



Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



ACTUALISATION DE LA PRISE EN CHARGE DES MYOMES

Place de la myomectomie chez une patiente en situation d'infertilité

Myomectomy for infertile women: The role of surgery

S. Bendifallah^{a,*}, J.-L. Brun^b, H. Fernandez^{a,c}

^a Département de gynécologie-obstétrique, centre hospitalier universitaire de Bicêtre, 78, avenue du Général-Leclerc, 94275 Le Kremlin-Bicêtre, France

^b Département de gynécologie-obstétrique, centre hospitalier universitaire de Bordeaux, 33076 Bordeaux, France

^c Département universitaire Bicêtre-Becélère, université Paris-11, 94275 Le Kremlin-Bicêtre, France

Disponible sur Internet le 5 novembre 2011

MOTS CLÉS

Fibrome ;
Infertilité ;
Myomectomie ;
Hystérocopie ;
AMP

KEYWORDS

Fibroids;
Infertility;
Myomectomy;
Hysteroscopy;
ART

Résumé Cinq à 10 % des cas d'infertilité avant une prise en charge médicale sont associés à la présence de myomes utérins. Ceux-ci sont considérés comme l'unique facteur d'infertilité dans 1 à 3 % des cas. Leurs conséquences sur la fertilité et la place du traitement chirurgical donnent lieu à des controverses. Le but de cette revue de la littérature, d'articles publiés entre janvier 1990 et novembre 2010, est de clarifier la relation fibrome et infertilité, et d'évaluer l'impact de la myomectomie au sein d'une population de patientes infertiles. En procréation naturelle aussi bien qu'en assistance médicale à la procréation (AMP), la résection hystérocopique des myomes sous-muqueux améliore le taux de grossesses. Les myomes intra-muraux altèrent les paramètres de fertilité mais la myomectomie n'améliore ni la fertilité spontanée, ni les résultats de l'AMP. Des études de bonne qualité méthodologique sont nécessaires pour conclure. Les myomes sous-séreux n'ont pas d'impact sur les paramètres de fertilité et la myomectomie ne confère aucun bénéfice.

© 2011 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Summary At present, it is estimated that fibroids may be associated with infertility in 5 to 10% and are possibly the sole cause of infertility in 1 to 3%. Their effects on fertility remain debated. The aim of this review of published studies between January 1990 and November 2010 was to clarify the relation between myoma and fertility, and to assess the role of myomectomy in infertile patients. In assisted reproduction technology and spontaneous conception, hysteroscopic sub-mucous myoma resection increased pregnancy rates. Intramural fibroids appear to decrease fertility, but the myomectomy does not improve assisted reproduction technology and spontaneous fertility. More high-quality studies are needed to conclude toward the value of myomectomy for intramural fibroids. Subserosal fibroids do not affect fertility outcomes, and removal does not confer benefit.

© 2011 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : sofiane.bendifallah@yahoo.fr (S. Bendifallah).

Introduction

L'incidence des myomes utérins dans la population des femmes en âge de procréer est estimée entre 20 et 40% [1,2]. Cinq à 10% des cas d'infertilité avant une prise en charge médicale sont associés à la présence de myomes utérins, qui sont considérés comme l'unique facteur d'infertilité dans 1 à 3% des cas [1,2]. En procréation spontanée ou assistée, les deux principaux mécanismes physiopathologiques mis en cause sont :

- l'obstacle à la circulation des spermatozoïdes et à l'accès à la cavité utérine par le biais : d'une déformation du défilé cervico-isthmique, d'une déformation de la cavité utérine ou d'une obstruction (totale ou partielle) de la portion intra-murale de la trompe de Fallope;
- une altération des mécanismes d'implantation de l'embryon par la modification de l'endomètre en cas d'atrophie muqueuse, ou d'hyperplasie glandulaire ou d'adénomyose superficielle.

L'apparition de dilatations veineuses (focales ou diffuses appelées ectasies veineuses) et la présence d'une inflammation endométriale chronique au contact des myomes sous-muqueux ont également été décrites comme responsables d'une mauvaise implantation.

Tous ces facteurs sont susceptibles d'interférer négativement à chacune des étapes qui aboutissent à une grossesse (captation de l'ovocyte, transfert des gamètes, fécondation, implantation, développement de la grossesse).

La prise en charge chirurgicale d'un myome utérin chez une patiente en situation d'infertilité, que ce soit en procréation spontanée ou dans le cadre d'un programme d'assistance médicale à la procréation (AMP), est source de controverse. Les données de la littérature sont nombreuses et la qualité méthodologique hétérogène. Un certain nombre de travaux sont marqués par un manque de puissance (dû aux faibles effectifs) et par l'absence de groupe témoin. Les méta-analyses et les revues de la littérature semblent plus informatives, mais présentent de nombreuses limites. Mis à part le myome sous-muqueux pour lequel les données semblent consensuelles, traiter ce sujet impose de distinguer plusieurs cas de figure. L'évaluation de l'impact d'un myome sur la fertilité et celle de la place de la myomectomie dans un contexte d'infertilité doit tenir compte des caractéristiques intrinsèques du myome (type, localisation, taille, nombre), mais aussi du contexte de l'infertilité (durée, tentatives antérieures d'AMP, âge des patientes). Les conséquences potentielles de la chirurgie (synéchies, adhérences) sur la fertilité doivent également être intégrées au raisonnement et à la prise de décision selon les principes d'efficacité et de bénéfice/risque.

Méthodologie

Une recherche bibliographique a été réalisée dans la base de données Medline avec les mots clés suivants : *myomas, fibroids, infertility, myomectomy, fertility*, ART recensant les méta-analyses, les essais cliniques, les recommandations pour la pratique clinique, dans les revues de langue anglaise et française publiées entre janvier 1990 et novembre 2010.

Une première sélection a permis d'extraire 200 publications. Après une lecture du titre et du résumé, 50 publications ont été conservées pour une analyse. Les études ont été sélectionnées sur la base de critères de qualité méthodologique et de pertinence des résultats rapportés. Par ailleurs, seuls les travaux traitant des thèmes suivants ont été conservés :

- effet et impact des myomes sur les paramètres de fertilité ;
- traitement chirurgical des myomes utérins chez une patiente infertile.

Les travaux qui concernaient le traitement chirurgical d'un myome en dehors du contexte de l'infertilité ont été exclus de cette revue. Les paramètres utilisés pour évaluer le bénéfice de la myomectomie chez une patiente infertile et l'impact des myomes sur la fertilité reposent sur les critères rapportés dans la plupart des essais cliniques et méta-analyses. Nous avons retenu le taux de grossesses, le taux d'implantation, le taux de naissances vivantes, le taux de pertes fœtales, et le taux d'accouchements prématurés. Cette recherche a été complétée par une étude des chapitres de livres, pertinents pour notre travail. Une conclusion sera apportée à chaque question avec le niveau de preuve qui lui correspond d'après la classification HAS.

Nous répondrons aux différentes questions posées en divisant ce chapitre en deux parties correspondant à l'évaluation du traitement chirurgical des myomes en procréation naturelle, puis chez une patiente bénéficiant des techniques de l'AMP. De plus, la question de l'impact des myomes sur la fertilité et de leur rôle comme facteur de risque indépendant d'infertilité sera également abordée.

Première partie : en procréation spontanée

Place du traitement chirurgical d'un myome chez une patiente infertile en procréation spontanée

Introduction

L'évaluation du traitement chirurgical d'un myome chez une patiente infertile dans le cadre de la conception spontanée repose sur de nombreux travaux depuis une trentaine d'années. Ceux-ci ont été regroupés dans plusieurs revues de la littérature, que nous détaillerons selon un ordre chronologique de publication. Compte tenu de l'importance quantitative de ces études, nous analyserons les résultats et la méthodologie de ces synthèses ainsi que les travaux pertinents. L'objectif de ce chapitre est de répondre aux questions suivantes :

- les myomes utérins ont-ils un effet délétère sur la fertilité des patientes ?
- faut-il opérer les myomes quand ils sont l'unique facteur d'infertilité ?
- faut-il opérer les myomes quand ils sont associés à d'autres facteurs d'infertilité ?

