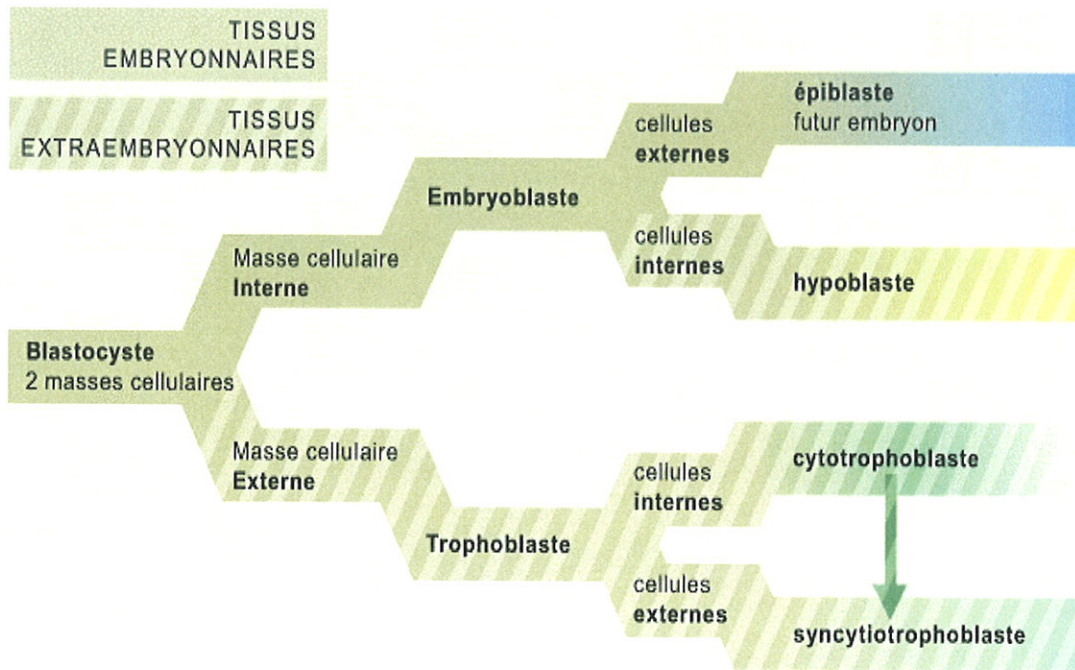
Ce processus de placentation, requière une série de transformations trophoblastiques ; les cellules du trophoblaste se désunissent pour envahir la décidua utérine [37].

Des études immunohistochimiques sur le placenta, ont montré que l'expression de récepteurs à la laminine et à la fibronectine, pourraient déterminer la morphologie et le comportement du trophoblaste pendant l'implantation embryonnaire.

La muqueuse utérine réagit à l'implantation par la réaction déciduale qui transforme l'endomètre en caduque. Les cellules du syncytiotrophoblaste vont phagocyter les cellules déciduales apoptotiques de la muqueuse utérine et résorber les protéines, les sucres et les lipides ainsi libérés. Elles vont également éroder les canaux des glandes endométriales et les capillaires du stroma.

La réaction déciduale se caractérise par l'infiltration de nombreux leucocytes d'origine maternelle et par le remaniement de la matrice extracellulaire. Les cellules fusiformes du tissu conjonctif se transforment en de grandes cellules polygonales stockant du glycogène et des graisses. Le rôle de la transformation déciduale reste à élucider, mais il semble actuellement établi qu'elle participe à la formation d'un environnement immunologiquement privilégié pour

l'embryon. En outre, par leur dégénérescence et leur phagocytose subséquente par le syncytiotrophoblaste, certaines cellules déciduales serviront de substrat nutritif à l'embryon avant l'établissement de la circulation foeto-placentaire.



### 1.2. Pathologie de l'implantation

La migration trophoblastique est soumise à un strict contrôle spatio-temporel. En effet, la dérégulation des mécanismes de contrôle peut engendrer des placentations anormales allant de la prééclampsie, caractérisée par une sous-invasion du trophoblaste endovasculaire, au placenta accreta et choriocarcinomes, caractérisés par une invasion trophoblastique excessive. Les données récentes indiquent que la régulation de l'infiltration trophoblastique repose sur l'établissement d'un dialogue complexe entre les cellules trophoblastiques et les tissus maternels infiltrés. Ce dialogue implique des "messagers" aussi divers que les cytokines, les chémokines et les facteurs de croissance, les cellules du système immunitaire maternel et les composants des matrices extracellulaires.

### *1.3. Aspect de l'EMI en IRM en début de grossesse*

Des modifications de l'intégrité de la zone de jonction sont visualisées, en tout début de grossesse en IRM. Cette interruption focale de la zone de jonction est probablement régulée par des médiateurs locaux, évitant ainsi la formation de grossesses ectopiques. La zone de jonction retrouve son aspect physiologique 2 semaines à 6 mois après l'accouchement [38-40].

## *2. Variation pathologique : l'adénomyose.*

L'adénomyose est une maladie caractérisée par l'invasion de la partie interne du myomètre par les glandes et le stroma endométrial. Les glandes et le stroma ectopiques, sont en continuité avec l'endomètre eutopique et la lumière de l'utérus, et le myomètre prend un aspect hyperplasique. Les différentes étapes de la modification de l'interface endomètre-myomètre dans la genèse de la pathologie adénomyosique ne sont pas élucidées.

### *2.1. Genèse de l'adénomyose.*

Sur le modèle murin, la première étape de développement du tissu adénomyosique serait l'involution des fibres musculaires dans la partie interne du myomètre, et la rupture de la zone de jonction.

Ces cellules s'atrophient pour ne plus mesurer qu'un tiers de leur taille initiale, et les espaces intercellulaires se distendent. Après les modifications de la couche musculaire, les glandes et le stroma endométrial pénètrent dans la couche musculaire modifiée, qui prend alors l'aspect de tissu adénomyosique. Il est possible que la pathologie de la zone jonctionnelle, définie par une hyperplasie sous-endométriale des fibres musculaires lisses associée à des modifications architecturales et fonctionnelle, prédispose à une deuxième vague d'invasion de tissu endométrial [41].

Ces observations suggèrent qu'une zone de jonction normale pourrait avoir un rôle protecteur contre l'invasion endométriale du myomètre. Les modifications de la zone de jonction, soit

directement par des facteurs endométriaux, soit indirectement par des modifications de la réponse immune, pourraient représenter les premières anomalies permettant à l'adénomyose de se développer. Il est possible que l'imprégnation hormonale, comme celle retrouvée dans la grossesse, facilite l'invasion endométriale. Cependant une étiologie immunologique est fortement suspectée [42].

## 2.2. Diagnostic histologique

Le diagnostic d'adénomyose évoluant dans la partie externe du myomètre est simple sur pièce d'hystérectomie. Par contre, le diagnostic d'adénomyose plus modéré, avec invasion moins profonde du myomètre par le tissu endométrial est plus difficile. Les glandes et stroma endométriaux, au-delà de la zone de jonction, peuvent parfois être difficile à différencier des indentations normales de la couche basale de l'endomètre. Il n'existe pas de consensus concernant l'invasion minimale requise pour parler d'adénomyose, ce qui explique la variabilité d'incidence retrouvée dans la littérature.

Lewinski, dans son étude sur pièces d'autopsie, retrouvait que l'adénomyose touchait les femmes de tout âge, avec 51% dans la tranche d'âge 40- 50 ans, 28 % chez les plus de 50 ans, et 21% chez les moins de 40 ans. Sa fréquence dans les pièces d'hystérectomie se situe aux alentours de 20%. Reinhold [43], sur 119 pièce d'hystérectomie, retrouve 24 % d'adénomyose, Vavilis [44], sur 594 pièce en retrouve 19%, Vercellini [41] sur 103 utérus en retrouve 28 % , Bergholt [45] sur 549 cas en retrouve 18 à 20% .

L'adénomyose est un diagnostic histologique difficile. Selon les critères histologique retenus, le nombre de coupes étudiées [46, 47], et l'indication des hystérectomies [48], la prévalence varie beaucoup d'une étude à l'autre ; ce qui explique que sa fréquence exacte dans la population générale ne soit pas connue.

### 2.3. Adénomyose et IRM

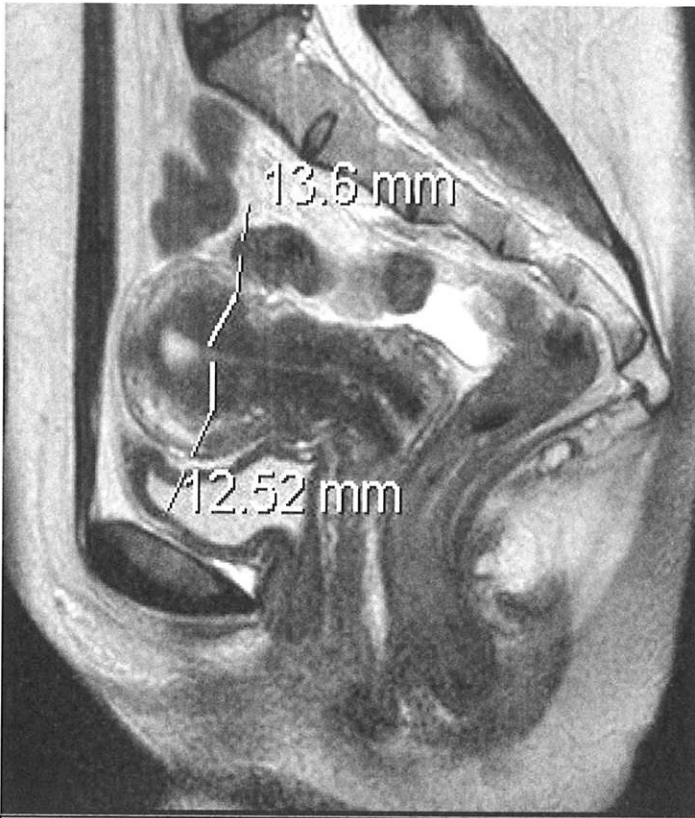
L'IRM pelvienne et l'échographie endovaginale auraient une sensibilité et une spécificité comparable [43, 48]. Mais l'IRM est peu opérateur dépendant, ce qui rend l'examen reproductible, et idéal pour les patientes infertiles. Seul son coût est un bémol pour en faire l'examen de choix des patientes atteintes d'adénomyose.

Le principal signe décrit est un épaissement diffus ou localisé de la zone de jonction située entre l'endomètre et le myomètre [49, 50] (figure 9).



Figure 9 : Aspect d'adénomyose en IRM, avec épaissement de la zone de jonction.

La mesure de son épaisseur semble être le meilleur signe IRM de la présence d'adénomyose [43, 48] (figure 10).



*Figure 10 : mesure de la zone de jonction sur le mur antérieur et postérieur.*

Son épaisseur moyenne chez les patientes indemnes est de 7,7mm +/- 3,3 [43]. Elle est de 15mm +/- 4,9 pour les patientes atteintes, avec un seuil de 12mm. Cette zone de jonction apparaît comme une plage d'hyper signal entre le myomètre et l'endomètre.

Pour Reinhold et al en 1996, Bazot M et al en 2001, une zone de jonction de plus de 12 mm, signe le diagnostic d'adénomyose.

Les foyers d'adénomyose apparaissent souvent sous forme de foyers sous endométriaux d'hyper signal en T2, entourés par une hyperplasie musculaire, se traduisant par un hyposignal hétérogène en T2.

Les faux positifs concernent les utérus contenant de multiples petits fibromes, des localisations d'endométriose stade IV.

La présence de contractions utérines constitue un diagnostic différentiel ( figure 11).



*Contraction utérine*

Figure 11. Aspect de contractions utérines en IRM séquence T2.

## **2.4. Traitements**

### **2.4.1. Traitements médicaux**

Les traitements conservateurs sont représentés par des médicaments à visée hormonale. En effet, l'adénomyose étant une pathologie oestrogénodépendante, un climat hypooestrogénique aura tendance à faire régresser les lésions. Cependant, l'adénomyose ne disparaît pas, et l'arrêt du traitement conduit en général à la reprise de la maladie.

#### ***a. Les agonistes de la GnRH***

Les agonistes de la GnRh sont des polypeptides de synthèse qui agissent sur l'axe hypothalamo-hypophysio-gonadique. Leur effet s'exerce dans un premier temps par stimulation de courte durée de la sécrétion des gonadotrophines (effet flare-up, dans un deuxième temps, un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion FSH/LH aboutit à un état d'hypo-oestrogénie (ménopause artificielle). En réalisant ce climat d'hypo-oestrogénie, les analogues de la GnRH peuvent diminuer la symptomatologie clinique liée à l'adénomyose et réduire le volume utérin [51] [52].

En 2002, Imaoka et al montrent, sur une étude comportant 31 patientes, que le traitement par analogues de la GnRH permet chez les patientes atteintes d'adénomyose, de diminuer significativement l'épaisseur de la zone jonctionnelle [53].

Il existe dans la littérature, quelques grossesses rapportées après arrêt du traitement par analogues du GnRH [51, 52, 54-57]. Fort de ces constatations, il est licite de se demander si un traitement par analogues de la GnRH qui diminuerait l'épaisseur de la zone de jonction liée à la présence d'adénomyose, ne pourrait pas, dans un même temps, améliorer l'implantation embryonnaire. Cette supposition fera l'objet de notre étude .

Au long court, les effets secondaires principaux sont représentés par les risques de déminéralisation osseuse qui limitent la durée traitement à 6 mois [54]. Au-delà de 6 mois de traitement, il convient d'ajouter un estrogène ou un progestatif, réalisant une add back thérapie. Ces effets sont réversibles à l'arrêt du traitement.



Pour un traitement de moins de 6 mois, les signes les plus fréquemment rencontrés sont des bouffées de chaleur, sécheresse vaginale, diminution de la libido, et dyspareunies, qui sont liées à l'hypo-œstrogénie induite par le blocage ovarien. Ont plus rarement été signalés, des céphalées, arthralgies, myalgies, des éruptions cutanées à type de rash, d'urticaire, de prurit, et exceptionnellement d'œdème de Quincke. Quelques cas de nausées, vomissements, prise de poids, hypertension artérielle, troubles de l'humeur, anomalies visuelles, douleur au point d'injection et fièvre ont été rapportés.