Analyse de la littérature

Revue de la littérature de Vercellini et al. en 1998 [3]. Vercellini et al. ont réalisé une revue de la littérature des

travaux référencés Medline entre janvier 1982 et décembre 1996 [3]. L'objectif principal était d'évaluer les résultats de la myomectomie sur la fertilité. Les critères de jugement (taux de grossesses et taux de conception) étaient déterminés en distinguant l'origine de l'infertilité. Vingt-trois études (aucune ne présentait de groupe témoin et seules neuf étaient prospectives) ont été conservées pour l'analyse. Les effectifs variaient de huit à 148 patientes, avec un nombre moyen de patientes de 49 et un nombre moyen de patientes infertiles de 26. Le myome était l'unique cause de l'infertilité dans seulement dix études. La myomectomie était principalement réalisée par voie laparotomique sauf dans quatre études [4–7]. Par ailleurs, trois études présentaient exclusivement des résultats pour des myomes intra-muraux et sous-séreux [8–10] et deux études exclusivement pour des myomes sous-muqueux [11,12]. Les résultats de l'analyse concernaient l'évaluation du traitement chirurgical pour tous les types de myomes sans distinction de la localisation, du nombre ou de la taille. Dans sept études, les patientes avaient bénéficié en préopératoire d'un traitement par des agonistes de la *Gonadotrophin releasing hormone* (GnRH) [4,7,13–17]. Les résultats sont les suivants: le taux de grossesses global post-myomectomie était de 48% (la durée de suivi des ces patientes était au minimum de 12 mois, cette information était disponible pour seulement 12 travaux); le taux de grossesses obtenu uniquement à partir des neuf études prospectives était de 57% (IC à 95%: 48–65); le taux de conception pour les sept études incluant des patientes dont l'infertilité était indéterminée était de 61% (IC à 95%: 51–70); l'analyse des trois études (non contrôlées) ayant inclus des patientes présentant uniquement des myomes intra-muraux et sous-séreux retrouvait un taux de conception après myomectomie qui variait de 58 à 70%.

Au total, la grande hétérogénéité des études analysées et les nombreuses limites méthodologiques imposent une interprétation prudente de ces résultats. Cependant, cette étude suggère que la chirurgie par voie abdominale est bénéfique sur le taux de grossesses pour les patientes ayant un myome considéré comme l'unique facteur d'infertilité indépendamment du type, de la taille et du nombre de myomes (NP2).

Essai clinique contrôlé de Bulletti et al. en 1999 [18]. Dans le cadre d'un essai comparatif prospectif non randomisé, Bulletti et al. [18] ont évalué le traitement chirurgical par coelioscopie chez 106 patientes infertiles présentant un myome (intra-mural et/ou sous-séreux). Ces patientes ont été comparées à un premier groupe de patientes infertiles présentant un myome mais n'ayant pas bénéficié de la chirurgie ($n=106$) et à un second groupe ($n=106$) de patientes infertiles inexplicables sans myome. Le taux global de naissances vivantes était de 26%. Pour les patientes du groupe myomectomie, le taux de naissances vivantes était statistiquement plus important en comparaison aux deux autres groupes respectivement 42 versus 11% ($p < 0,001$) et 42 versus 25% ($p < 0,001$).

Au total, malgré un suivi relativement court (< 12 mois) et l'absence de randomisation, ces résultats sont en faveur d'un effet bénéfique du traitement chirurgical par coelioscopie du myome intra-mural et/ou sous-séreux sur le taux de naissances vivantes (NP2).

Revue de la littérature de Poncelet et al. en 2001 [19]. Les études traitant de la relation myome ou myomectomie et fertilité ou infertilité et indexées dans la banque de données Medline de janvier 1988 à décembre 2000 ont été incluses dans l'analyse de Poncelet et al. [19]. Seules les patientes infertiles ont été considérées. Dans ce groupe, le critère de jugement était le taux de grossesses clinique. Le contexte de la procréation naturelle a été considéré et les publications pour lesquelles le taux de patientes infertiles n'était pas déterminé ou le suivi trop court (moins de 12 mois) ont été exclues de cette analyse. Le but de cette revue de la littérature était de déterminer l'influence des myomes sur la fertilité naturelle et l'intérêt de la myomectomie. Quarante études ont été analysées, neuf étaient prospectives, et 31 rétrospectives. Le taux de grossesses global, quels que soient le type, la taille et la modalité de prise en charge chirurgicale, était compris entre 10 et 77% selon les séries. Pour les patientes présentant exclusivement un myome sous-muqueux (12 publications ont été retenues), après myomectomie par hystérocopie, le taux de grossesses spontanées variait de 25 à 77%. Parmi les études analysées, une seule réalisée par Varasteh et al. [20] présentait un groupe témoin. L'objectif de cette étude rétrospective non randomisée était d'évaluer le bénéfice de la myomectomie par voie hystérocopique chez des patientes infertiles ($n=38$) présentant un myome sous-muqueux de plus de 2 cm en comparaison à un groupe témoin ($n=19$) constitué de patientes infertiles avec une cavité utérine normale à l'hystérocopie. Le bénéfice en termes de taux de grossesses et de naissances vivantes était supérieur dans le groupe myomectomie hystérocopique de plus de 2 cm de diamètre par rapport au groupe témoin, 62,5% versus 42,1% et 41,7% versus 36,8%, respectivement. Cependant, le taux de fausses couches était identique dans les deux groupes (respectivement 32% et 38%). Concernant les myomes sous-séreux et intra-muraux, après analyse de six études, le taux de grossesses était compris entre 31 et 62%. Les voies d'abord étaient des laparotomies ou des coelioscopies. Pour les myomes de plus de 5 cm dont le plus grand diamètre n'était pas sous-muqueux et opérés par laparotomie ou par coelioscopie, après analyse de trois publications, le taux de grossesses était compris entre 33 et 64% (Tableau 1).

Dans cette revue, l'absence d'étude prospective contrôlée randomisée rend difficile toute conclusion sur la relation de cause à effet entre la présence d'un myome et une infertilité dans le cadre de la procréation spontanée. L'absence d'étude de qualité comparant la chirurgie conservatrice à l'expectative chez des patientes infertiles avec distinction des paramètres de taille, de nombre, de localisation rend difficile également toute conclusion définitive sur la place de la myomectomie en situation d'infertilité dans le cadre de la conception spontanée. La seule étude comparative réalisée par Varasteh et al. [20] n'était cependant pas randomisée ni prospective, et comportait de nombreux biais méthodologiques avec un suivi trop court. De ce fait, l'évaluation des conséquences des myomes utérins et/ou de la myomectomie sur la fertilité ne peut s'appréhender que de manière indirecte avec tous les biais inhérents à ces études rétrospectives, descriptives, et/ou non comparatives.

Au total, le traitement par voie hystérocopique d'un myome sous-muqueux de plus de 2 cm présente un bénéfice

Tableau 1 Taux de grossesses en procréation spontanée avec des myomes de plus de 50 mm.
Spontaneous conception rates in infertile women with myoma greater than 50 mm.

Auteurs	Année	Étude	Nombre de patientes	Type de myome	Type de chirurgie	Taux de grossesses (%)
Seracchioli et al. [21]	2000	Prospective	115	> 50 mm	LPT, LPS	55
Ribeiro et al. [22]	1999	Rétrospective	28	> 50 mm	LPS	64
Dubuisson et al. [23]	1996	Prospective	21	> 50 mm	LPS	33

LPT : laparotomie ; LPS : laparoscopie.

sur le taux de grossesses et de naissances vivantes chez une patiente infertile en conception spontanée (NP4).

Revue de la littérature de Donnez et al. en 2002 [24]. Donnez et al., sur la base d'une revue de la littérature des travaux référencés Medline entre janvier 1988 et août 2001, se proposaient de déterminer l'impact des myomes et le bénéfice de la myomectomie sur le taux de grossesses chez des patientes infertiles dans le cadre de la conception spontanée [24]. Le critère de jugement principal était le taux de grossesses. Quarante-six travaux ont été inclus dans cette revue sans restriction méthodologique. Le taux de grossesses global était de 48 % (10 à 77 % selon les études, la durée de suivi n'était pas rapportée). L'évaluation du traitement chirurgical par hystéroscopie rapportait un taux de grossesses de 45 % (17 à 77 % selon les études). Concernant la prise en charge chirurgicale par coelioscopie et laparotomie des myomes sous-séreux et intra-muraux, le taux de grossesses rapporté était de 49 % (10 à 75 % selon les études). L'évaluation de l'impact du « nombre de myomes » sur la fertilité rapportait des résultats contradictoires. Deux études rétrospectives portant respectivement sur 67 et 88 patientes opérées par voie laparoscopique et laparoscopique rapportaient un taux de grossesses altéré dans les situations où ce nombre était important [4,25]. Cependant, ces résultats n'ont pas été reproduits par d'autres études également rétrospectives [3,26,27]. Enfin, l'évaluation de la taille du myome était également sujette à des résultats discordants. Sudik et al. [4] démontraient un meilleur taux de grossesses après chirurgie de myomes dont le diamètre était supérieur à 8 cm. Cette donnée n'était pas confirmée par d'autres auteurs [3,26,27].

Au total, les nombreuses limites méthodologiques (faibles effectifs, absence de groupe témoin, pas de distinction du type de myome) des études sur lesquelles repose cette revue expliquent la difficulté de conclure avec un niveau de preuve suffisant.

Étude de Campo et al. 2003 [28]. Campo et al., sur la base d'une étude rétrospective, se proposaient d'évaluer les résultats de la myomectomie par voie coelioscopique et laparotomique sur la fertilité [28]. Quarante et une patientes présentant un myome sous-séreux et/ou intra-mural avec un désir de grossesse ont été incluses. Le myome était le seul facteur d'infertilité. Dix-neuf patientes ont bénéficié d'une myomectomie par voie abdominale (groupe A) et 22 par voie coelioscopique (groupe B). Avant la chirurgie, 28 grossesses avaient été observées chez 14 patientes parmi les 41 incluses. Après la chirurgie, le taux de grossesses était de 61 % (29 grossesses chez 25 patientes), ce taux était comparable dans les deux groupes. Les patientes ayant

conçu après la chirurgie étaient plus jeunes (32 ± 4 versus 36 ± 4 ; $p=0,007$), et opérées d'un myome de taille significativement plus importante (58 ± 27 mm versus 43 ± 15 mm; $p=0,027$). En analyse multivariée, les facteurs prédictifs de conception après myomectomie étaient le type de voie d'abord en faveur de la chirurgie coelioscopique (laparoscopie versus laparotomie: OR = 14; IC à 95 %: 1,4–141) et le type de myome avec un bénéfice supérieur pour la chirurgie des myomes intra-muraux par rapport aux sous-séreux (intra-mural versus sous-séreux: OR = 12; IC à 95 %: 1,6–95).

Au total, cet essai suggère le bénéfice sur la fertilité de la chirurgie du myome intra-mural, la supériorité de la voie coelioscopique, et un bénéfice variable selon le diamètre du myome (NP4).

Méta-analyse de la Cochrane de 2006 par Griffiths et al. [29]. L'objectif était de comparer les différentes modalités de prise en charge chirurgicale d'un myome (coelioscopie, laparotomie et hystéroscopie) chez une patiente infertile. Le critère de jugement principal était le taux de grossesses. Le **Tableau 2** résume les travaux initialement inclus dans cette méta-analyse (patientes infertiles en conception spontanée) et le taux de grossesses respectivement rapporté pour chaque étude. Ces études ont été secondairement exclues de l'analyse statistique en raison de nombreux biais méthodologiques. Cette méta-analyse de la Cochrane a donc reposé sur le seul essai contrôlé randomisé comparant myomectomie par voie coelioscopique à la voie laparotomique disponible en 2006. Dans cette étude portant sur 115 patientes les critères d'inclusion étaient l'âge (21–42 ans) et la présence d'un myome de 5 cm de diamètre avec une infertilité primaire ou secondaire de plus de deux ans explorée [21]. Les critères d'exclusion étaient la présence d'une altération des trompes, d'une infertilité masculine, d'une anomalie malformative de l'utérus et la prise d'un traitement par agoniste de la GnRh. Les voies laparotomique et coelioscopique étaient comparées. Les odds ratio associés aux taux de naissances vivantes, de grossesses, de fausses couches étaient 0,7 (IC à 95 % 0,3–1,4), 0,9 (IC à 95 % 0,4–1,9), et 0,7 (IC à 95 % 0,2–2,6), respectivement.

Au total, sur la base de ce seul essai contrôlé randomisé, les auteurs de la Cochrane concluaient à l'absence de supériorité de la myomectomie par coelioscopie ou laparotomie chez une patiente infertile sur le taux de grossesses et le taux de naissances vivantes infirmant les résultats entrevus dans les précédents travaux (NP2).

Essai clinique contrôlé randomisé de Cassini et al. en 2006 [36]. Dans le cadre d'un essai clinique contrôlé randomisé,

Tableau 2 Taux de grossesses après myomectomie chez des patientes infertiles [29].
Conception rates after myomectomy in infertile women [29].

Auteurs	Année	Méthodologie	Nombre de patientes	Critères d'inclusion	Type de chirurgie	Taux de grossesses (%)	Remarques
Fernandez et al. [30]	2001	Rétrospective	59	Infertilité primaire et secondaire	Hystérocopie	27	Étude non randomisée Pas de groupe témoin
Bernard et al. [31]	2000	Rétrospective	119	Patientes infertiles	Hystérocopie	35,5	Étude non randomisée Pas de groupe témoin
Dubuisson et al. [32]	2000	Rétrospective	91	Infertilité de plus d'une année Au moins 1 myome intra-mural et/ou sous-séreux	86 myomectomies coéloscopiques (94,5%) 5 myomectomies coéloscopiques + minilaparotomies	53	Étude non randomisée Pas de groupe témoin Pas de comparaison du type de chirurgie
Fauconnier et al. [26]	2000	Rétrospective	91	Infertilité inexplicée avec au moins la présence d'un myome de plus de 2 cm	NR	44 (à 2 ans)	Étude non randomisée Pas de groupe témoin Pas de comparaison du type de chirurgie
Verasteh et al. [20]	1999	Rétrospective contrôlée	78	Infertilité primaire et secondaire	Hystérocopie	Bénéfice de la résection de myomes sous-muqueux de plus de 2 cm	Seule étude contrôlée
Giatras [33]	1999	Rétrospective	41	Infertilité primaire et secondaire	Hystérocopie	61	Étude non randomisée Pas de groupe témoin
Bulletti et al. [18]	1999	Prospective	212	Infertilité inexplicée ≥ 2 fausses couches	106 myomectomies coéloscopiques 106 traitements conservateurs	42 versus 11	Étude non randomisée
Sudik et al. [4]	1996	Essai contrôlé non randomisé	67	Infertilité inexplicée avec au moins la présence d'un myome de plus de 1 cm	Myomectomie par laparotomie	61,5 (à 1 an)	Étude non randomisée Pas de comparaison du type de chirurgie
Narayan et Goswamy[34]	1994	Rétrospective	27	Infertilité primaire et secondaire	Hystérocopie	48	Étude non randomisée Pas de groupe témoin
Gatti et al. [35]	1989	Rétrospective	30	Infertilité primaire et secondaire	Myomectomie par laparotomie	43	Étude non randomisée Pas de groupe témoin Pas de comparaison du type de chirurgie

NR : non renseigné.

Tableau 3 Myomes intra-muraux et sous-séreux : résultats de la myomectomie d'après la méta-analyse de Pritts et al. [38]. *Effect of myomectomy on fertility: intramural fibroids according to the Pritts et al. meta-analysis [38].*

Paramètres de fertilité	Nombre études	Risque relatif	Intervalle de confiance à 95 (%)	p
Taux de grossesses	2	3,8	0,5–30,1	NS
Taux d'implantation	0	—	—	—
Taux de naissances vivantes	1	1,7	0,8–3,7	NS
Taux de pertes fœtales	1	0,8	0,3–1,9	NS
Taux d'accouchements prématurés	0	—	—	—

NS : non significatif.