En France, les molécules utilisées sont les suivantes :

- *Triptoréline* : Décapéptyl LP 3mg à administrer en intramusculaire toutes les 4 semaines, ou LP 11,25 mg, toutes les 12 semaines.
- *Leuproréline* : Enantone LP 3,75 mg toutes les 4 semaines, ou LP 11,75 mg toutes les 12 semaines par voie IM ou SC.
- *Goseréline* : Zoladex 3,6mg en SC toutes les 4 semaines.
- *Nafaréline* : Synarel 200 mg, une pulvérisation nasale 2 fois par jour.
- *Buséreléline* : Suprefact 100µg en pulvérisation nasale 3 fois par jour ou par injections SC pluriquotidiennes.

#### ***b. Le DANAZOL : DANATROL®***

Le DANAZOL est un androgène de synthèse, prescrit pour diminuer les symptômes de l'endométriose. Son action antigonadotrope inhibe la synthèse de la FSH et de la LH, entraînant une ménopause artificielle précoce. Des doses de 600 à 800 mg par jour permettent d'obtenir dès le premier mois de traitement une amélioration clinique pour les symptômes d'endométriose [58].

Il n'existe actuellement pas d'étude concernant l'efficacité de cette molécule, en traitement per os sur l'adénomyose.

Ses effets secondaires sont importants : virilisation, désordres glucidiques et lipidiques.

La voie locale permettrait de les diminuer.

### *c. Les modulateurs des récepteurs de la progestérone*

Les modulateurs des récepteurs de la progestérone pourraient faire régresser les lésions d'adénomyose sur le modèle murin. Mori T , en 2002, publie des expérimentations sur la souris, visant à traiter l'adénomyose par des modulateurs des récepteurs de la progestérone CP8816 et CP8863. Les résultats semblent convaincant, avec une régression de l'adénomyose probablement par inhibition de la prolifération du tissu oestrogéno-dépendant que sont les cellules épithéliales et le stroma utérin [59].

### *d. Les anti-prostaglandines*

En 1996, Hoike H, retrouve une efficacité de l'indométacine, INDOCID, par voie intrarectale, sur les dysménorrhée liée à l'adénomyose [60].

### *e. Les anti-progestatifs*

La Mifépristone a été utilisée par Zou YF en 2000, dans son étude sur les utérus adénomyosique de souris. Il semble que cette molécule puisse bloquer le développement des foyers d'adénomyose, chez la souris. Son utilisation n'a pas encore été rapportée chez l'être humain dans cette indication [61].

### *f. Les dispositifs intra-utérin libérant une hormonothérapie*

Le dispositif intra-utérin libérant du Levonorgestrel serait efficace sur les ménorragies liées à l'adénomyose [62], mais également sur la régression des lésions [63]. En 2003, Laoag-Fernandez et al. retrouvent, trois mois après la pose de DIU au Lévonorgestrel chez des femmes présentant de l'adénomyose symptomatique, une diminution significative de l'expression du VEGF dans les glandes endométriales et le stroma. L'inhibition de l'expression locale du VEGF serait donc à l'origine d'une diminution de l'angiogénèse endométriale, et à plus grande échelle on observe une inhibition de la prolifération des foyers adénomyosiques [64]. Quant au DIU libérant du Danazol, il semble que son intérêt réside dans la limitation des effets secondaires liés à l'action locale du DIU [65].

## 2.4.2. Autres traitements

### *a. L'embolisation des artères utérines*

Siskin G.P. en 2001 et Chen C. en 2002 ont étudié l'efficacité de l'embolisation des artères utérines dans l'adénomyose. Ce traitement, mis dans des mains expertes, permettrait de diminuer le volume utérin et les dysménorrhées liée à la maladie [44, 66, 67]. Dans le cadre d'hypofertilité lié à l'adénomyose, le traitement par embolisation n'a pas été évalué et semble difficile à mettre en place compte tenu de la diminution de la vascularisation qu'il engendre.

### *b. La coelioscopie*

#### Ligature bilatérale des artères utérines

Ce traitement n'a pas été évalué dans le cadre de l'hypofertilité. Il semblerait qu'il soit moins efficace sur les dysménorrhée et les ménorragies liée à la maladie, que l'embolisation des artères utérines [68].

#### Traitement conservateur par coelioscopie

La résection myométriale et l'électrocoagulation permettent de détruire les foyers d'adénomyose et de diminuer les symptômes liés à la maladie dans 55% des cas [67, 69]. Le geste opératoire est facilité par un traitement préalable de 3 mois par analogues de la GnRH.

La résection myométriale est effectuée à l'anse diathermique monopolaire, puis les deux berges myométriales sont suturées.

Pour l'électrocoagulation, le degré d'invasion est au préalable évalué par échographie ou par IRM, puis l'électrode uni ou mono polaire sera insérée plus ou moins profondément en fonction. La technique n'a pas été évaluée dans le cadre de la PMA.

### *c. L'hystéroscopie opératoire*

L'endométrectomie et la résection myométriale peuvent-être utilisée quand la profondeur d'invasion myométriale est inférieure à 2,5 mm, au-delà de cette limite, le traitement est de

faible efficacité [70, 71]. Dans le cadre de l'infertilité, ce traitement est à éviter, même si Liu X, en 1998, décrit une grossesse après endométréctomie.

# NOTRE ETUDE

## I. PREAMBULE

### *1. Etude préliminaire*

Cette étude a été motivée par la constatation dans l'étude de Piver P. et al [72], qu'un épaissement anormal de la zone de jonction objectivé en IRM chez les femmes atteintes d'hypofertilité, est un facteur prédictif négatif d'implantation embryonnaire dans les fécondation in vitro, facteur indépendant de l'âge des patientes. Cette étude portait sur 152 patientes hypofertiles. Chaque patiente avait bénéficié d'une I.R.M. pelvienne dans le cadre du bilan d'infertilité, avec mesure de la zone jonctionnelle.

Les valeurs maximales MJZ et moyennes AJZ de la zone jonctionnelle ont ensuite été corrélées au taux de grossesse obtenus en FIV.

MJZ représente la valeur maximale de la zone jonctionnelle en millimètre, mesurée sur le mur antérieur, postérieur ou fundique de l'utérus.

AJZ représente la moyenne des valeurs de la zone jonctionnelle, mesurée en millimètre, sur le mur antérieur, postérieur, et fundique de l'utérus.

Les valeurs seuil MJZ >10 et AJZ >7 ont été déterminées à partir de courbes ROC.

Si on considère AJZ >7, on obtient un taux d'échec de grossesse par patiente en FIV de 74,4%, avec une sensibilité de 40,8%, et une spécificité de 87,7%. Pour MJZ > 10, le taux d'échec de grossesse passe à 86,2%, avec une sensibilité de 35,2%, et une spécificité de 95,1%. En associant les deux critères, MJZ > 10, et AJZ >7, on obtient un taux d'échec de 95,8%.

En considérant AJZ >7, le taux d'échec de grossesse par transfert en FIV est de 83,9%, pour MJZ > 10, ce taux passe à 91,83%. En associant les deux critères, MJZ > 10, et AJZ >7, on obtient un taux d'échec de 97,56%.

Selon les auteurs, des valeurs MJZ > 10 et/ou AJZ >7 sont des facteurs prédictifs négatifs d'implantation en FIV. En considérant ces valeurs seuil, et en associant les deux facteurs, le taux d'échec de grossesse par transfert est de 97,5 %.

## *2. Modifications de la zone de Jonction sous analogues de la GnRH*

L'étude de l'influence d'un traitement par analogues de la GnRH sur la zone de jonction a été inspirée de l'étude de Imaoka et al [53] publiée en 2002 dans le Journal of Magnetic Resonance Imaging. Cette étude portait sur 31 patientes atteintes d'adénomyose. Chaque femme avait bénéficié d'une IRM pelvienne permettant d'objectiver la présence d'adénomyose sur un épaissement anormal de la zone de jonction. L'adénomyose était qualifiée d'asymétrique quand une des mesures au minimum de la zone jonctionnelle était supérieure à 10 mm, et de symétrique quand toutes les mesures étaient supérieures à 10 mm. Un traitement de 6 mois par analogue de la GnRH, a permis une diminution significative ( $p < 0,0001$ ) de l'épaisseur de la zone de jonction. L'adénomyose classée asymétrique semblait être la plus sensible à ce traitement hormonal.

## *3. Grossesses après traitement par analogues de la GnRH.*

Il existe dans la littérature, quelques cas isolés de grossesses survenues après traitement par analogues de la GnRH, chez des patientes présentant de l'adénomyose.

En 1993, Hirata décrit le premier cas de grossesse obtenu après traitement par analogues. La patiente avait été traitée 6 mois par analogues de la GnRH pour adénomyose sévère [54]. Nelson, dans la même année, décrit un cas similaire [51].

En 1994, Silva publie dans Fertility and Sterility, le cas d'une patiente de 36 ans, primigeste primipare, aux antécédents d'infertilité secondaire évoluant depuis 10 ans. Le diagnostic d'adénomyose avait été posé sur l'échographie, associée à la biopsie sous hystérocopie. La patiente avait été traitée par analogues de la GnRH, à raison de 3,75 mg de Leuprolide Acétate par mois pendant 5 mois. L'aménorrhée s'était prolongée 3 mois après le traitement, puis la femme a débuté une grossesse spontanée [55].

En 1999, Ozaki décrit le cas d'une femme atteinte d'infertilité secondaire évoluant depuis 5 ans, avec un diagnostic d'adénomyose posé sur IRM. La patiente a été traitée au total 30 semaines par analogues de la GnRH. L'IRM de contrôle réalisée au décours du traitement retrouvait la persistance d'une lésion du mur postérieure qui a été opérée. L'examen histologique de la pièce d'exérèse retrouve de l'adénomyose, et la patiente débute un traitement par Danazol, à raison de 400 mg/ j pendant 12 semaines. Le cycle d'après l'arrêt du Danazol, elle débute une grossesse spontanée [56].

Huang, décrit dans la même année, la survenue de deux cas de grossesse spontanée, 6 mois après l'arrêt du traitement par analogues [57].

En 2000, Lin décrit, à propos de 4 femmes atteintes d'adénomyose, la survenue de 3 grossesses, 4 cycles après l'arrêt du traitement par analogues de la GnRH. Les patientes avaient bénéficié d'une coelioscopie, avant le traitement de 6 mois par analogues [52].

Nous nous sommes inspirés de ces cas pour supposer qu'un traitement par analogues de la GnRH pouvait modifier les chances de grossesse.

## II. OBJECTIFS DE L'ETUDE

Le but de notre étude a été double.

### *1. Objectif principal :*

L'objectif principal de notre étude a consisté à comparer le taux de grossesse obtenu en FIV avant et après traitement par analogues de la GnRH, chez les patientes infertiles, présentant un épaissement anormal de la zone de jonction.

### *2. Objectif secondaire :*

Le deuxième objectif a consisté à comparer les mesures IRM de la zone jonctionnelle de l'utérus, avant et après traitement par analogues de la GnRH.

Nous avons donc tenté de répondre à la question : un traitement par analogue de la GnRH modifie-t-il les mesures en IRM, de la zone de jonction ?



### III. TYPE D'ETUDE

Il s'agit d'une étude prospective réalisée entre juin 2001 et septembre 2005, au centre hospitalier universitaire de Limoges. Trente trois patientes hypofertiles suivies au centre de Procréation Médicale Assistée ont été incluses. Dans le cadre du bilan étiologique d'infertilité, chaque patiente a bénéficié d'une IRM pelvienne, permettant de mettre en évidence un épaississement anormal de la zone de jonction, pouvant expliquer les échecs itératifs d'implantation embryonnaire après Fécondation In Vitro.

Après informations éclairées, vingt patientes ont bénéficié d'une stimulation de l'ovulation selon un protocole ultra-long, nécessitant l'administration d'un traitement par analogue de la GnRH pendant 6 mois. Au décours de ce traitement, une IRM d'évaluation est réalisée, afin d'objectiver l'influence du traitement sur l'épaisseur de la zone de jonction.

La stimulation de l'ovulation a été réalisée au décours de ces 6 mois de freination. En cas d'échec de stimulation, un autre protocole est mis en place, soit par protocole long, soit par protocole court, soit par protocole utilisant des antagonistes du GnRH. Un monitoring de l'ovulation a été soigneusement réalisé jusqu'au déclenchement. Les ovocytes matures ont été ponctionnés sous anesthésie, par voie endo-vaginale sous contrôle échographique, et après déclenchement de l'ovulation. Les ovocytes ont été mis en incubation 48 à 72h avec les spermatozoïdes. Le transfert d'embryon dans la cavité utérine a lieu en consultation, en tunnellant le col à l'aide d'un fin cathéter. On réalise un dosage des BHCG 12 à 14 jours après le transfert afin d'évaluer le résultat de la fécondation in vitro.

Le critère de jugement principal est le taux de grossesse obtenu.

## IV. MATERIEL : POPULATION ETUDIEE

Les 33 patientes incluses dans l'étude sont des femmes en âge de procréer. Chacune était suivie au centre de PMA du CHU de Limoges pour hypofertilité de couple.

Ces patientes ont été sélectionnées parmi les 152 patientes ayant bénéficié d'une IRM pelvienne dans le cadre du bilan étiologique d'infertilité. Les patientes incluses dans notre étude sont celles dont la zone jonctionnelle est pathologique, avec des valeurs de AJZ et MJZ, impliquant un retentissement sur l'implantation embryonnaire. Ces valeurs seuil ont été déterminées à partir de courbes ROC, à 10 pour MJZ, et 7 pour AJZ.

## V. METHODE

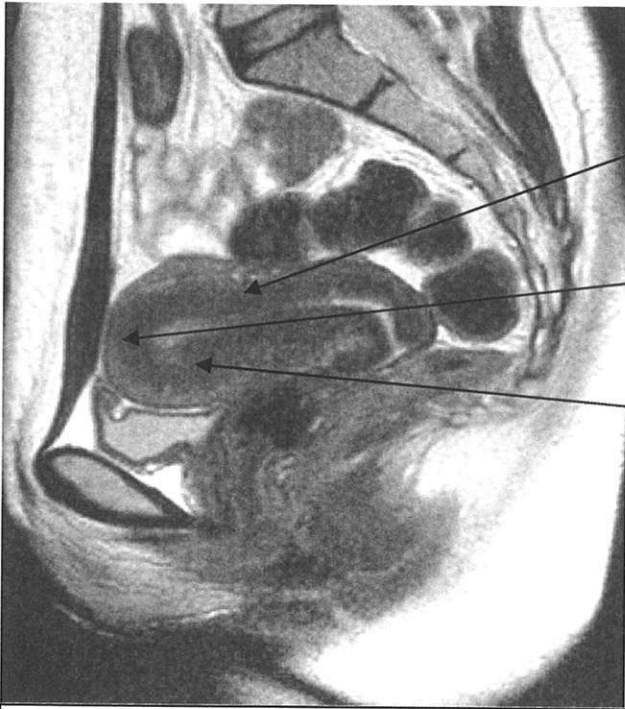
### *1. Recueil de données*

Les données ont été recueillies à partir des dossiers clinique radiologique, et biologique des patientes suivies au centre de Procréation Médical Assisté du service de gynécologie-obstétrique CHU de Limoges. Les IRM ont été réalisées et interprétées par le service d'imagerie médicale du CHU de Limoges.