Cassini et al. ont évalué l'influence du type de myome et du traitement chirurgical sur les paramètres de fertilité [36]. Le critère de jugement était le taux de grossesses. Cent quatre-vingt-une patientes ayant une infertilité d'un an d'origine indéterminée ont été incluses. Les patientes infertiles opérées d'un myome (sous-muqueux < 40 mm ou intra-mural > 40 mm) considéré comme l'unique facteur d'infertilité ont été comparées à un groupe témoin de patientes infertiles avec un myome non opéré. Le taux de grossesses dans le groupe myomectomie par rapport au groupe témoin était de 43% versus 27% en cas de myome sous-muqueux, de 57% versus 41% en cas de myome intra-mural, de 40% versus 15% en présence de myome sous-muqueux et intra-mural et de 36% versus 21% en présence de myome intra-mural et sous-séreux. Aucun de ces résultats n'est significatif.

Au total, bien que non-significatifs, ces résultats suggèrent le caractère potentiellement délétère du myome sur le taux de grossesse notamment pour les myomes sous-muqueux et intra-muraux. Le bénéfice de la chirurgie de ces myomes n'a pas été mis en évidence dans cet essai (NP1). *Essai contrôlé randomisé de Palomba et al. [37] en 2007.* Cet essai prospectif contrôlé randomisé portait sur 136 patientes. L'objectif était de comparer la myomectomie par voie coelioscopique exclusive (n=68) à la myomectomie par minilaparotomie (n=68) en termes de faisabilité et de morbidité. Les critères de jugement étaient le taux de grossesses, de naissances vivantes et de fausses couches. Dans le sous-groupe de femmes infertiles, le nombre de myomes opérés par patiente était de un (54%), deux (33%) ou trois (13%). La taille moyenne des myomes était de 6,5 cm (3–10) et le diamètre moyen du plus grand myome était de 8 cm (6–10). Le suivi postopératoire était de 21 mois. Seize grossesses (26%) ont été obtenues avec un délai moyen de cinq mois (3–8) dont trois avortements spontanés et 13 accouchements à terme (neuf par césarienne). Aucune différence n'était observée sur les critères de jugement entre les deux groupes d'intervention.

Au total, la fertilité spontanée est améliorée par la myomectomie interstitielle chez des femmes infertiles ayant des myomes de 7 à 8 cm en moyenne où chacune est son propre témoin; cependant les résultats observés dans ce sous-groupe n'étaient pas l'objectif principal de cet essai randomisé (NP4).

Méta-analyse de Pritts et al. 2009 [38]. Dans cette méta-analyse, l'évaluation de la chirurgie des myomes intra-muraux et sous-séreux a reposé sur deux essais contrôlés randomisés en conception spontanée dont les limites ont

été présentées antérieurement [18,36]. Les critères de jugement étaient le taux de grossesses, le taux d'implantation, le taux de naissances vivantes et le taux de pertes fœtales. Les résultats sont rapportés dans le **Tableau 3**.

Au total, le traitement chirurgical des myomes intra-muraux en conception spontanée n'a pas montré de bénéfice sur la fertilité en termes de taux de grossesses, de taux d'implantation, de taux de naissances vivantes et de taux de pertes fœtales (NP1).

Essai contrôlé randomisé de Shokeir et al. de 2010 [39]. Dans un essai prospectif contrôlé randomisé uni-centrique, Shokeir et al. ont évalué le bénéfice de la myomectomie par hystérocopie de myomes sous-muqueux diagnostiqués par une échographie hors AMP [39]. Deux cent seize patientes ayant une infertilité primaire inexplicée ont été incluses. Après ajustement statistique sur l'âge, les patientes ayant bénéficié d'une myomectomie par hystérocopie avaient un taux de grossesses de 63% versus 28% pour le groupe témoin. Les chances de grossesses étaient augmentées après myomectomie RR=2,1 (IC à 95% 1,5–2,9). La taille et le nombre de myomes n'avaient pas d'influence sur le taux de grossesses. Les paramètres d'infertilité étaient significativement améliorés après myomectomie des myomes sous-muqueux de type 0 et de type I (p<0,05).

Au total, chez une patiente infertile dont l'origine ne peut être attribuée après exploration qu'au myome, le traitement hystérocopique des myomes sous-muqueux de type 0 et de type I augmente le taux de grossesses en conception spontanée (NP1).

Conclusion et synthèse

En conception spontanée, chez une patiente infertile, la présence d'un myome sous-muqueux a un effet délétère sur le taux de grossesses spontanées (NP4). Le traitement hystérocopique des myomes sous-muqueux de type 0 et de type I augmente le taux de grossesses hors prise en charge en AMP (NP1). La présence d'un myome intra-mural a un effet délétère sur le taux de grossesses chez une patiente infertile en conception spontanée (NP2). Le traitement chirurgical par coelioscopie ou laparotomie d'un myome intra-mural n'a globalement pas d'influence sur la fertilité des femmes infertiles en conception spontanée (NP1). L'impact du nombre de myomes ne peut être défini car les travaux sont peu nombreux, de faible niveau de preuve, aux résultats discordants. Pour le myome sous-séreux, aucune étude ayant pour objectif d'évaluer l'effet de ces myomes sur la fertilité en conception spontanée n'est disponible. Les données sur le traitement chirurgical du myome

sous-séreux lorsqu'il est l'unique facteur d'infertilité, que ce soit par voie laparotomique ou coelioscopique, sont extrapolées des travaux évaluant ce traitement pour les myomes intra-muraux. Aucune conclusion ne peut donc être donnée. Cette revue de la littérature ne permet pas de répondre à la question de l'indication du traitement chirurgical des myomes lorsqu'ils sont associés à d'autres facteurs d'infertilité.

Seconde partie : en assistance médicale à la procréation

Les myomes ont-ils un effet délétère sur la fertilité des patientes suivies en assistance médicale à la procréation ?

Introduction

L'évaluation de la place de la myomectomie chez une patiente suivie en AMP impose au préalable d'analyser les effets de la présence d'un myome sur la fertilité elle-même [40]. Ce chapitre rapporte une synthèse des principaux essais cliniques et méta-analyses. Les travaux pertinents par leur méthodologie et leurs résultats ont été sélectionnés. Dans un premier temps, nous discuterons les données tous les myomes confondus, puis nous affinerons l'analyse en distinguant chaque localisation.

Toutes les localisations de myome confondues

Revue de la littérature réalisée par Poncet et al. [19]. Cinq publications évaluant les effets des myomes en cas de suivi par fécondation in vitro (FIV) conventionnelle ou associée à l'injection intracytoplasmique de spermatozoïdes (ICSI) ont été retenues :

- dans une série rétrospective de patientes infertiles suivies pour un protocole de FIV, Seoud et al. ont évalué les effets des myomes et de la myomectomie toutes les voies d'abord confondues sur les résultats de la FIV en comparant à une population de patientes infertiles sans myome [41] : onze patientes qui avaient au moins un myome (sous-séreux ou intra-mural sans déformation de la cavité endométriale) et non opérées, et 47 patientes qui présentaient au moins un myome (sous-séreux ou intra-mural sans déformation de la cavité endométriale) ayant bénéficié d'une myomectomie avant la FIV. Le taux de grossesses était identique. Au total, cette étude rétrospective suggère l'absence d'effet délétère des myomes sous-séreux et intra-muraux sur le taux de grossesses (NP4) et l'absence de bénéfice du traitement chirurgical de ces myomes en AMP (NP4) ;
- Fahri et al., sur la base d'une série rétrospective, ont également évalué l'effet des myomes utérins sur les résultats de la FIV [42]. Dix-huit patientes avec un myome déformant la cavité utérine et 28 patientes avec un myome ne déformant pas la cavité utérine ont été comparées à 50 patientes, sans myome ayant une infertilité d'origine tubaire. Le taux de grossesses était de 9% pour les 18 patientes dont la cavité utérine était déformée, de 29% pour les 28 patientes ayant un myome intra-mural ne déformant pas la cavité utérine et de 25% pour les
- 50 patientes ayant une infertilité d'origine tubaire. Au total, ce travail observationnel rétrospectif suggère un effet délétère des myomes intra-muraux avec un développement intra-cavitaire sur le taux de grossesses chez les patientes suivies en FIV (NP4) ;
- Eldar-Geva et al. ont étudié à l'aide d'une série rétrospective l'effet combiné des myomes sous-séreux et intra-muraux sans déformation de la cavité, et l'effet des myomes sous-muqueux [43]. Les patientes étaient suivies en FIV. Les taux de grossesses et d'implantation de 88 patientes infertiles (106 cycles) avec au moins un myome ont été comparés à ceux de 249 patientes sans myome (318 cycles) et sans antécédent de myomectomie. Les myomes sous-muqueux et intra-muraux entraînaient une diminution significative du taux de grossesses qui étaient respectivement de 10 et de 16% par rapport au groupe témoin (30%). Pour les localisations sous-séreuses, le taux de grossesses était de 34%. Au total, sur le taux de grossesses en AMP ces résultats rétrospectifs comparatifs suggèrent l'effet délétère des myomes sous-muqueux et intra-muraux et l'absence d'implication des myomes sous-séreux (NP4) ;
- Ramzy et al. dans une étude rétrospective ont comparé 39 patientes, qui présentaient un myome supérieur à 7 cm qui ne déformait pas la cavité utérine, à 367 patientes sans myome [44]. Toutes les patientes infertiles étaient incluses dans un protocole de FIV ou d'ICSI. Aucune différence sur le taux d'implantation et le taux de grossesses (39% versus 34%) entre les deux groupes n'était observée. Au total, ces résultats infirment les conclusions de la série précédente, notamment sur l'implication du myome intra-mural comme facteur délétère (NP3) ;
- Stovall et al. rapportaient les résultats d'une étude cas-témoins [1]. Quatre-vingt-onze patientes avec un myome intra-mural ou sous-séreux ont été comparées à 91 patientes sans myome. Une diminution significative de tous les paramètres de fertilité (taux de grossesses, taux d'implantation et taux de naissances vivantes) a été rapportée, illustrant un effet délétère de ce type de myome (NP3). Au total, la synthèse faite de cette revue d'études rétrospectives repose sur un faible niveau de preuve. Ces travaux évoquent l'effet délétère des myomes sous-muqueux sur les paramètres de fertilité (NP4). Concernant l'implication des myomes intra-muraux, les données sont contradictoires mais suggèrent une altération des paramètres pour les myomes intra-muraux déformant la cavité utérine (NP3). Ces études depuis ont été le support des nombreuses revues et méta-analyses que nous allons détailler.

Méta-analyse de Pritts et al. en 2001 [45]. Les conséquences des myomes toutes localisations confondues sur les paramètres de fertilité ont été évaluées dans cette méta-analyse. Les études analysées concernaient des patientes infertiles suivies en AMP sauf dans deux publications [18,31]. Trois travaux sur 11 étaient prospectifs et tous présentaient un groupe témoin (Tableau 4). Les risques relatifs de grossesses, d'implantation, et d'accouchement à terme chez les femmes infertiles avec myomes comparées aux femmes infertiles sans myomes étaient de 1 (IC à 95% : 0,9–1,2), 0,7 (IC à 95% : 0,6–0,9), 0,8 (IC à 95% : 0,7–1), respectivement.

Tableau 4 Études incluses dans la méta-analyse de Pritts et al. de 2001 [45].
Studies included in Pritts et al. meta-analysis of 2001 [45].

Auteurs	Méthodologie et protocole AMP	Groupe témoin	Localisation (n)	Type de chirurgie
Stovall et al. [1]	Prospective/FIV	Patientes du même âge	IM (86)-SS (5)	Non
Eldar-Geva et al. [43]	Rétrospective/FIV	Patientes du même âge	SM (10)-IM (55)-SS (41)	Non
Farhi et al. [42]	Rétrospective/FIV	Pathologie tubaire	IM + SS = (28); SM (18)	Non
Narayan et Goswamy [34]	Prospective/spontané	Patientes infertiles	SM (28)	Hystérocopie
Varasteh et al. [20]	Rétrospective/spontané	Patientes infertiles	SM (36)	Hystérocopie
Surrey et al. [46]	Rétrospective/FIV	Patientes du même âge	IM (73)	Non
Seoud et al. [41]	Rétrospective/FIV	Patientes avec myomes et infertiles	47 myomectomies SS (10)	Myomectomie abdominale
Ramzy et al. [44]	Rétrospective/FIV	Patientes du même âge	SS (38) IM (32)	Non
Bulleti et al. [18]	Prospective/spontané	Patientes avec myomes et infertiles	NR	Myomectomie coelioscopique
Bernard et al. [31]	Rétrospective/spontané	Patientes infertiles	IM (16)	—
Dietterich et al. [47]	Rétrospective/FIV	Patientes infertiles	IM-SS (9)	Non

FIV : fécondation in vitro ; IM : intra-mural ; SM : sous-muqueux ; SS : sous-séreux ; NR : non renseigné.

Au total, dans cette méta-analyse le taux d'implantation était significativement diminué en présence d'un myome utérin (NP2).

Méta-analyse de Somigliana de 2006 [48]. Dans cette méta-analyse, 16 études évaluant l'influence des myomes utérins sur les résultats de la FIV ont été sélectionnées. Ces études hétérogènes sont présentées dans le **Tableau 5**. Les critères de jugement retenus étaient le taux de grossesses et le taux d'accouchements. Lorsque que l'on compare les patientes avec myomes sans distinction de localisation aux patientes sans myomes, les odds ratio associés aux taux de grossesses et d'accouchements étaient respectivement de 0,8 (IC à 95 % 0,7–1,0) et 0,8 (IC à 95 % 0,6–0,9).

Au total, cette méta-analyse suggère un effet délétère des myomes sur le taux de grossesses et le taux d'accouchements lorsque toutes les localisations sont considérées (NP2).

Méta-analyse de Pritts et al. de 2009 [38]. L'objectif de cette méta-analyse était d'évaluer les conséquences des myomes sur la fertilité. Le **Tableau 6** résume les caractéristiques méthodologiques des 23 travaux inclus dans cette analyse : 19 concernaient des patientes infertiles suivies en AMP et quatre des patientes infertiles en procréation spontanée [18,31,36,55]. Les critères de jugement étaient les taux de grossesses, de naissances vivantes, de conception, d'accouchements prématurés et de fausses couches. Les résultats de l'impact des myomes sur les paramètres de fertilité chez des patientes infertiles suivies en AMP sont rapportés dans le **Tableau 7**.

Au total, cette étude suggère l'implication des myomes comme facteur indépendant d'altération de la fertilité (NP1). Les myomes ont un effet délétère sur les taux de grossesses, d'implantation, de naissances vivantes et de pertes fœtales (NP1). Seul le taux d'accouchement prématuré n'est pas significativement altéré par la présence des myomes.

Les myomes sous-muqueux

Méta-analyse de Pritts et al. de 2001 [45]. Cette méta-analyse est constituée de deux études comparatives non randomisées incluant une trentaine de patientes [20,34]. Dans le cadre d'un protocole de FIV, la présence de myomes sous-muqueux était associée à une diminution significative du taux de grossesse et d'implantation avec des risques relatifs de 0,3 (IC à 95 % 0,1–0,7) et 0,3 (IC à 95 % 0,1–0,7) respectivement.

Au total, cette méta-analyse est en faveur de l'effet délétère des myomes sous-muqueux sur les paramètres de fertilité (NP3).

Méta-analyse de Somigliana en 2006 [48]. Cette méta-analyse est constituée de deux études comparatives rétrospectives [42,43]. Les odds ratio associés au taux de grossesses et au taux d'accouchement étaient de 0,3 (IC à 95 % 0,1–0,7) et 0,3 (IC à 95 % 0,1–0,8).

Au total, cette méta-analyse est en faveur de l'effet délétère des myomes sous-muqueux sur les paramètres de fertilité (NP3).

Méta-analyse de Klasty et al. de 2008 [62]. Ce travail de Klasty et al. se proposait d'évaluer l'effet des myomes sous-muqueux. Cette méta-analyse est constituée des deux études rétrospectives comparatives réalisées dans le cadre de l'AMP et d'une étude en procréation spontanée [36]. Les odds ratio associés aux taux d'implantation, de grossesses et de fausses couches étaient de 0,4 (IC à 95 % 0,2–0,6), 0,4 (IC à 95 % 0,3–0,7), et 3,9 (IC à 95 % 1,1–13,2), respectivement.