### *2. Les différentes étapes de l'étude*

#### *2.1. Mesure de la zone de jonction en IRM avant traitement*

Chaque patiente a bénéficié de la réalisation d'une IRM pelvienne avant la mise en place du protocole de FIV et avant d'instaurer le traitement par analogue de la GnRH. L'acquisition des images est réalisée en coupes axiales, coronales et sagittales (figure 12). Il n'est pas réalisé de prémédication antispasmodique, ni d'injection de gadolinium. Les mesures de la zone jonctionnelle sont réalisées sur la coupe sagittale la plus médiane, en séquence T2. Sur console numérisée, trois mesures sont réalisées : mesure de la zone jonctionnelle sur le mur antérieur aJZ, sur le mur postérieur pJZ et sur le mur fundique fJZ.



*Mur antérieur*

*Mur fundique*

*Mur postérieur*

*Figure 12. Coupe sagittale de l'utérus en séquence T2. Zone de jonction avant tr it m nt*

Parallèlement, la présence d'endométriose est mentionnée et caractérisée selon le stade rAFS ( figure 13).

Endométriose péritonéale	< 1cm	1 à 3 cm	> 3cm
Superficielle	1	2	4
Profonde	2	4	6
Ovarienne droite			
Superficielle	1	2	4
Profonde	4	16	20
Ovarienne gauche			
Superficielle	1	2	4
Profonde	4	8	20
Oblitération du Douglas		Partielle : 4	complète : 40
Adhérences ovariennes droites	<1/3 surface	1/3 à 2/3	>2/3
Vélamenteuses	1	2	4
Denses	4	8	16
Adhérences ovariennes gauches			
Vélamenteuses	1	2	4
denses	4	8	16
Tubaires droites			
Vélamenteuses	1	2	4
Denses	4	8	16
Tubaires gauches			
Vélamenteuses	1	2	4
Denses	4	8	16

*Figure 13 : Classification rAFS de l'endométriose.*

*Endométriose stade I : minime : score 1 à 5*

*Endométriose stade II : légère : score 6 à 15*

*Endométriose stade III : modérée : score 16 à 40*

*Endométriose stade IV : sévère : score 41 et +*

Les autres anomalies pouvant interférer sur la fertilité étaient mentionnées.

Les IRM ont été interprétées par le même opérateur expérimenté, ce qui élimine la variabilité inter-observateur.

## ***2.2. Traitement par analogues de la GnRH***

### **2.2.1. Indications du traitement :**

Il a été instauré pour traiter une anomalie d'épaisseur de la zone de jonction, avec MJZ > 10mm, et AJZ > à 7mm ; anomalie de la zone jonctionnelle qui peut-être associée à la présence d'endométriose stade III ou IV.

### **2.2.2. Les modalités du traitement :**

Après avoir éliminé ses contre indications usuelles : hypersensibilité à la GnRH ou à l'un de ses constituants, après avoir informé la patiente de possibles effets secondaires, et avoir obtenu son accord le traitement, on l'administre par voie intramusculaire à raison d'une injection toutes les 4 semaines, pendant 6 mois.

Les molécules utilisées sont la triptoréline : DECAPEPTYL® 0,1mg ou LP 3mg ; ou la leuproréline ENANTONE® LP 3,75mg ou LP 11,25mg.

## ***2.3. Mesure de la ZJ au décours du traitement***

Au décours du traitement, une IRM pelvienne est réalisée, et interprétée par le radiologue de référence ayant interprété l'IRM avant l'administration d'analogues.

Les mesures de la zone de jonction en antérieur, aJZ, postérieur, pJZ, et en fundique, fJZ, ont été réalisées après traitement afin d'évaluer l'efficacité de celui-ci. AJZ est calculé selon la formule ( aJZ + pJZ + fJZ ) /3.

## ***2.4. Procédure de PMA***

### **2.4.1. Les protocoles de stimulation :**

Chaque patiente a bénéficié d'un protocole de stimulation ultra-long, suivi en cas d'échec d'un protocole long, court ou antagoniste.

### **Protocole ultra- long associant Gonadotrophines et analogues de la GnRH.**

L'administration d'un analogue de la GnRH, entraîne un hypogonadisme temporaire par suppression de la LH et de la FSH endogène. Dans un premier temps, il existe une stimulation avec libération de LH et de FSH, c'est l'effet flare-up, qui est suivi d'une inhibition avec hypogonadisme. Il s'agit du protocole le plus utilisé, il présente plusieurs étapes :

#### ➤ *La freination :*

Elle est réalisée sur une période de 6 mois.

Le blocage par l'analogue de la GnRH est réalisé à partir de J1 du cycle, soit le premier jour des règles, par l'administration d'une ampoule de 3mg de DECAPEPTYL LP, en intramusculaire. Le contrôle de la freination est réalisé par le dosage de l'estradiolémie, et par une échographie. Un blocage efficace se traduit par l'absence de follicule ovarien de plus de 10mm et par un dosage de l'E2 <50 pg/ml.

#### ➤ *La stimulation :*

La stimulation par gonadotrophines (FSH : PUREGON ou GONAL F IM ou SC) est débutée à J6 de la dernière injection, après vérification du blocage hypophysaire.

L'administration de gonadotrophine est réalisée quotidiennement pendant 6 jours. A partir du 7<sup>e</sup> jour, la stimulation est contrôlée quotidiennement ou toutes les 48h par monitoring échographique et hormonal.

La stimulation dure en moyenne 10 à 15 jours.

#### ➤ *Le déclenchement :*

Le déclenchement de l'ovulation est réalisé par HCG 5000 ou 10000 UI en IM, quand sur le plan échographique, l'endomètre est mature (> 7mm, avec aspect en grain de café), et qu'il existe au moins 2 follicules  $\geq 15$ mm ; sur le plan hormonal il faut un rapport (E2/ nombre de follicules  $\geq 13-14$  mm)  $> 180$ pg/ml.

#### ➤ *La ponction folliculaire :*

La ponction d'ovocytes a lieu 35h après le déclenchement, sous anesthésie locale ou générale, au bloc opératoire.

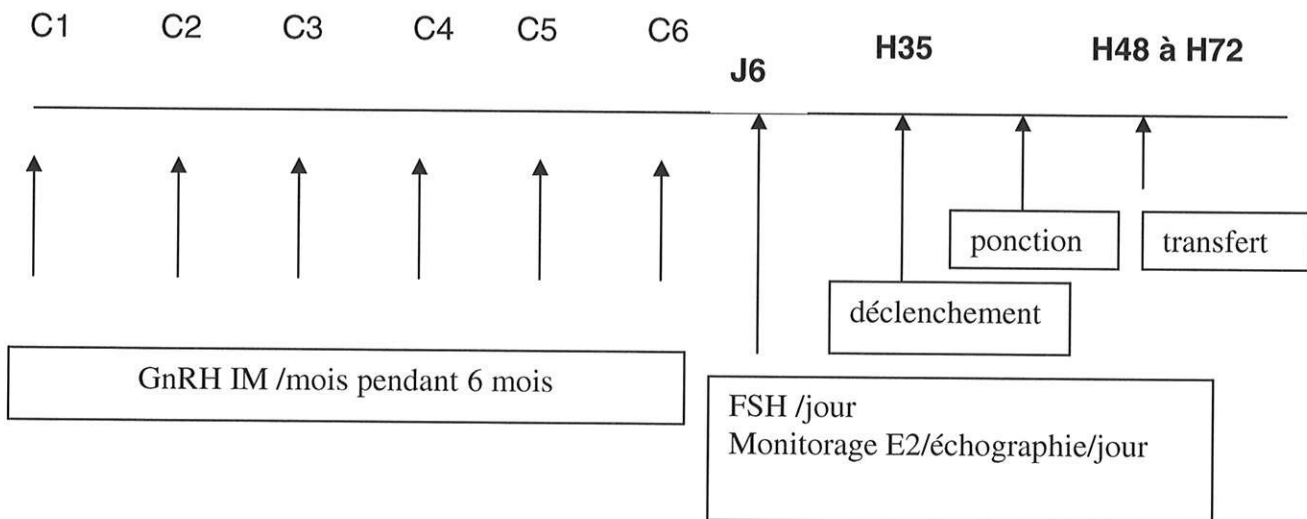
➤ *Le transfert d'embryon :*

Le transfert d'embryon concerne 2 à 3 d'entre eux. Dans le cadre de la FIV avec ICSI, un des spermatozoïdes préparés est directement injecté dans le cytoplasme de l'ovocyte par micro-injection.

➤ *Les embryons :*

Le transfert de l'ovocyte fécondé in vitro est réalisé 48 à 72h après surnuméraires peuvent être congelés, en accord avec le couple, et transférés au cours des cycles suivants.

Deux semaines après le transfert, on réalise une échographie et un dosage des BHCG afin de diagnostiquer une grossesse débutante.



### *Protocole long associant Gonadotrophines et analogues de la GnRH.*

Il s'agit du protocole le plus utilisé, il présente plusieurs étapes :

➤ *La freination :*

Elle est réalisée sur une période de 13 à 15 jours.

➤ *La stimulation :*

La stimulation par gonadotrophines est débutée entre J13 et J15, après vérification du blocage hypophysaire.

L'administration de gonadotrophine est réalisée quotidiennement pendant 6 jours. A partir du 7<sup>o</sup> jour, la stimulation est contrôlée quotidiennement ou toutes les 48h par monitoring échographique et hormonal.

La stimulation dure en moyenne 10 à 15 jours.

➤ *Le déclenchement, la ponction folliculaire, le transfert d'embryon :*

Sont réalisés selon les mêmes modalités que dans le protocole ultra-long.



### **Protocole court associant Gonadotrophines et analogues de la GnRH.**

Le protocole court est utilisé de préférence chez les mauvaises répondeuses.

Le blocage par l'analogue et la stimulation par les gonadotrophines sont débutés en même temps à J1 du cycle. Les surveillances échographique et hormonale sont instaurées à J4, J7, et J10, par dosage de l'œstradiol, de la LH et par échographie. La stimulation dure entre 10 et 15 jours.

Les modalités de déclenchement, de ponction folliculaire et de transfert sont les mêmes que pour le protocole ultra-long.

### **Protocole associant Gonadotrophines et antagonistes de la GnRH.**

Le protocole utilisant les antagonistes de la GnRH, évite l'effet flare-up réalisé par les agonistes de la GnRH. Ils permettent de réaliser une stimulation plus rapide, et de réduire les doses de gonadotrophine nécessaire à la stimulation.

Ses indications ne sont pas encore bien établies.

#### 2.4.2. Qualité embryonnaire

Selon les critères morphologiques: nombre, taille, régularité des blastomères, et leur fragmentation, les embryons sont classés en cinq groupes et trois sous groupes :

Groupe I : blastomères égaux en taille. Pas de fragmentation

Groupe II : blastomères égaux en taille. Quelques fragmentations

Groupe III : blastomères inégaux en taille. Pas de fragmentation

Groupe IV : blastomères inégaux en taille. Quelques fragmentations

Groupe V : blastomères inégaux en taille. Nombreux fragments

Fragmentation + : < 20% du volume de l'embryon

Fragmentation ++ : > 20% et < 50% du volume de l'embryon

Fragmentation +++ : > 50% du volume de l'embryon

Nombre d'embryon transféré : de 1 à 3

Dans notre étude, nous ne tiendrons pas compte de la qualité des embryons transférés.

#### 2.4.3. Jour du transfert : J2 à J6 après fécondation in vitro

### 3. Paramètres étudiés

Le critère de jugement principal étudié était le taux de grossesse clinique obtenu après stimulation, ponction, FIV, et transfert embryonnaire, par patiente et par transfert. La grossesse était clinique si le taux de  $\beta$ HCG atteignait 1000 UI/ml ou si l'échographie retrouvait un sac embryonnaire intra-utérin.

L'objectif principal était d'étudier l'influence du traitement sur le taux de grossesse.

Nous avons comparé deux groupes de patientes. Le groupe A est constitué des 20 patientes traitées par analogues. Le groupe B est constitué de 33 patientes non traitées.

➤ Dans le groupe A, les paramètres étudiés étaient :

- L'âge, le poids, la taille de la patiente,
- Le type d'infertilité et sa durée, les facteurs masculins associés
- La mesure de la zone jonctionnelle avant traitement
- Le traitement par analogues et sa durée
- Le délai entre la fin du traitement par GnRH et l'IRM d'évaluation.
- La mesure de la zone jonctionnelle après traitement
- Le nombre de FIV
- Le taux de grossesse par transfert et par patiente

➤ Dans le groupe B :

- L'âge, le poids, la taille de la patiente
- Le type d'infertilité et sa durée, les facteurs masculins associés
- La mesure de la zone jonctionnelle
- Le nombre de FIV
- Le taux de grossesse par transfert et par patiente

## V. RESULTATS

### 1. Répartition des patientes

Sur les 33 patientes incluses dans l'étude, 20 patientes ont été traitées par analogues de la GnRH, et ont bénéficié de la séquence IRM-GnRH-IRM-protocole de PMA.

Les 13 patientes qui n'ont pas été traité ont refusé le traitement.

De façon tout à fait volontaire, nous avons créé deux groupes de patientes ( figure 14).

Le groupe A est représenté par les 20 patientes traitées, et le groupe B, représenté par les 13 patientes non traitées, plus les 20 patientes du groupe traité, en arrêtant les résultats avant la réalisation du traitement. Les deux groupes ainsi réalisés ne sont pas vraiment statistiquement comparable, puisqu'il existe des doublons. Cependant, ne pas considérer les échec de FIV avant traitement des patientes du groupe A, reviendrait à gonfler de façon artificielle, le taux de grossesse avant traitement. Nous reviendrons sur ce point dans la discussion.

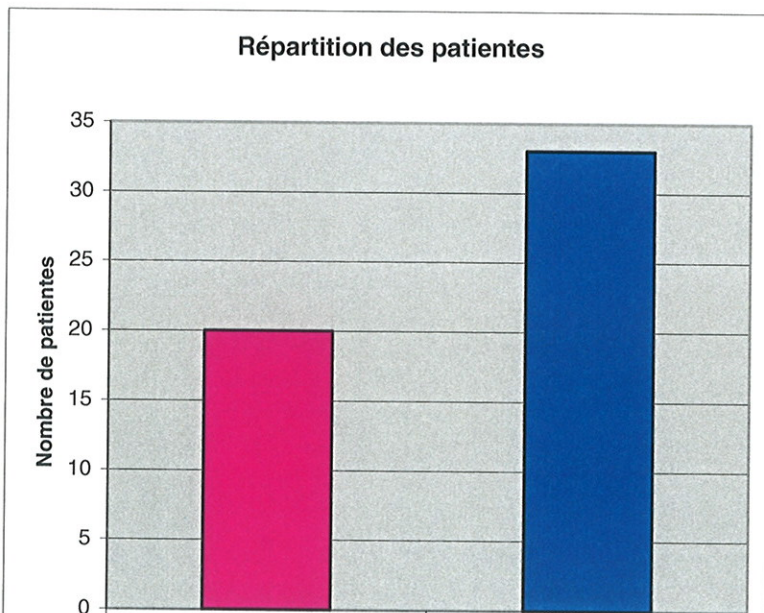


Figure 14 : Histogramme représentant la répartition des patientes dans les deux groupes A et B.

## 2. Résultats concernant l'objectif principal

### 2.1. caractéristiques des patientes.

Les 20 patientes du groupe A, qui ont reçu un traitement par analogue de la GnRH ont été comparées aux 33 patientes témoin du groupe B.

Les 2 tableaux ci-dessous, récapitule les caractéristiques des patientes du groupe A et B.

#### ➤ Groupe A :

	médiane	mini	maxi
Age années	36	27	41
Poids kg	65,45	49	88
Taille cm	157,60	155	175

#### ➤ Groupe B :

	médiane	mini	maxi
Age années	36	27	43
Poids kg	64,88	49	110
Taille cm	159	150	175

## 2.2. caractéristiques de l'infertilité

### ➤ groupe A :

La durée moyenne d'infertilité est de 7,15 ans (3-14).

45% des patientes sont suivies pour infertilité secondaire, les 55 % restantes pour infertilité primaire.

70% ont une zone jonctionnelle pathologique de façon isolée, sans autre facteur féminin d'infertilité associé.

25% présentent une endométriose stade III ou IV associée, avec 2 stade 3, et 4 stade 4.

5% présente un myome sous muqueux.

14% des patientes sont tubaires bilatérales, mais ce facteur d'infertilité n'a pas été pris en compte, puisqu'il est annulé par la F.I.V.

4 couples infertiles comportent une participation masculine, à type de mauvaise survie ( 3) ou de tératospermie (1), mais ces facteurs sont annulés par la F.I.V.

La figure 15 représente les différents type d'infertilité dans le groupe A.

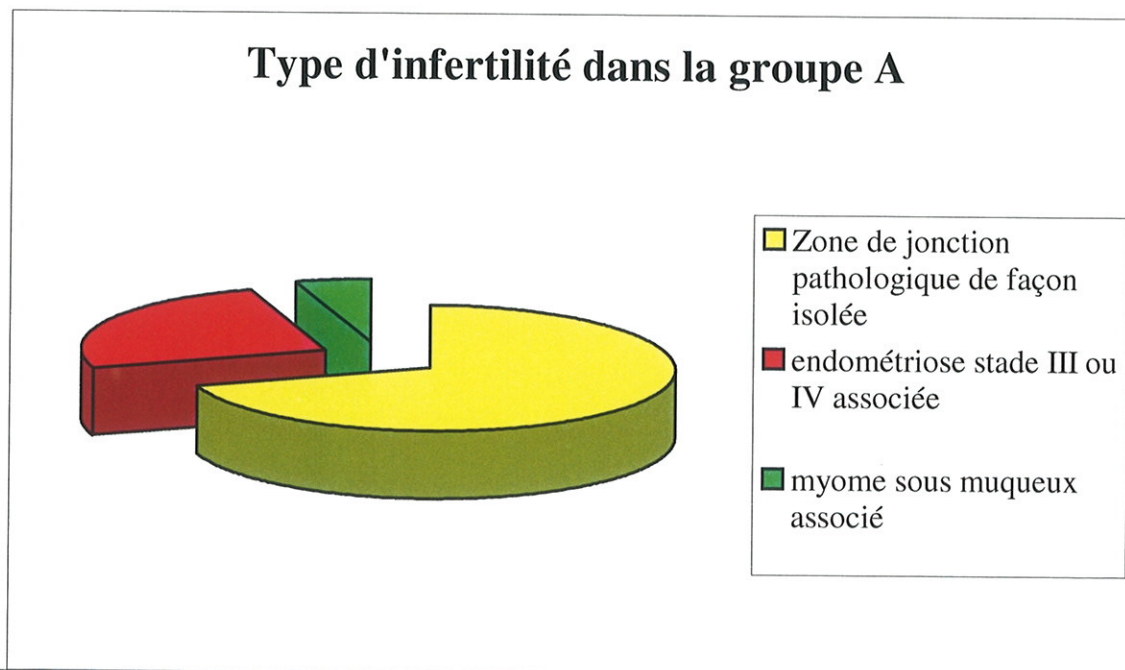


Figure 15 : Histogramme représentant la répartition des patientes du groupe B, en fonction de leur type d'infertilité.

➤ Groupe B

La durée d'infertilité est 6,6 ans en moyenne (2-15)

45% des patientes sont suivies pour infertilité secondaire, les 55% restantes pour infertilité primaire.

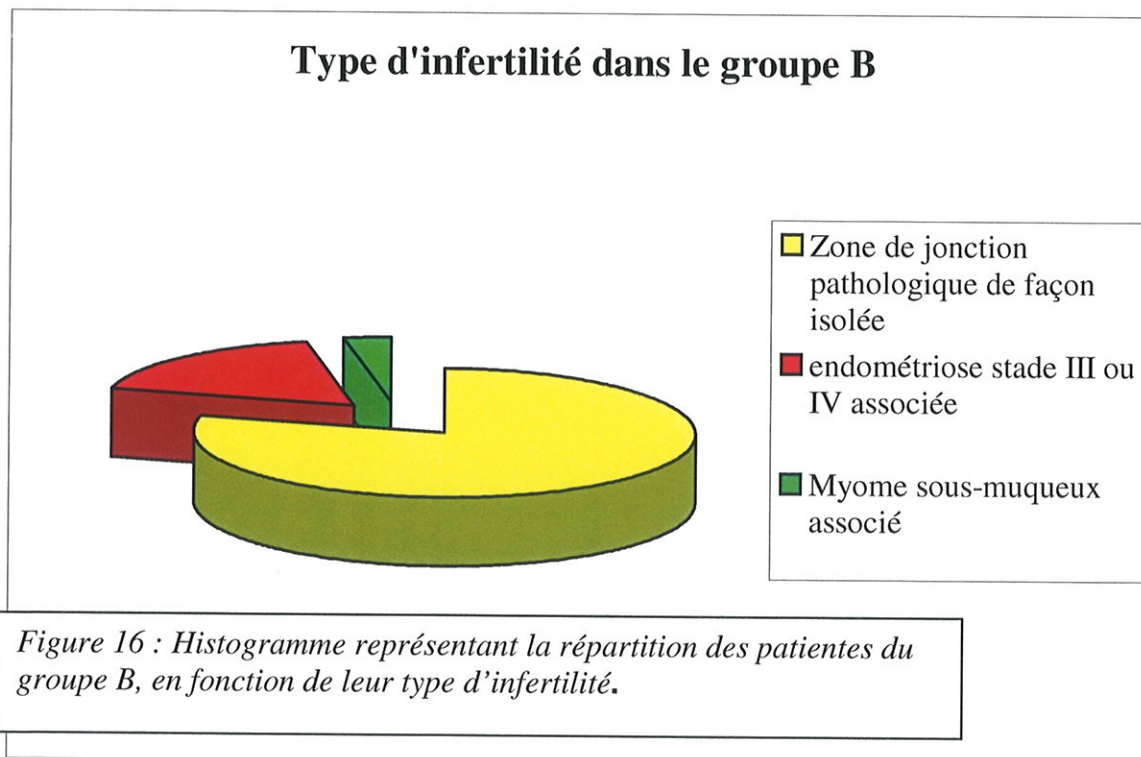
79% des patientes, ont une zone jonctionnelle pathologique de façon isolée, 18% présentent une endométriose associée, avec 2 stade III, et 5 stade IV.

L'endométriose stade I et II n'a pas été considéré comme facteur d'infertilité.

3% présente un myome sous muqueux.

15% des patientes sont tubaires bilatérales, mais ce facteur d'infertilité n'a pas été pris en compte, puisqu'il est annulé par la FIV.

21% des couples infertile comporte une participation masculine, à type de mauvaise survie ou de tératospermie .



### 2.3. Nombre de FIV

- Groupe A : 3,1 F.I.V. par patiente
- Groupe B : 2,58 FIV par patiente

### 2.4. Traitement par analogues et sa durée

Chaque patiente a été traitée entre 3 et 6 mois par analogues de la GnRH, en fonction de l'effet escompté, et de la tolérance vis à vis des effets secondaires. La durée moyenne du traitement est de 5 mois.

### 2.5. Nombre de transferts d'embryon

- Groupe A : 3,35 transferts par patiente
- Groupe B : 2,58 transferts par patiente.

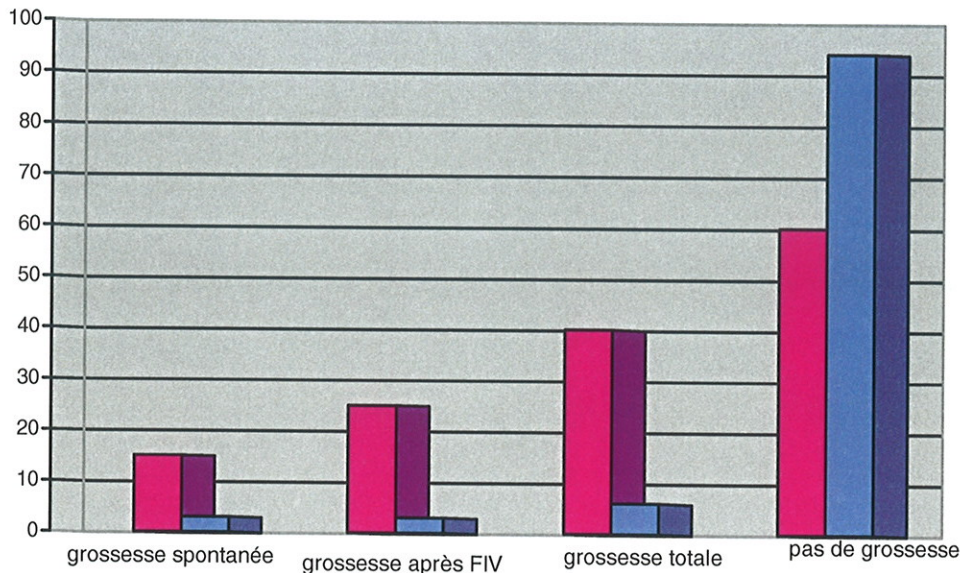
### 2.6. Mesures IRM de aJZ, pJZ, fJZ, AJZ, et MJZ, en mm.

	<i>Groupe A</i>			<i>Groupe B</i>		
	médiane	mini	maxi	médiane	mini	maxi
aJZ	9,2	3	16	10,57	4	20
pJZ	12,95	4	30	12,06	4	30
fJZ	7,35	3	24	7,42	3	24
AJZ	9,7	7	13	9,84	7	14
MJZ	15,7	11	30	15,12	10	30

### 2.7. Taux de grossesse par patiente

- Groupe A : -Grossesse spontanée: 15%
  - Grossesse après FIV: 25% (dont 1 biologique)
  - Grossesses totales: 40%
  - Pas de grossesse: 60%
- Groupe B : -Grossesse spontanée: 3%
  - Grossesse après FIV: 3%
  - Grossesse totales: 6%
  - Pas de grossesse: 94%

## Taux de grossesse par patiente



### 2.8. Taux de grossesse par FIV

- Groupe A -Grossesse après FIV: 8,2% (dont 1 biologique)  
-Pas de grossesse: 91,8%
- Groupe B -Grossesse après FIV: 1,17%  
-Pas de grossesse: 98,83%

### 2.9. Taux de grossesse par transfert

- Groupe A -Grossesse après FIV: 7,46%  
-Pas de grossesse: 92,54%
- Groupe B -Grossesse après FIV: 0,8%  
- Pas de grossesse: 99,2%

## 3. Résultats concernant l'objectif secondaire.

Nous ne nous intéresserons ici qu'aux 20 patientes du groupe A, qui ont bénéficié de la séquence IRM-GnRH-IRM-protocole de PMA complète. Chaque patiente est son propre témoin.



### 3.1. .caractéristiques des patientes

La médiane d'âge pour ces patientes est de 36 ans, 27 ans pour la plus jeune, 41 ans pour la plus âgée. Les patientes pèsent en moyenne 65,4 Kg, (49- 82) pour une taille moyenne de 1m66 (155- 175).

### 3.2. .Mesure de la zone de jonction avant traitement par analogues.

Le tableau ci-après représente les mesures de la zone jonctionnelle des 20 patientes en IRM, avant traitement.

patiente	aJZ	pJZ	fJZ	MJZ	AJZ
1	7	12	4	12	8
2	6	30	3	30	13
3	4	15	5	15	8
4	10	17	7	17	11
5	12	15	9	15	12
6	4	18	6	18	8
7	12	15	9	15	12
8	14	7	5	14	9
9	10	7	11	11	8
10	3	23	3	23	10
11	10	13	10	13	11
12	11	6	5	11	7
13	14	14	8	14	12
14	9	15	9	15	11
15	12	5	5	12	7
16	4	7	24	24	12
17	13	10	3	13	9
18	9	11	5	11	8
19	16	4	4	16	8
20	4	15	4	15	8

aJZ représente la mesure de la zone de jonction au niveau du mur antérieur

pJZ représente la mesure de la zone de jonction au niveau du mur postérieur

fJZ représente la mesure de la zone de jonction au niveau du mur fundique

MJZ : Maximal Junctional Zone

AJZ : Average Junctional Zone

### 3.3. Traitement par analogue de la GnRH

Chaque patiente a été traitée entre 3 et 6 mois par analogues de la GnRH, en fonction de l'effet escompté, et de la tolérance vis à vis des effets secondaires. La durée moyenne du traitement est de 5 mois.