Au total, malgré l'hétérogénéité de ces trois études, l'effet délétère des myomes sous-muqueux est confirmé (NP3).

Méta-analyse de Pritts et al. de 2009 [38]. L'effet d'un myome sous-muqueux chez une patiente suivie en AMP en comparaison à une patiente infertile sans myome a été évalué. Cette étude confirme l'effet délétère des myomes sous-muqueux sur les taux de grossesses, d'implantation, de

Tableau 5 Études incluses dans la méta-analyse Somigliana et al. [48].
Studies included in Somigliana et al. meta-analysis [48].

Étude	Méthodologie	Nombre de patientes	Nombre de patientes contrôle	Diamètre du myome (cm)	Nombre de myomes	Localisation
Seoud et al. [41]	Rétrospective	24	124	3,0 ± 1,5	NR	SS-IM
Farhi et al. [42]	Rétrospective	172	127	NR	NR	SM-IM-SS
Eldar-Geva et al. [43]	Rétrospective	106	318	2,6 ± 0,7	1,7 ± 0,4	SM-IM-SS
Stovall et al. [1]	Rétrospective	91	91	NR	NR	IM-SS
Ramzy et al. [44]	Rétrospective	39	367	3,5 ± 0,9	1,1 ± 0,5	IM-SS
Dietterich et al. [47]	Prospective	9	11	NR	2,8 ± 1,4	IM-SS
Hart et al. [49]	Prospective	112	322	2,3 ± 1,1	1,8 ± 0,8	IM
Jun et al. [50]	Rétrospective	114	406	Médian 1,5	NR	SM-IM-SS
Surrey et al. [46]	Rétrospective	73	327	NR	NR	IM
Check et al. [51]	Prospective	61	61	1,5 ± 0,7	2,1 ± 1,4	IM
Ng et Ho [52]	Prospective	77	312	Médian 2,1	NR	IM-SS
Yarali et Bukulmez [53]	Rétrospective	77	271	Entre 0,5–10,0	Entre 1–8	IM-SS
Oliveira et al. [54]	Rétrospective	245	245	1,9 ± 1,3	2,0 ± 0,4	IM-SS
Wang et al. [55]	Prospective	49	73	30 mm	NR	IM-SS
Ng et al. [56]	Prospective	48	47	Médian 2,4	NR	IM-SS
Gianaroli et al. [57]	Rétrospective	129	129	1,8 ± 1,4	2,5 ± 2,8	IM

NR : non renseigné ; SM : sous-muqueux ; SS : sous-séreux ; IM : intra-mural.

naissances vivantes et de pertes fœtales. Les résultats sont rapportés dans le [Tableau 7](#).

Au total, dans le cadre de la prise en charge d'une patiente en AMP, les données de la littérature sont univoques, et en faveur d'un effet délétère des myomes sous-muqueux sur les paramètres de fertilité avec une diminution des taux de grossesses, d'implantation et de naissances vivantes et d'une augmentation des taux de pertes fœtales (NP1).

Les myomes intra-muraux

Méta-analyse de Pritts et al. de 2001 [45]. Les caractéristiques méthodologiques de ces études ainsi que la description des myomes et du type de prise en charge en AMP sont rappelées dans le [Tableau 4](#). Dans cette méta-analyse, les patientes présentant un myome intra-mural et suivies en FIV comparées aux patientes infertiles sans myome avaient des taux de grossesses, d'implantation et d'accouchements significativement non différents : 0,9 (IC à 95 % 0,7–1,2), 0,8 (IC à 95 % 0,6–1,1), 1,0 (IC à 95 % 0,7–1,3), respectivement. *Essai clinique Oliveira et al. de 2004 [54].* Oliveira et al. ont évalué les effets des myomes intra-muraux et/ou sous-séreux ne déformant pas la cavité utérine sur les résultats des techniques d'AMP. Dans cette étude cas-témoins, 245 patientes ayant un myome intra-mural et/ou sous-séreux ont été comparées à 245 patientes infertiles sans myome. Les patientes ayant un myome inférieur à 4 cm avaient des taux de grossesses, d'implantation, de fausses couches et de naissances vivantes identiques à ceux du groupe témoin. Les patientes présentant un myome supérieur à 4 cm avaient un taux de grossesses significativement inférieur à celui d'une patiente avec un myome intra-mural inférieur ou égal à 4 cm.

Au total, ces résultats suggèrent un effet seuil à 4 cm des myomes intra-muraux en termes d'altération des résultats de l'AMP (NP3).

Méta-analyse de Somigliana en 2006 [48]. Somigliana et al. [48] rapportent sur la base d'une analyse de sept études que le myome intra-mural est significativement associé à une altération du taux de grossesses, OR = 0,8 (IC à 95 % : 0,6–0,9) et du taux d'accouchements, 0,7 (IC à 95 % : 0,5–0,8) (NP2).

Méta-analyse de Klasty et al. en 2008 [62]. Cette méta-analyse était constituée de 19 études contrôlées. Toutes les patientes infertiles avec des myomes intra-muraux étaient suivies dans un programme d'AMP. Ces auteurs rapportent un taux de grossesses et d'implantation par rapport à une population contrôle infertile sans myome de 37 % versus 41 % ; OR = 0,8 (IC à 95 % : 0,7–0,9) et 18 % versus 22 % ; OR = 0,8 (IC à 95 % : 0,7–0,9), respectivement. Sur le taux de pertes fœtales, les myomes intra-muraux ont également un effet délétère, 15 % versus 8 %.

Au total, la présence d'un myome intra-mural a un effet délétère sur les taux de grossesses, d'implantation et de pertes fœtales (NP2).

Méta-analyse de Pritts et al. en 2009 [38]. Les résultats de cette méta-analyse sont rapportés dans le [Tableau 7](#) et sont concordants avec les précédents résultats.

Au total, la présence d'un myome intra-mural chez une patiente suivie en AMP a un effet délétère sur les paramètres de fertilité (NP1).

Méta-analyse de Sunkara et al. 2010 [63]. Les effets des myomes intra-muraux sans développement intra-cavitaire sont évalués sur les paramètres de fertilité pour des patientes suivies en AMP [63]. Après une revue de la littérature exhaustive, 19 études ont été retenues et analysées ([Tableau 8](#)). Le critère de jugement principal de cette méta-analyse était le taux de naissances vivantes. Les

Tableau 6 Études incluses dans la méta-analyse de Pritts de 2009 [38].
Studies included in Pritts et al. meta-analysis [38].