### 3.4. Mesure de la zone de jonction après traitement par analogues

patiente	aJZ	pJZ	fJZ	MJZ	AJZ
1	3	3	3	3	3
2	5	22	4	22	10
3	6	6	12	12	8
4	10	10	8	10	9
5	7	7	6	7	7
6	4	5	5	5	5
7	5	5	4	5	5
8	7	7	6	7	7
9	4	5	6	6	5
10	3	9	3	9	6
11	8	8	6	8	7
12	5	4	3	5	4
13	8	13	7	13	9
14	9	6	9	9	8
15	6	5	4	6	5
16	5	10	15	15	10
17	12	9	10	12	10
18	8	13	5	13	9
19	2	2	2	2	2
20	4	4	3	4	4

aJZ représente la mesure de la zone de jonction au niveau du mur antérieur

pJZ représente la mesure de la zone de jonction au niveau du mur postérieur

fJZ représente la mesure de la zone de jonction au niveau du mur fundique

MJZ : Maximal Junctional Zone

AJZ : Average Junctional Zone

## IV. ANALYSE DES RESULTATS

### *1. Concernant l'objectif principal*

#### *1.1. Comparaison des deux groupes A et B*

Nous avons comparé les deux groupes par un test de Mann Whitney sur les critères suivants : l'âge, le poids, la taille, le type d'infertilité, la durée d'infertilité, le nombre de FIV, et les mesures de la zone de jonction :

Age : p corrigé : 0,94, la différence n'est pas significative.

Poids: p corrigé : 0,66 la différence n'est pas significative.

Taille: p corrigé : 0,37 la différence n'est pas significative.

Type d'infertilité: p corrigé : 0,97, la différence n'est pas significative.

Durée d'infertilité: p corrigé : 0,63 la différence n'est pas significative.

Nombre de FIV: p corrigé : 0,24, la différence n'est pas significative.

Nombre de transferts: p corrigé : 0,22 la différence n'est pas significative.

Mesures de AJZ: p corrigé : 0,80, la différence n'est pas significative.

Mesure de MJZ: p corrigé : 0,61 la différence n'est pas significative.

Mesures de aJZ: p corrigé : 0,37 la différence n'est pas significative.

Mesures de pJZ: p corrigé : 0,68 la différence n'est pas significative.

Mesures de fJZ: p corrigé : 0,74 la différence n'est pas significative.

Sur les critères sélectionnés, les deux groupes sont comparables. On ne met pas en évidence de différence significative.

#### *1.2. Comparaison du taux de grossesse du groupe A et du groupe B.*

Nous avons réalisé un test de Fisher, permettant de calculer le p corrigé.

Si on considère le taux de grossesse global, le p corrigé de Fisher est de 0,0043, la différence est significative, le taux de grossesse dans le groupe traité est statistiquement plus important que celui dans le groupe non traité.

Considérons maintenant les grossesses obtenues par FIV (clinique ou biologique); et les grossesses obtenues spontanément, sans FIV.

Le p corrigé de Fisher est très significatif à 0,0043 pour les deux sous-groupes. Le taux de grossesse spontané et le taux de grossesse obtenu après FIV sont statistiquement plus élevés dans le groupe traité que dans le groupe non traité.

## 2. Concernant l'objectif secondaire :

### *Influence du traitement par GnRH sur la zone de jonction.*

Nous avons comparé les valeurs MJZ et AJZ des patientes, avant et après traitement par analogues de la GnRH.

Le test de Wilcoxon nous a permis de calculer la valeur de p.

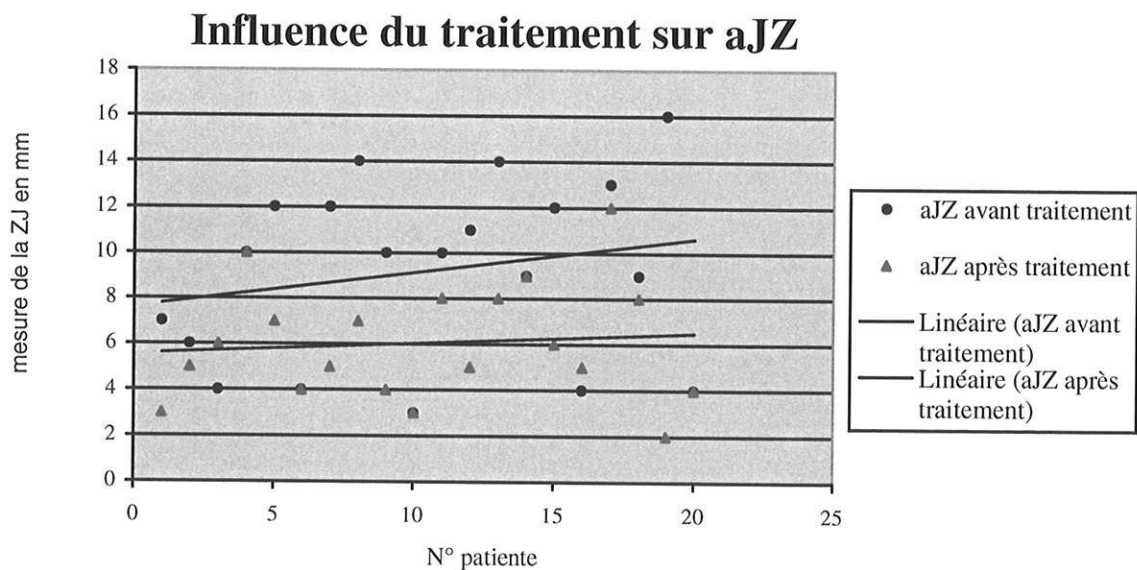
#### 2.1. Pour aJZ

Pour aJZ avant traitement, la valeur moyenne est de 9,2mm (3-16)

Pour aJZ après traitement, la valeur moyenne est de 5,7mm(2-10)

La différence n'est pas significative avec  $p= 0,18$ .

On peut donc conclure que le traitement n'a pas d'effet sur l'épaisseur de la zone de jonction mesurée en antérieur.



## 2.2. Pour pJZ

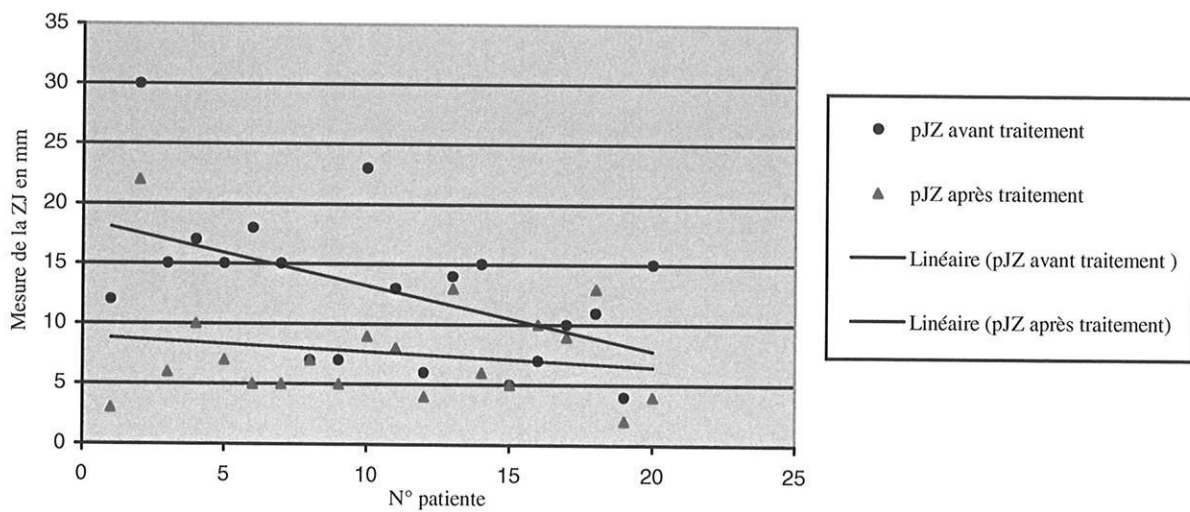
Pour pJZ avant traitement, la valeur moyenne est de 12,95mm (4-30)

Pour pJZ après traitement, la valeur moyenne est de 7,2mm (2-22)

La différence n'est pas significative avec  $p= 0,0009$ .

On peut donc conclure que le traitement a un effet sur l'épaisseur de la zone de jonction mesurée en postérieur.

### Influence du traitement sur pJZ



### 2.3. Pour fJZ

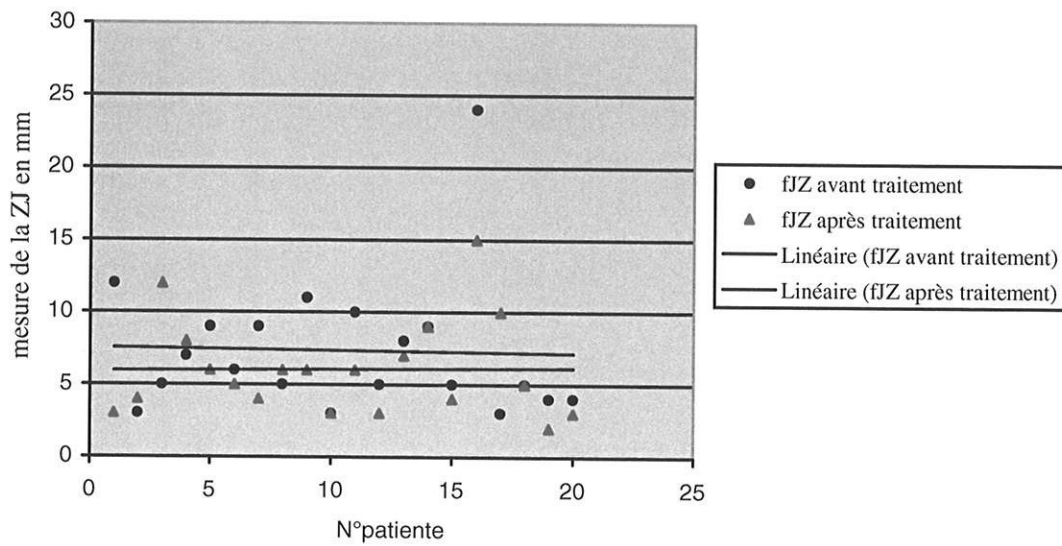
Pour fJZ avant traitement, la valeur moyenne est de 6,9mm (3-24)

Pour fJZ après traitement, la valeur moyenne est de 5,3mm (2-15)

La différence n'est pas significative avec  $p < 0,0001$

On peut donc conclure que le traitement a un effet sur l'épaisseur de la zone de jonction mesurée en fundique.

### Influence du traitement sur fJZ



#### 2.4. Pour MJZ

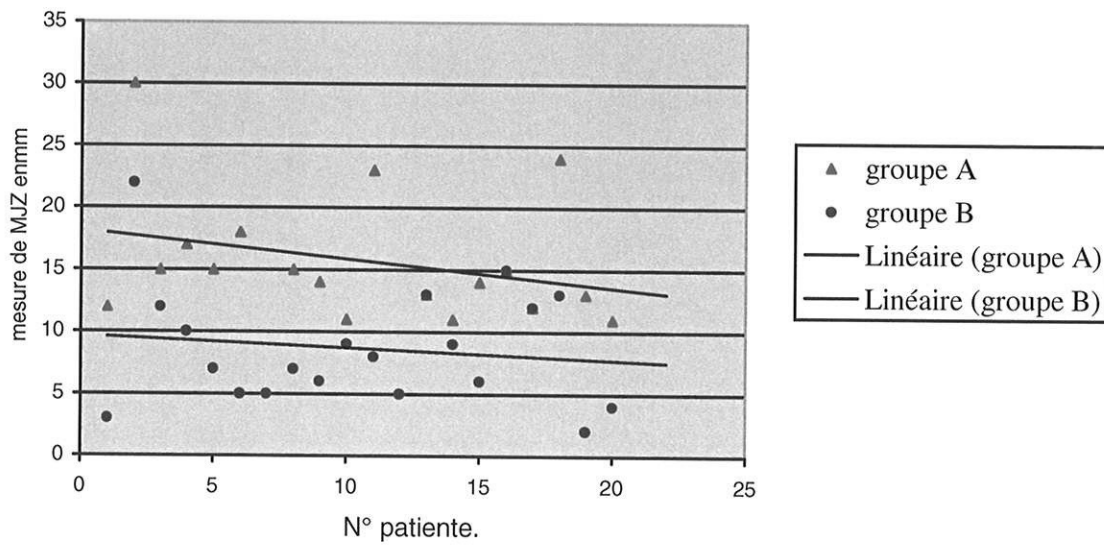
Pour MJZ avant traitement, la valeur moyenne est de 15,7mm (11-30)

Pour MJZ après traitement, la valeur moyenne est de 7,8mm (2-22)

La différence est significative avec  $p < 0,0002$ .

On peut donc conclure que le traitement a un effet sur l'épaisseur maximale MJZ, de la zone de jonction.

#### Influence du traitement sur MJZ



### 2.5. Pour AJZ

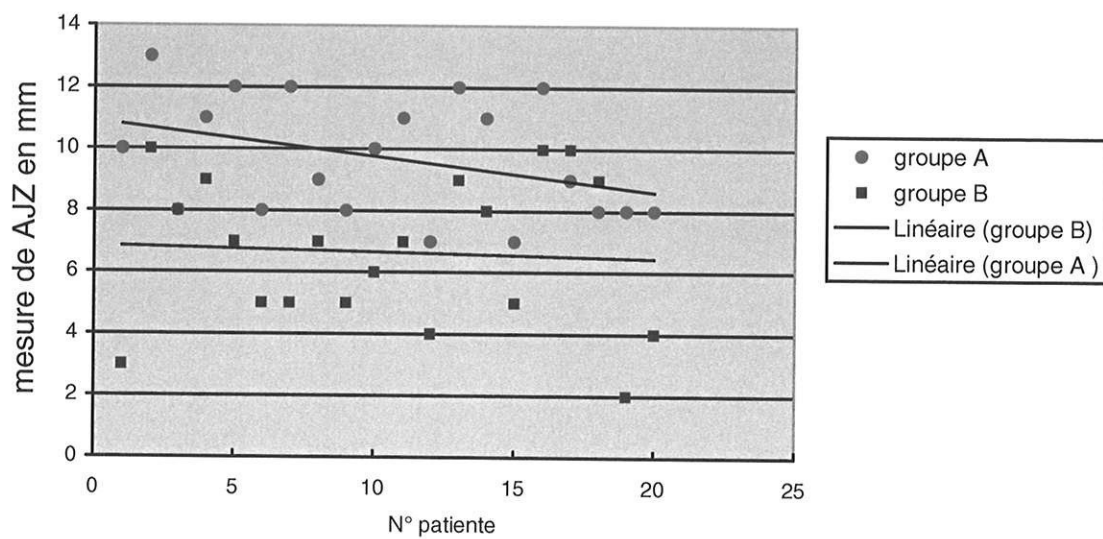
Pour AJZ avant traitement, la valeur moyenne est de 9,7mm (7-13)

Pour AJZ après traitement, la valeur moyenne est de 6,08mm (2-10)

La différence est significative avec  $p < 0,001$ .

On peut donc conclure que le traitement a un effet sur l'épaisseur moyenne AJZ, de la zone de jonction.

### Influence du traitement sur AJZ





### 3. *Corrélation entre le taux de grossesse et les modifications IRM de la zone de jonction sous traitement par analogues de la GnRH.*

Nous avons réalisé deux groupes au sein du groupe A : un groupe de femmes enceintes, et un groupe de femmes non enceintes. Le groupe de femmes enceinte est constitué de 8 grossesses au total, dont 3 spontanées, et 5 après FIV, dont 1 biologique.

Nous avons tenté de savoir si les femmes enceintes avaient des caractéristiques différentes, par rapport aux femmes non enceintes, au sein du groupe A.

#### 3.1. *Pour l'âge :*

	<i>Moyenne d'âge en années</i>
<i>Enceinte</i>	33,6
<i>Non enceinte</i>	37,5

**p=0,029**

#### 3.2. *Pour le poids et la taille : la différence est non significative.*

#### 3.3. *Pour $\Delta aJZ$ , défini comme $aJZ$ avant traitement – $aJZ$ après traitement :*

	<i>Moyenne des <math>\Delta aJZ</math></i>
<i>Enceinte</i>	- 4,7
<i>Non enceinte</i>	- 1,6

**p=0,007**

#### 3.4. *Pour $\Delta pJZ$ , défini comme $pJZ$ avant traitement – $pJZ$ après traitement :*

	<i>Moyenne des <math>\Delta pJZ</math></i>
<i>Enceinte</i>	- 3,5
<i>Non enceinte</i>	- 9,1

**p=0,054**

#### 3.5. *Pour $\Delta fJZ$ , défini comme $fJZ$ avant traitement – $fJZ$ après traitement :*

	<i>Moyenne des <math>\Delta fJZ</math></i>
<i>Enceinte</i>	- 2
<i>Non enceinte</i>	- 1

**p=0,4**

3.6. Pour  $\Delta MJZ$ , défini comme  $MJZ$  avant traitement –  $MJZ$  après traitement :

	Moyenne des $\Delta MJZ$
Enceinte	- 6,6
Non enceinte	- 9,7

**p=0,052**

3.7. Pour  $\Delta AJZ$ , défini comme  $AJZ$  avant traitement –  $AJZ$  après traitement :

	Moyenne des $\Delta AJZ$
Enceinte	- 3,4
Non enceinte	- 3,9

**p=0,4**

Compte tenu des résultats, on peut conclure que le traitement diminue l'épaisseur maximale MJZ et moyenne AJZ, de la zone de jonction.

Chaque mesure maximale de la zone de jonction, MJZ, reste soit antérieure, soit postérieure, soit fundique, quel que soit le moment de la mesure, avant ou après traitement.

Si on considère les patientes enceintes d'un côté, et les patientes non enceintes de l'autre côté, au sein du groupe A.

Les patientes du groupes enceintes sont statistiquement moins âgées, l'âge prend ici, comme chez toutes patientes confondues, en FIV, toute sa valeur, avec dans le groupe non enceinte, des valeurs plus élevées.

Par contre, si on considère la diminution des valeurs aJZ, pJZ, fJZ, AJZ, et MJZ, entre les deux groupes enceinte et non enceinte, au sein du groupe A, on n'obtient pas de différence statistiquement significative. Cependant, pour le groupe enceinte, on observe une diminution maximale de la zone de jonction dans ses valeurs pJZ et MJZ.

Un effectif supérieur, pourrait probablement permettre de mettre en évidence une différence significative.

## V. CONCLUSION

Il s'agit d'une étude préliminaire, réalisée sur un petit échantillonnage.

Dans la première partie de l'étude, nous avons comparé le taux d'implantation embryonnaire chez les femmes traitées par analogues de la GnRH et chez les femmes non traitées.

Les groupes comparés appartiennent à la population des patientes hypofertiles, présentant une zone de jonction anormalement épaissie, associée ou non à de l'endométriase.

Les analyses statistiques ont été pratiquées entre deux groupes : le groupe A comportant 20 femmes traitées, et le groupe B, comportant 33 femmes non traitées. Les deux groupes sont statistiquement les mêmes en terme d'âge, de poids, de taille, de durée et de type d'infertilité.

Les deux groupes sont statistiquement comparables en ce qui concerne les valeurs AJZ et MJZ des zones de jonction mesurées en IRM, avant le traitement. Le nombre de tentative de FIV réalisé est le même dans les deux groupes. Les valeurs AJZ et MJZ ont été mesurées en IRM.

Les analyses statistiques retrouvent une différence significative entre le taux de grossesse des patientes traitées et non traitées, avec un  $p < 0,005$ .

On peut donc conclure que le traitement améliore le taux de grossesse dans la population étudiée.

Dans la deuxième partie de l'étude, nous nous sommes attachés à comparer l'influence du traitement par analogues de la GnRH sur les patientes hypofertiles, présentant une zone de jonction anormalement épaissie, associée ou non à de l'endométriase. L'analyse statistique a été réalisée sur 20 patientes, les valeurs AJZ et MJZ des zones de jonction ont été mesurées en IRM.

Après 5 mois de traitement par analogues de la GnRH en moyenne, il existe une différence significative entre les valeurs mesurées avant et après le traitement.

Avec un  $p=0,0002$  pour AJZ, et  $p<0,0001$  pour MJZ, on peut conclure que le traitement instauré a une influence sur la mesure en IRM de la zone de jonction, dans la population étudiée. Cet effet du traitement est en faveur d'une diminution de cette épaisseur.

On obtient en effet pour AJZ, une déviation standard moyenne de 3,62mm, avec une valeur moyenne de AJZ avant traitement de 9,7 [7-13], contre 6,08 [2-10] après traitement.

Pour MJZ, la déviation standard moyenne est de 7,9mm , avec une valeur moyenne de MJZ avant traitement de 15,7 [11-13], contre 7,8 [2-22] après traitement.

La corrélation entre la diminution de l'épaisseur de la zone de jonction et le taux de grossesse en FIV ne retrouve pas une plus importante diminution de l'épaisseur de la zone de jonction en aJZ, pJZ, fJZ, MJZ ou AJZ dans le groupe enceinte, par rapport au groupe non enceinte, dans la population de patiente traitée. Le faible échantillonnage est probablement une limite pour trouver une différence significative.

# DISCUSSION

## I. LES BIAIS DE L'ETUDE

### *1. Le faible échantillonnage*

Cette étude a été réalisée sur un peu plus de 4 ans. Sur les 152 patientes de l'étude préliminaire, qui ont bénéficié d'une IRM dans le cadre du bilan d'infertilité, 33 patientes seulement présentent une zone de jonction avec AJZ > 7 mm et MJZ >10mm. Parmi ces patientes, 20 ont été traitées par analogues de la GnRH.

13 patientes ont refusé le traitement proposé dans le cadre de l'étude. Le motif le plus fréquent de refus de traitement est la peur des effets secondaires. Les patientes sont en effet mise en ménopause artificielle pendant 5 mois en moyenne, avec les conséquences que cela engendre. Les patientes qui ont déjà été traitées par analogues de la GnRH, dans le cadre d'une endométriose acceptent généralement mieux le traitement, puisqu'elles ont déjà connu ce traitement, en ont vécu les effets, qui restent néanmoins supportables, compte tenu du bénéfice attendu.

Malgré le faible échantillonnage, notre étude peut conclure en une efficacité du traitement sur la diminution de l'épaisseur de la zone jonctionnelle, et sur le taux de grossesse, dans la population étudiée.

### *2. La constitution des deux groupes A et B*

De façon volontaire, et afin de ne pas gonfler artificiellement le taux de grossesse après traitement par analogues de la GnRH, nous avons des doublons dans les groupes constitués.

En effet, comparer le taux de grossesse avant et après traitement dans le groupe A n'est pas représentatif puisque les patientes qui ont été traitées n'ont pas développé de grossesse avant traitement. Le taux de grossesse avant traitement est donc nul. Les patientes traitées sont par définition des patientes en échec de F.I.V

Si maintenant nous avons comparé le taux de grossesse parmi les patientes traitées, du groupe A (20 patientes), au taux de grossesse des patientes qui ont refusé le traitement (13 au total), nous aurions également induit un biais, qui réside dans le fait que les patientes traitées étaient en échec de FIV avant traitement. Le fait de ne pas tenir compte de ces échec de FIV avant traitement par analogues, aurait gonflé artificiellement le taux de succès de FIV de patientes non traitées.

Dans notre étude nous avons tenté de réaliser un compromis entre ces deux biais, en réalisant des doublons, qui d'un point de vue statistique ne sont pas d'une rigueur la plus extrême, mais qui ont le mérite de refléter de plus près la réalité.

Ce choix est tout à fait critiquable, nous en convenons.

Une étude multicentrique, randomisée, avec tirage au sort des patientes à traiter, et à ne pas traiter, permettra d'éviter ce biais. Cependant, devant la faible prévalence de cette pathologie, nous avons été limité par l'inclusion des patientes.

### *3. L'endométriase associée.*

Parmi les patientes traitées, 25% présentent une endométriase stade III ou IV associée, alors qu'elles ne représentent que 21% des patientes non traitées.

Pour les patientes qui présentent des lésions d'endométriase stade III ou IV, les meilleurs résultats sont obtenus quand la FIV est précédée d'une réduction maximale des lésions, soit par traitement chirurgical, soit par traitement médical, soit par une association médico-chirurgicale[74].

Le meilleur taux de grossesse dans le groupe A, traité, par rapport à l'autre groupe, pourrait être imputé en partie au traitement de l'endométriase, et non à celui de la zone de jonction [73,76 ].

Les patientes enceintes du groupe traité, qui sont atteintes d'endométriase sévère, présentent un taux de grossesse de 60%, contre 13% dans le groupe sans endométriase sévère.

Le traitement, agit non seulement sur la zone de jonction, mais aussi sur les lésions d'endométriase sévère, ce qui contribue à améliorer les chances de grossesse en F.I.V, dans cette population.

## 4. Mesure sur la zone de jonction

### 4.1. Absence de double lecture.

Les IRM réalisées ont été interprétées par un radiologue ayant une grande expérience de l'interprétation des IRM pelviennes, ce qui diminue la variabilité intra-observateur, et annule la variabilité inter-observateur. Cependant, l'inconvénient de cette méthode, réside en l'absence de double lecture.

### 4.2. Difficultés de mesure de la zone jonctionnelle.

La mesure de la zone de jonction est soumise à des difficultés techniques. Les clichés réalisés peuvent être flou, rendant l'interprétation difficile. Les mouvements des patients et les mouvements respiratoires au moment de la prise des clichés impriment aux planches un manque de netteté, rendant plus aléatoire la mesure de la zone jonctionnelle (figure 17).

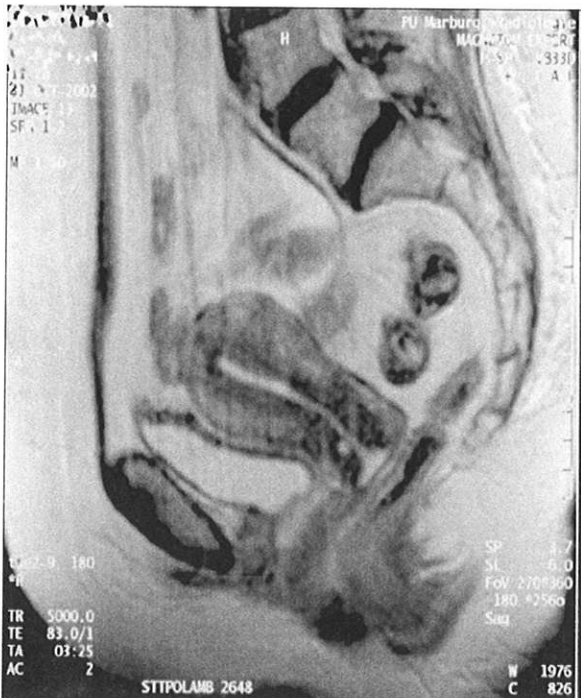
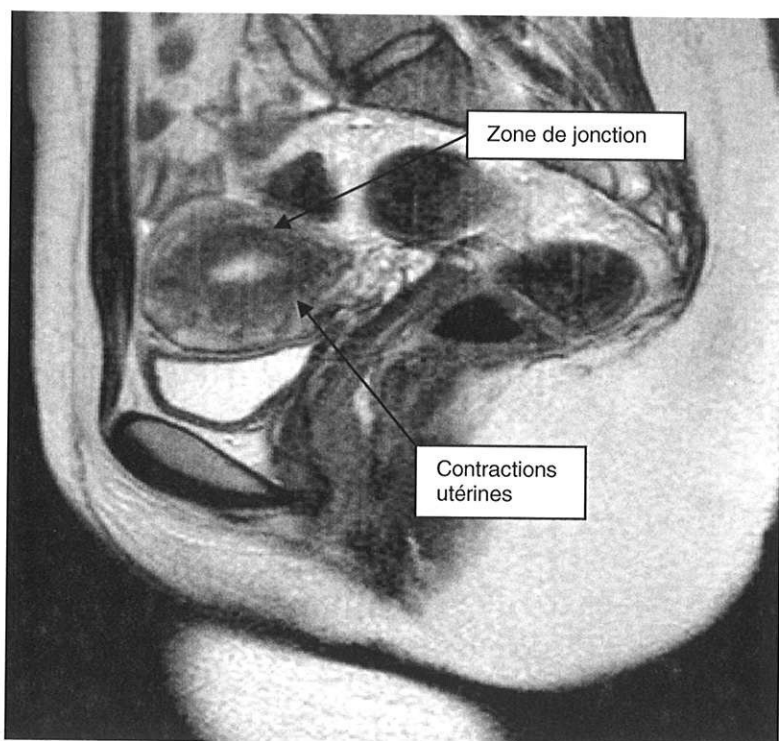


Figure 17 : Aspect de cliché flou, rendant difficile la mesure de la zone de jonction

La présence de myomes utérins peut également gêner l'interprétation des clichés. Dans notre étude, une seule patiente présentait un myome sous muqueux associé à un épaissement de la zone de jonction.