Étude	Méthodologie	Groupe témoin	Type de protocole d'AMP	Localisation (nombre de patientes)
Stovall et al. [1]	Prospective	Patientes infertiles sans myome	FIV	SS (5), IM (86)
Eldar-Geva et al. [43]	Rétrospective	Patientes infertiles sans myome	FIV/ICSI	SS (41), IM (55), SM (10)
Farhi et al. [42]	Rétrospective	Patiante infertile d'origine tubaire sans myome	FIV	SS/IM (28), SM (18)
Narayan et Goswamy [34]	Prospective	Patientes infertiles sans myome	FIV	SM (28)
Varasteh et al. [20]	Rétrospective	Patientes infertiles sans myome	Tout traitement	SM (36)
Surrey et al. [46]	Rétrospective	Patientes infertiles sans myome	FIV/ICSI	IM (73)
Seoud et al. [41]	Rétrospective	Patientes infertiles sans myome	FIV	SS (10), IM (14)
		Patientes infertiles avec myome		
Ramzy et al. [44]	Rétrospective	Patientes infertiles sans myome	FIV/ICSI	SS (32), IM (12)
Bulletti et al. [18]	Rétrospective	Patientes infertiles sans myome	Procréation spontanée	SS/IM/SM (106)
		Patientes infertiles avec myome		
Bernard et al. [31]	Rétrospective	Patientes infertiles sans myome	Procréation spontanée	IM (16)
Dietterich et al. [47]	Rétrospective	Patientes donneuses d'embryons sans myome	—	IM/SS (9)
Wang et al. [55]	Prospective	Patientes infertiles sans myome	Procréation spontanée	SS (13), IM (13), SM (8)
Wang et Check [58]	Prospective	Patientes donneuses embryon sans myome	—	SS/IM (49)
Check et al. [51]	Prospective	Patientes infertiles sans myome	FIV/ICSI	SS/IM (61)
Ng et al. [56]	Prospective	Patientes infertiles sans myome	FIV/ICSI	SS/IM (77)
Hart [49]	Prospective	Patientes infertiles sans myome	FIV/ICSI	IM (112)
Oliveira [54]	Rétrospective	Patientes infertiles sans myome	ICSI	SS (82), IM (130)
				SS/IM (33)
Yarali et Bukulmez [53]	Rétrospective	Patientes infertiles sans myome	ICSI	SS (35)/IM (73)
Bulletti et al. [59]	Prospective	Patientes avec myome	FIV/ICSI	SS/IM (84)
Gianaroli et al. [57]	Rétrospective	Patientes infertiles sans myome	FIV/ICSI	IM/SM (75)
Surrey et al. [60]	Rétrospective	Patientes infertiles sans myome	FIV/ICSI	IM/SS (55), SM (46)
		Patientes donneuses embryon sans myome		
Klatsky et al. [61]	Rétrospective	Patientes infertiles sans myome	—	IM/SS (94)
Casini et al. [36]	Essai contrôlé randomisé	Patientes avec myome	Procréation spontanée	SM (94), IM (76)

NR : non renseigné ; SM : sous-muqueux ; SS : sous-séreux ; IM : intra-mural ; FIV : fécondation in vitro ; ICSI : intracytoplasmic sperm injection.

patientes avec des myomes intra-muraux sans distorsion de la cavité utérine ont été comparées à des patientes sans myome. Le taux de réduction de naissances vivantes était de 21% avec des résultats statistiquement significatifs : RR=0,8 (IC à 95% (0,7–0,9) ; $p=0,0001$). Dans les huit études où l'âge des patientes était inférieur à 37 ans et les quatre études où les patientes avaient leur premier cycle de FIV, le taux de naissances vivantes était respectivement réduit de 25% RR=0,7 (IC à 95% (0,6–0,9) ; $p=0,001$) et 23% RR=0,8 (IC à 95% (0,7–1,0) ; $p=0,05$). L'analyse des deux seules études prospectives montrait une réduction du taux de naissances vivantes de 40% RR=0,6 (IC à 95% (0,4–0,9) ; $p=0,007$). Les critères de jugement secondaires étaient les taux de grossesses et d'implantation. Après analyse de 18 études, la réduction du taux de grossesses des

patientes infertiles avec myomes intra-muraux sans distorsion de la cavité utérine comparées aux patientes infertiles sans myome était de 15% RR=0,9 (IC à 95% (0,8–0,9) ; $p=0,002$). L'analyse des 13 études pour lesquelles l'âge des patientes était inférieur à 37 ans montrait une réduction de 18% RR=0,8 (IC à 95% (0,7–0,9) ; $p=0,0005$). L'analyse des six études pour lesquelles les patientes avaient leur premier cycle de FIV retrouvait une réduction du taux de grossesses de 16% RR=0,8 (IC à 95% (0,7–1,0) ; $p=0,009$). L'analyse des quatre études prospectives montrait une réduction du taux de grossesses de 11% RR=0,9 (IC à 95% (0,7–1,2) ; $p=0,41$). Pour le taux d'implantation après analyse de l'ensemble des études, la réduction du taux d'implantation est de 13% RR=0,9 (IC à 95% (0,7–1,0) ; $p=0,11$). L'analyse des six études pour lesquelles l'âge des

Tableau 7 Effet des myomes sur la fertilité selon la localisation [38].
Effect of fibroids on fertility according to the location [38].

Critères	Tous les myomes			Myomes sous-muqueux			Myomes intra-muraux		
	Nombre d'études	Risque relatif (IC à 95 %)	p	Nombre d'études	Risque relatif (IC à 95 %)	p	Nombre d'études	Risque relatif (IC à 95 %)	p
Taux de grossesses	18	0,8 (0,7–0,9)	0,029	4	0,4 (0,2–0,7)	0,005	12	0,8 (0,7–0,9)	0,006
Taux d'implantation	14	0,8 (0,7–0,9)	0,002	2	0,3 (0,1–0,6)	0,003	7	0,7 (0,6–0,8)	<0,001
Taux de naissances vivantes	17	0,7 (0,5–0,8)	<0,001	2	0,3 (0,1–0,8)	<0,001	8	0,7 (0,6–0,8)	<0,001
Taux de pertes fœtales	18	1,7 (1,4–2,0)	<0,001	2	1,7 (1,4–2,0)	<0,022	8	1,7 (1,2–0,8)	0,002
Taux d'accouchements prématurés	3	1,4 (0,6–3,0)	NS	0	–	–	1	6,0 (0,3–116,6)	NS

NS : non significatif ; IC : intervalle de confiance.

patientes était inférieur à 37 ans montrait une réduction de 28 % RR=0,7 (IC à 95 % (0,6–0,9) ; $p=0,0006$). L'analyse des deux études pour lesquelles les patientes bénéficiaient de leur premier cycle de FIV retrouvait une réduction du taux de grossesses de 16 % RR=0,8 (IC 95 % 0,5–1,3) ; $p=0,42$).

Au total, les myomes intra-muraux ont un effet délétère en AMP qu'ils soient avec ou sans développement intra-cavitaire. Les taux de grossesses, d'implantation et de naissances vivantes sont significativement diminués (NP1).

Les myomes sous-séreux

À notre connaissance, aucune étude dans la littérature ne traite exclusivement des conséquences des myomes sous-séreux sur la fertilité pour des patientes suivies en AMP. L'ensemble des résultats disponibles est extrapolé à partir des travaux où ces myomes sont associés aux myomes intra-muraux.

Méta-analyse de Pritts et al. en 2001 [45]. Les auteurs ne retrouvaient pas d'effet délétère pour les patientes présentant uniquement des myomes sous-séreux. Les risques relatifs de grossesses et d'accouchements étaient respectivement de 1,1 (IC à 95 % 0,1–1,7), 1,1 (IC à 95 % 0,6–1,9). *Méta-analyse de Somigliana en 2006 [48].* Sur la base de l'analyse des données de trois études, l'odds ratio associé au taux de grossesses et au taux d'accouchements était de 1,2 (IC à 95 % 0,8–1,7) et 1 (IC à 95 % 0,7–1,5) respectivement.

Au total, aucune de ces deux analyses ne montre d'effet délétère des myomes sous-séreux sur les paramètres de fertilité des femmes suivies en AMP (NP4).

Conclusion et synthèse

Dans le cadre de la prise en charge d'une patiente infertile en AMP, les myomes toutes localisations confondues ont un effet délétère sur les paramètres de fertilité avec une diminution des taux de grossesses, d'implantation, de naissances vivantes et une augmentation du taux de pertes fœtales (NP1). Les myomes sous-muqueux ont un effet délétère sur les paramètres de fertilité avec une diminution des taux de grossesses, d'implantation, de naissances vivantes et une augmentation du taux de pertes fœtales (NP1). Les myomes intra-muraux avec et sans développement intra-cavitaire ont un effet délétère sur les paramètres de fertilité avec une diminution des taux de grossesses, d'implantation et de naissances vivantes (NP1). Les résultats de l'AMP sont moins bons lorsque la taille du myome est supérieure à 4 cm (NP3). Les myomes sous-séreux n'ont pas d'effet délétère sur les paramètres de fertilité (NP4).

Place de la myomectomie chez une patiente suivie en assistance médicale à la procréation

Introduction

La prise en charge chirurgicale d'un myome chez une patiente infertile peut reposer sur la chirurgie par voie laparotomique, coelioscopique et hystéroscopique. L'objectif est la restauration de la morphologie utérine. Cependant, le risque de complication dans ce contexte doit être bien évalué en vue d'une prévention, notamment des adhérences pelviennes, des synéchies utérines et des infections péritonéales. Nous développerons dans ce chapitre une analyse de la littérature afin d'évaluer le bénéfice sur les paramètres de

Tableau 8 Études incluses dans la méta-analyse de Sunkara et al. [63].
Studies included in Sunkara et al. meta-analysis [63].