Par ailleurs, la présence possible de contractions utérines chez certaines patientes, au moment de l'acquisition des images, constitue un diagnostic différentiel (figure 18).

Dans notre étude, les patientes n'ont pas eu de prémédication antispasmodique avant la réalisation de l'IRM.



*Figure 18 : Aspect de contractions utérines en IRM.*



Les IRM réalisées ont été pratiquées de façon aléatoire au cours du cycle. Selon C.L. Hoad, l'épaisseur de la zone de jonction ne varie pas avec les modifications hormonales du cycle menstruel [77]. L'expérience a été réalisée sur 23 femmes volontaires âgées en moyenne de 31 ans. Les patientes bénéficiaient d'une IRM en phase folliculaire, une en phase péri-ovulatoire, et une en phase lutéale. La date d'ovulation été fixée par une association échographie et dosage hormonal. En terme de volume, il existe une différence significative entre l'endomètre de première et de deuxième partie de cycle (figure 19). De façon logique, puisque le volume de l'endomètre augmente entre les deux phases du cycle, le volume de la zone de jonction augmente aussi, de façon plus ou moins concentrique. Par contre, et contrairement à l'endomètre, l'épaisseur de la zone de jonction n'augmente pas en deuxième partie de cycle. ( Figure 20)

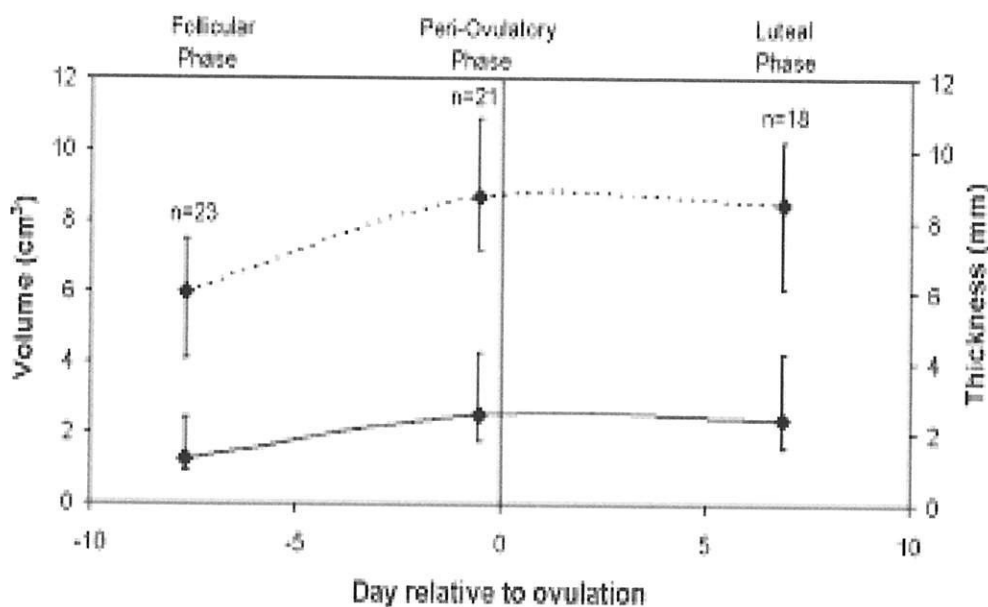


Figure 19 : Modification de l'épaisseur et du volume de l'endomètre en fonction du cycle.

..... épaisseur

\_\_\_\_\_ volume

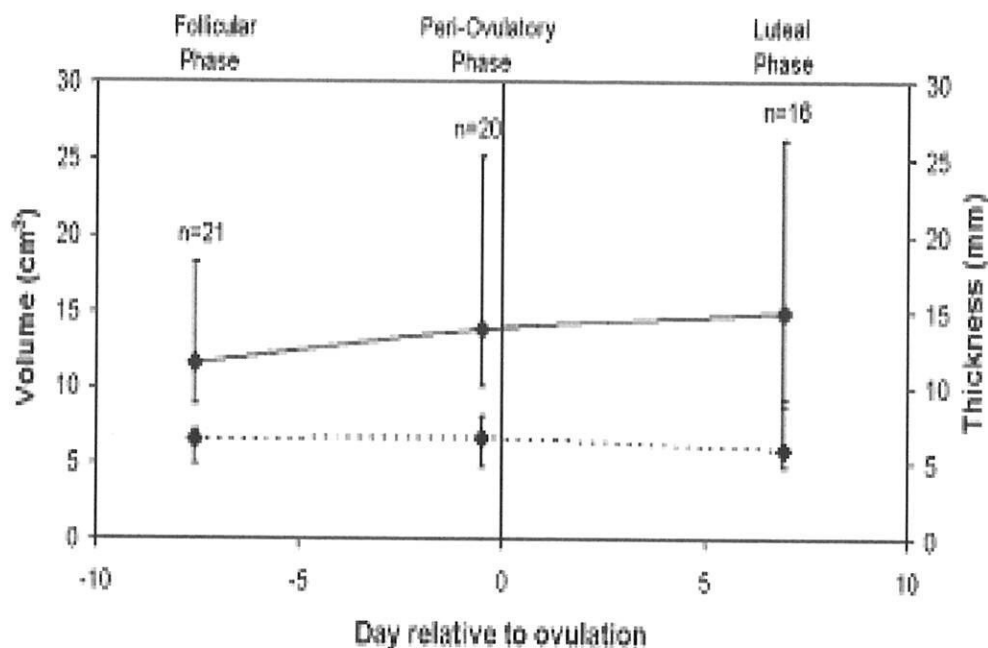


Figure 20 : Modification de l'épaisseur et du volume de la zone de jonction en fonction du cycle.

..... épaisseur

\_\_\_\_\_ volume

Dans notre étude, la réalisation de l'IRM de façon aléatoire dans le cycle, n'est donc pas un biais.

#### 4.3. Protocole non standardisé

Afin d'obtenir une plus grande rigueur dans l'étude, il faudrait réaliser un tirage au sort des patientes à traiter, et des patientes qui n'auront pas de traitement. Concrètement, cela paraît difficile, puisque les patientes enceintes sans traitement et incluses dans le groupe à traiter, risque de ne pas accepter le traitement puisqu'elles sont enceintes. Si le tirage au sort des patientes se fait parmi les patientes non enceintes avant le traitement, puisque la grossesse contre indique le traitement, on sélectionnera les patientes en échec de FIV, le taux de grossesse avant traitement sera alors anormalement bas.

Par contre il serait possible d'homogénéiser le nombre de FIV réalisé dans le groupe traité et non traité, afin d'obtenir les mêmes chances de grossesse dans les deux groupes.

La durée du traitement pourrait être fixée à 6 mois pour toutes les patientes, et l'intervalle de temps entre la fin du traitement et la réalisation de l'IRM pourrait être définie à l'avance. En

effet, la zone de jonction se modifie probablement avec le temps, la diminution de son épaisseur est probablement d'autant plus nette qu'on est proche du traitement par analogues de la GnRH.

Un double lecture des IRM pelviennes réalisées pourrait permettre de diminuer la variabilité intra-observateur.

## **II. LES INTERETS DE L'ETUDE**

### *1. Efficacité du traitement*

Cette étude permet de mettre en évidence l'efficacité d'un traitement par analogues de la GnRH sur la diminution de la zone de jonction dans notre population de patientes infertiles.

Sachant que dans cette population de patientes, l'épaisseur anormalement élevée de la zone de jonction dans ses valeurs AJZ et MJZ, est en rapport avec le taux d'échec d'implantation en FIV, on peut supposer que le traitement aura une influence sur le taux de grossesse en FIV.

### *2. Amélioration du taux de grossesse.*

Dans notre étude, le taux de grossesse spontané et après FIV est plus élevé dans le groupe traité que dans le groupe non traité. Le traitement semble donc avoir un effet favorable sur les chances de succès en FIV dans la population étudiée.

## **III. LES PERSPECTIVES D'AVENIR**

### *1. Protocole Hospitalier de Recherche Clinique*

Devant les résultats de cette étude préliminaire, il serait intéressant de réaliser une étude de plus grande ampleur, afin de valider ces résultats.

Actuellement, un protocole de recherche clinique est en cours, il consiste à réaliser une IRM pelvienne à chaque patiente devant bénéficier d'une F.I.V. La zone jonctionnelle est mesurée de façon systématique.

## 2. Dégager une attitude thérapeutique consensuelle

Les patientes dont la zone de jonction est épaissie avec AJZ >7 et MJZ > 10, pourrait bénéficier, après une tentative de FIV, d'un traitement de 6 mois par analogues de la GnRH.

En effet d'après l'étude réalisée, le maximum de chance de grossesse, obtenu avant traitement dans cette population de patiente, est concentré sur la première FIV, avec 40% de succès. A la deuxième ou troisième FIV, le taux de grossesse s'effondre, et devient nul.

Il serait donc licite, après une tentative qui aboutit à un échec, de débiter d'emblée le traitement, sans tenter une deuxième FIV.

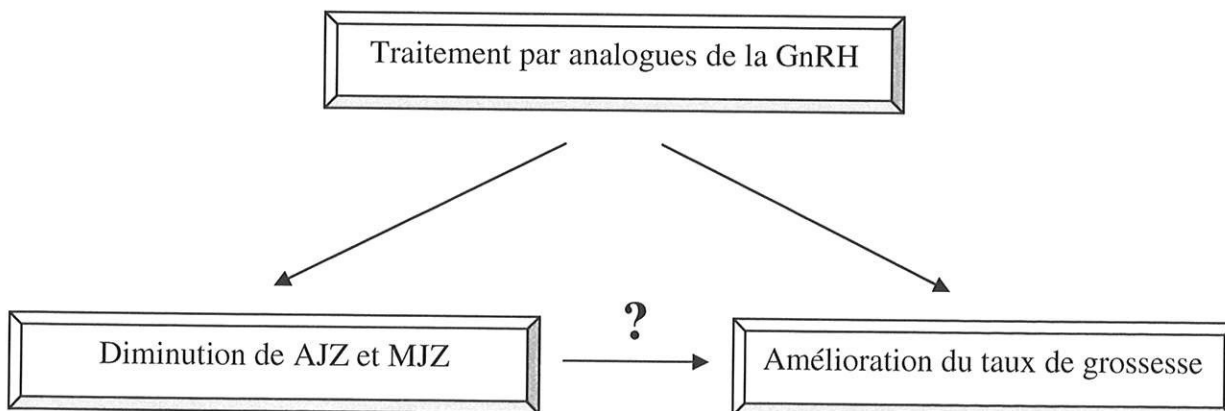
Le traitement par analogues pourrait être instauré pour 6 mois, à raison d'une injection mensuelle.

Dans le mois qui suit la dernière injection, l'IRM de contrôle pourrait être programmée, afin que le délai entre la fin du traitement et l'IRM ne constitue pas un biais d'interprétation des résultats.

Une étude de plus grande envergure permettra d'analyser les chances de succès de grossesse après FIV, en fonction du rang de la tentative, avant et après traitement.

## 3. Liens de causalité entre la diminution de AJZ et MJZ et le taux de grossesse.

Une étude multicentrique, randomisée, permettrait peut être de montrer un lien de causalité entre la diminution de l'épaisseur de la zone de jonction induite par le traitement par analogues, et l'amélioration de l'implantation embryonnaire. Notre étude ne permet pas de conclure à un lien de cause à effet.



## BIBLOGRAPHIE

1. Uduwela A.S and Perera, *Endometrial-Myometrial interface: relationship to adenomyosis and changes in pregnancy*. Obstet, gynecol Survey, , 2000. 55: p. 390-400.
2. Lee JKT, G.D., Blafe DM et al., *The uterus: In-vitro MR-anatomic correlation of normal and abnormal specimens*. Radiology 1985. 157: p. 175-9.
3. Scoutt LM, F.S., Luthringer DJ et al. , *Junctional zone of the uterus: Correlation of MRI and histologic examination of hysterectomy specimens*. Radiology 1991. 179: p. 403-7.
4. McCarthy S, S.G., Majumdar S et al. , *Uterine junctional zone: MR study of water content and relaxation properties*. Radiology, 1989. 171: p. 241-43.
5. Robertson WB, *The Endometrium*,. 1st Ed. London: Butterworths ed. 1981.
6. Padykula HA, C.L., McCracken JA et al. , *A zonal pattern of cell proliferation and differentiation in the rhesus endometrium during the estrogen surge*. Biol Reprod 1984. 7: p. 1214-21.
7. Emge L, *The elusive adenomyosis of the uterus*. Am J Obstet Gynecol 1962. 83: p. 1541-63.
8. Brosens JJ, D.S.N., Barker FG, *Uterine junctional zone: Function and disease*. Lancet 1995. 346: p. 558-60.
9. Jeffrey D, S.M., Kjerulff KH, *Pathologic findings from the Maryland women's health study: Practice patterns in the diagnosis of adenomyosis*. Int J Gynecol Pathol, 1996. 15: p. 217-20.
10. Gilbert, S.F., *Biologie du développement*. De Boeck Université ed.
11. O'Rahilly R, *Prenatal human development*. In: Wynn RM,. 2nd Ed. New York: Plenum Press ed, ed. Biology of the Uterus. 1967. 35-57.
12. Czyba, J.C. and A. Mortella, *Biologie de la reproduction* Ed Sauramps Médical ed.
13. Tabibzadeh S, *Human endometrium: An active site of cytokine production and action*. Endocr Rev 1991. 12: p. 272-85.

14. Yeaman GR, Guyre PM, and F. MW, *Unique CD8+ T cell-rich lymphoid aggregates in human uterine endometrium*. J Leukoc Biol 1997. 61: p. 427-35.
15. Stewart CJR, Farquharson MA, and foulis AK, *The distribution and possible function of gamma interferon immunoreactive cells in normal endometrium and myometrium*. Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol 1992. 420: p. 419-24.
16. Marshall RJ and Jones DB, *An immunohistochemical study of lymphoid tissue in human endometrium*. Int J Gynecol Pathol, 1988. 7: p. 225-35.
17. Tabibzadeh S, *Regulatory role of IFN-Gamma in human endometrium* Ann NY Acad Sci 1994. 1734: p. 1-6.
18. Tabibzadeh S, Kong QF, and B. A., *Expression of adhesion molecules in human endometrial vasculature throughout the menstrual cycle*. J Clin Endocrinol Metab 1994. 79: p. 1024-32.
19. Tabibzadeh S, K.Q. Sun XZ, and al., *Induction of a polarized microenvironment by human T cells and interferon-gamma in three dimensional spheroid cultures of human endometrial epithelial cells*. Hum Reprod 1993. 8: p. 182-92.
20. Tabibzadeh S, B.A. Zupi E, and al., *Site and menstrual cycle-dependent expression of proteins of the tumour necrosis factor [TNF] receptor family, and BCL-2 oncoprotein and phase-specific production of TNF-[alpha] in human endometrium*. Hum Reprod 1995. 10: p. 277-86.
21. Chiang CM and Hill JA, *Localization of T cells, interferon-gamma, and HLA-DR in eutopic and ectopic human endometrium*. Gynecol Obstet Invest 1997. 43: p. 245-50.
22. Giudice L.C, *Growth factors and growth modulators in human uterine endometrium: Their potential relevance to reproductive medicine*. Fertil Steril 1994. 61: p. 1-17.
23. Haining RE, Cameron IT, and van Papendorp C, *Epidermal growth factor in human endometrium: Proliferative effects in culture and immunocytochemical localisation in normal and endometriotic tissues*. Hum Reprod, 1991. 6: p. 1200.
24. Demas BE, Hriack H, and Jaffe RB, *Uterine MR imaging effects of hormonal stimulation*. Radiology, 1985. 159: p. 123-6.
25. Andreyko JL, Blumenfeld Z, and Marshall LA, *Use of an agonistic analog of GnRH (nafarelin) to treat leiomyomata: Assessment by MRI* Am J Obstet Gynecol, 1988. 158: p. 903-10.
26. Noe N, Kunz G, and Herbertz M, *The cyclic pattern of the immunocytochemical expression of oestrogen and progesterone receptors in human myometrial and endometrial layers: Characterization of the endometrial-subendometrial unit*. Hum Reprod 1999. 14: p. 190-197.

27. Konishi I, Fujii S, and Okamura H, *Development of smooth muscle in the human fetal uterus: an ultrastructural study*. J Anat, 1984. 139: p. 239-52.
28. Fujii S, Konishi I, and Mori T, *Smooth muscle differentiation at endometrial-myometrial junction*. Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol 1989. 414: p. 103-12.
29. Harada M, Sukanuma N, and F.M. . *Detection of apoptosis in human endometriotic tissues*. Mol Hum Reprod 1996. 2: p. 307-15.
30. Matsumoto Y, Iwasaka T, and Ymasaki F, *Apoptosis and Ki-67 expression in adenomyosis lesions and in the corresponding eutopic endometrium*. Obstet Gynecol, 1999. 94: p. 71-7.
31. Vries K, Lyons EA, and B. G, *Contractions of the inner third of the myometrium*. Am J Obstet Gynecol, 1990. 162: p. 679-82.
32. Lyons EA, Taylor PJ, and Z. XH, *Characterisation of subendometrial myometrial contractions throughout the menstrual cycle in normal fertile women*. Fertil Steril 1991. 55: p. 771-4.
33. Salamanca A and Beltran E, *Subendometrial contractility in menstrual phase visualized by transvaginal sonography in patients with endometriosis*. Fertil Steril, 1995. 64: p. 193-5.
34. Bird CC, McElin TW, and Manola-Estrella P, *The elusive adenomyosis of the uterus-revisited* Am J Obstet Gynecol 1972. 112: p. 583-93.
35. Brosens I, Robertson WB, and Dixon HG, *The physiological response of the vessels of the placental bed to normal pregnancy*. J Pathol. 1967. 93: p. 569-78.
36. McMaster MT, Bass CT, and Fisher SJ, *Human trophoblastic invasion-Autocrine control and paracrine modulation*. Ann NY Acad Sci 1994. 734: p. 122-31.
37. Burrows TD, King A, and Loke YW, *Expression of integrins by human trophoblast and differential adhesion to laminin or fibronectin*. Hum Reprod 1993. 8: p. 475-84.
38. Turnbull LW, Manton DJ, and Horonsman A, *Magnetic resonance imaging changes in uterine zonal anatomy during a conception cycle* Br J Obstet Gynaecol 1995. 102: p. 330-1.
39. Barton JW, McCarthy SM, and Kohorn EI, *Pelvic MR imaging findings in gestational trophoblastic disease, incomplete abortion, and ectopic pregnancy: Are they specific?* Radiology 1993. 186: p. 163-8.
40. Willms AB, Brown ED, and Kettritz UI, *Anatomic changes in the pelvis after uncomplicated vaginal delivery: Evaluation with serial MR imaging*. Radiology 1995. 195: p. 91-4.
41. Vercellini P, et al., *Transvaginal ultrasonography versus needle biopsy in the diagnosis of diffuse adenomyosis*. Hum. Reprod, 1998. 13: p. 2884-2887.

42. Ota H, Igarashi S, and H. J, *Is adenomyosis an immune disease?* Hum Reprod Update 1998. 4: p. 360-7.
43. Reinhold C, et al., *Diffuse adenomyosis : comparison of endovaginal US and MR imaging with histopathologic correlation.* Radiology, 1996. 199: p. 151-158.
44. Siskin GP, et al., *Uterine artery embolization for the treatment of adenomyosis : clinical response and evaluation with MR imaging* Am. J. Roentgenol, 2001. 177: p. 297-302.
45. Bergholt T, et al., *Prevalence and risk factors of adenomyosis at hysterectomy.* Hum. Reprod, 2001. 16: p. 2418-2421.
46. Azziz R, *Adenomyosis: current perspectives.* Obstet. Gynecol. Clin. North. Am. , 1989. 16 p. 221-235.
47. Ferenczy A, *Pathophysiology of adenomyosis* Hum. Reprod. Update, 1998. 4 p. 312-322.
48. Bazot M, et al., *Limitations of transvaginal sonography for the diagnosis of adenomyosis, with histopathological correlation* Ultrasound Obstet. Gynecol, 2002. 20 p. 605-611.
49. Dueholm M, et al., *Magnetic resonance imaging and transvaginal ultrasonography for the diagnosis of adenomyosis.* Fertil. Steril, 2001. 76 p. 588-594.
50. Reinhold C, Tafazoli F, and W. L, *Imaging features of adenomyosis.* Hum. Reprod. Update, 1998. 4: p. 337-349.
51. Nelson JR and Corson SD, *Long-term management of adenomyosis with a gonadotropin-releasing hormone agonist : a case report.* Fertil. Steril, 1993. 59: p. 441-443.
52. Lin J, S.C. and Z. HChin., *Gonadotropin-releasing hormone agonists and laparoscopy in the treatment of adenomyosis with infertility.* Med. J. (Engl), 2000. 113 p. 442-445.
53. Imaoka I, et al., *MRI of diffuse adenomyosis changes after GnRH analog therapy.* J Magn Imaging, 2002. 15(3): p. 285-90.
54. Hirata JD, Moghissi KS, and Ginsburg KA, *Pregnancy after medical therapy of adenomyosis with a gonadotropin-releasing hormone agonist.* Fertil. Steril. , 1993: p. 444-445.
55. Silva PD, Perkins HE, and S. CW, *Live birth after treatment of severe adenomyosis with a gonadotropin-releasing hormone agonist.* Fertil. Steril, 1994. 61: p. 171-172.
56. Ozaki T, et al., *Live birth after conservative surgery for severe adenomyosis following magnetic resonance imaging and gonadotropin-releasing hormone agonist therapy.* Int. J. Fertil. Womens Med, 1999. 44: p. 260-264.



57. Huang FJ, et al., *Effects of short-course buserelin therapy on adenomyosis. A report of two cases.* J. Reprod. Med, 1999. 44: p. 741-744.
58. Donnez J, *Today's treatments : medical, surgical and partnership.* Int Gynaecol Obstet 1999. 64(1): p. 5-13.
59. Mori T, et al., *Priming effects of novel nonsteroidal progesterone receptor modulators CP8816 and CP8863 on the development of adenomyosis in the mouse uterus.* Life Sci, 2002. 71: p. 527-535.
60. Hoike H, Ikerone T, and Mori N. *Relationship between dysmenorrhoea severity and prostaglandin production in women with adenomyosis in Vth World Congress on Endometriosis Yokohama, Japan, . 21-24 Oct. 1996.*
61. Zhou YF, M.M., Mori T, Sakamoto S, Mitamura T. , *Effects of mifepristone (RU486) treatment on the development of uterine adenomyosis induced by pituitary grafting in mice.* Life Sci, 2000. 67: p. 2714-2720.
62. Fedele L, et al., *Treatment of adenomyosis-associated menorrhagia with a levonorgestrel-releasing intrauterine device.* Fertil. Steril, 1997. 68 p. 426-429.
63. Fong YF and S. K, *Medical treatment of a grossly enlarged adenomyotic uterus with the levonorgestrel-releasing intrauterine system.* Contraception, 1990. 60: p. 173-175.
64. Laoag-Fernandez JB, et al., *Effects of levonorgestrel-releasing intra-uterine system on the expression of vascular endothelial growth factor and adrenomedullin in the endometrium in adenomyosis.* Hum. Reprod, 2003. 18: p. 694-699
65. Igarashi M, et al., *Novel conservative medical therapy for uterine adenomyosis with a danazol-loaded intrauterine device.* Fertil. Steril, 2000. 74: p. 412-413.
66. Chen C, et al., *Uterine arterial embolisation in the treatment of adenomyosis.* 2002, Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. p. 77-79.
67. Wang CJ, et al., *Laparoscopic uterine artery ligation for treatment of symptomatic adenomyosis.* J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc 2002. 9: p. 293-296
68. Jha RC, et al., *Adenomyosis: MRI of the uterus treated with uterine artery embolization.* AJR Am J Roentgenol, 2003. 81(3): p. 851-6.
69. Wood C, *Surgical and medical treatment of adenomyosis.* Hum Reprod Update, 1998. 4: p. 323-336.
70. Wood C, Maher P, and Hill D, *Biopsy diagnosis and conservative surgical treatment of adenomyosis.* J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc, 1994. 1: p. 313-316.

71. McCausland AM, *Hysteroscopic myometrial biopsy : its use in diagnosing adenomyosis and its clinical application.* Am. J. Obstet. Gynecol, 1992. 166: p. 1619-1626.
72. Piver P, Maubon A, Kapella M, Gana J, Paulhiac S, Aubard Y. *Magnetic resonance imaging evaluation of adenomyosis with in IVF patients' pregnancy rate is linked to measures of junction zone.* ABSTRACT *Fertility and Sterility* 2003. 80(3):73-74
73. Marcus SF, Edwards RG, *High rates of pregnancy after long- term down-regulation of women with severe endometriosis.* Am J Obstet Gynecol, 1994. 171(3): p.812-7
74. El Amrani R, *Comparaison of 2 therapeutic strategies in severe endometriosis, in young women consulting for sterility or pain. In the case of infertility, value of ovarian stimulation with intrauterine insemination after surgery.* Gynecol Obstet Fertil, 2001. 29(3): p.192-9.
75. Hugues EG, Daya S, Sagle MA, Van de Koppel P, Collins Ja, *The routine use of gonadotropin-releasing hormone agonist prior to in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfert: a meta-analysis of randomized controlled trials.* Fertil Steril, 1992. 58(5): p.888-96.
76. Dicker D, et al, *The value of pre-treatment with gonadotrophin releasing hormone (GnRH) analogue in IVF-ET therapy of severe endometriosis.* Hum Reprod, 1990. 5(4): p.418-420.
77. Caroline L. Hoad, PhD, Nick J. Raine-Fenning, MD, Jonathan Fulford, PhD, Penelope A. Gowland, PhD, *Uterine tissue development in healthy women during the normal menstrual cycle and investigations with magnetic resonance imaging.* Am J of Obstet Gynecol, 2005. 192, 648-54.

## SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissante envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Consciente de mes responsabilités envers les patientes, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes confrères, si je le viole et que je ma parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

## RESUME :

L'infertilité inexplicée représente environ 25% des infertilités. D'après l'étude récente de Piver et al, un épaissement anormal de la zone de jonction de l'utérus, peut-être, à lui seul, source d'hypofertilité

Notre étude est prospective, non randomisée. Nous avons étudié l'influence d'un traitement par analogues de la GnRH sur le taux de grossesse en FIV, dans une population de patientes hypofertiles, présentant une zone de jonction épaissie en IRM, avec AJZ>7mm et MJZ>10mm. Le groupe A comporte 20 femmes traitées; le groupe B, 33 femmes non traitées.

Le traitement améliore le taux de grossesse dans la population étudiée avec  $p < 0,005$ . Dans la deuxième partie de l'étude, nous avons étudié l'influence du traitement sur la zone de jonction. L'analyse statistique a été réalisée sur 20 patientes.

On obtient pour AJZ, une déviation standard moyenne de 3,62mm, avec une valeur moyenne de AJZ avant traitement de 9,7mm [7-13], contre 6,08mm [2-10] après traitement.  $p=0,0002$

Pour MJZ, la déviation standard moyenne est de 7,9mm, avec une valeur moyenne de MJZ avant traitement de 15,7mm [11-13], contre 7,8mm [2-22] après traitement.  $p < 0,0001$ . On peut conclure que le traitement instauré entraîne une diminution significative de AJZ et MJZ dans la population étudiée

Nous n'avons pas mis en évidence de corrélation entre la diminution de l'épaisseur de la zone de jonction et le taux de grossesse en F.I.V. Le faible échantillonnage est probablement une limite pour trouver une différence significative.

---

**MOTS CLES : Zone de Jonction de l'utérus, analogues de la GnRH, FIV, IRM.**

---

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE

UNIVERSITE DE LIMOGES FACULTE DE MEDECINE

2 rue du Dr MARCLAND 87025 LIMOGES CEDEX