Auteurs	Année	Nombres de patientes	Critères d'inclusion	Critères d'exclusion	Type d'étude
Yarali et Bukulmez [53]	2002	397	Première ICSI Myome sans distorsion de la cavité utérine	Myome > 10 cm Antécédent de myomectomie	Rétrospective Groupe d'étude $n = 73$ Groupe témoin $n = 324$ Ajustement sur l'âge et le BMI
Khalaf et al. [64]	2006	434	Première FIV Myome intra-mural sans distorsion de la cavité utérine Contrôle sans myome	Myome > 5 cm Antécédent de myomectomie Myome avec distorsion de la cavité utérine	Étude contrôlée prospective Groupe d'étude $n = 112$ Groupe témoin $n = 322$
Rinehart [65]	1999	48	Première FIV Myome intra-mural sans distorsion de la cavité utérine	Présence de myome intra-cavitaire	Cas témoin, rétrospective Groupe d'étude $n = 24$ Groupe témoin $n = 24$ Ajustement sur l'âge et le type de protocole de stimulation
Dietterich et al. [47]	2000	20	Première FIV Myome intra-mural sans distorsion de la cavité utérine Contrôle sans myome	Antécédent de myomectomie Myome avec distorsion de la cavité utérine	Rétrospective contrôlée Groupe d'étude $n = 9$ Groupe témoin $n = 11$
Oliveira et al. [54]	2004	408	Première FIV Myome intra-mural sans distorsion de la cavité utérine	Grossesse antérieure Myome de > 7 cm Antécédent de myomectomie Myome avec distorsion de la cavité utérine	Rétrospective contrôlée Groupe d'étude $n = 163$ Groupe témoin $n = 248$ Ajustement sur l'âge et le nombre d'ovocytes ponctionnés
Wang et Check [58]	2004	122	Première FIV Myome intra-mural ou sous-séreux Myome sans distorsion de la cavité utérine	Malformation cavité utérine Myome sous-muqueux	Comparative rétrospective Groupe d'étude $n = 49$ Groupe témoin $n = 73$
Manzo et al. [66]	2006	431	Cycle de FIV Myome intra-mural ou sous-séreux sans distorsion de la cavité utérine	Myome avec distorsion de la cavité utérine	Rétrospective Groupe d'étude $n = 65$ Groupe témoin $n = 366$
Klatsky et al. [61]	2007	344	Premier cycle de FIV Myome intra-mural ou sous-séreux sans distorsion de la cavité utérine	Anomalie utérine	Groupe d'étude $n = 94$ Groupe témoin $n = 275$ Ajustement sur l'âge, le BMI, l'épaisseur de l'endomètre, le nombre d'embryons transférés
Vimercati et al. [67]	2007	236	Cycle de FIV et ICSI Myome intra-mural sans distorsion de la cavité utérine	Antécédent de myomectomie	Groupe d'étude $n = 31$ Groupe témoin $n = 205$

Horcajadas et al. [68]	2008	942	Premier cycle de FIV Myome intra-mural sans distorsion de la cavité utérine	Oligozoospermie Adénomyose Endométriose Antécédent de myomectomie	Groupe d'étude $n = 807$ Groupe témoin $n = 135$
Bozdag et al. [69]	2010	505	Cycle ICSI Un seul myome intra-mural sans distorsion de la cavité utérine	> 1 myome intra-mural	Groupe d'étude $n = 61$ Groupe témoin $n = 444$ Ajustement statistique sur l'âge
Jun et al. [50]	2001	547	Premier cycle de FIV Un seul myome intra-mural ou sous-séreux sans distorsion de la cavité utérine	Don ovocyte Transfert embryons congelés Antécédent de myomectomie	Groupe d'étude $n = 141$ Groupe témoin $n = 406$
Stovall et al. [1]	1998	182	Premier cycle de FIV Myome intra-mural ou sous-séreux sans distorsion de la cavité utérine	Transfert embryons congelés Don ovocyte	Groupe d'étude $n = 91$ Groupe témoin $n = 91$ Ajustement sur l'âge, le nombre d'embryons transférés, le stade embryonnaire
Eldar-Geva et al. [43]	1998	378	Cycle de FIV Myome intra-mural sans distorsion de la cavité utérine	Malformation utérine Antécédent de myomectomie	Comparative et rétrospective Groupe d'étude $n = 55$ Groupe témoin $n = 318$ Ajustement sur l'âge
Surrey et al. [46]	2001	400	Première FIV Myome intra-mural sans distorsion de la cavité utérine	Antécédent de myomectomie Myome sous-muqueux ou sous-séreux	Cas/contrôle Groupe d'étude $n = 73$ Groupe témoin $n = 327$
Aboulghar et al. [70]	2004	133	Première FIV Myome intra-mural sans distorsion de la cavité utérine de plus de 5 cm	Myome intra-mural < 5 cm Myome sous-muqueux	Prospective et contrôlée Groupe d'étude $n = 33$ Groupe témoin $n = 100$
Nejad et al. [71]	2007	278	< 38 ans Premier cycle de FIV ou ICSI Myome intra-mural sans distorsion de la cavité	Patientes ayant déjà eu des cycles de FIV, ICSI, don d'ovocyte Myome > 6 cm Antécédent de myomectomie	Prospective Groupe d'étude $n = 94$ myomes Groupe témoin $n = 184$
Ng et al. [56]	2005	100	FIV Myome intra-mural sans distorsion de la cavité	Antécédent de myomectomie Myome avec distorsion de la cavité utérine Patiente avec taux d'œstradiol > 20 000 pmol/l le jour de la ponction d'ovocyte	Prospective de cohorte Groupe d'étude $n = 50$ Groupe témoin $n = 50$
Check et al. [51]	2002	182	Première FIV Myome sans distorsion de la cavité utérine	Myome intra-mural > 5 cm Myome sous-muqueux Antécédent de myomectomie Malformation utérine	Groupe d'étude $n = 61$ Groupe témoin $n = 121$

de publications disponibles. Enfin, en AMP il n'est pas décrit d'effet seuil de taille à partir duquel la myomectomie peut améliorer les paramètres de la fertilité.

Au total, dans le cadre de la prise en charge d'une patiente infertile suivie en AMP ayant un myome intra-mural, la myomectomie n'est pas associée à une amélioration significative des paramètres de fertilité (NP3).

Synthèse

Dans le cadre de la prise en charge d'une patiente infertile en AMP, le traitement chirurgical par hystérocopie d'un myome sous-muqueux améliore le taux de grossesses (NP2). Le traitement chirurgical d'un myome intra-mural chez une patiente infertile suivie en AMP n'améliore pas les paramètres de fertilité (NP2). L'impact du traitement chirurgical d'un myome sous-séreux chez une patiente infertile suivie en AMP n'a pas été évalué.

Conclusion

Les myomes ont un effet délétère sur la fertilité des patientes en conception spontanée. Le traitement chirurgical des myomes sous-muqueux et probablement des myomes intra-muraux de plus de 7 cm améliore les paramètres de fertilité. En AMP, l'effet délétère des myomes est retrouvé mais seule la résection hystérocopique des myomes sous-muqueux a montré une augmentation du taux de grossesses.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Stovall DW, Parrish SB, Van Voorhis BJ, Hahn SJ, Sparks AE, Syrop CH. Uterine leiomyomas reduce the efficacy of assisted reproduction cycles: results of a matched follow-up study. *Hum Reprod* 1998;13:192–7.
- [2] Buttram Jr VC, Reiter RC. Uterine leiomyomata: etiology, symptomatology, and management. *Fertil Steril* 1981;36:433–45.
- [3] Vercellini P, Maddalena S, De Giorgio O, Pesole A, Ferrari L, Crosignani PG. Determinants of reproductive outcome after abdominal myomectomy for infertility. *Fertil Steril* 1999;72:109–14.
- [4] Sudik R, Hüsck K, Steller J, Daume E. Fertility and pregnancy outcome after myomectomy in sterility patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996;65:209–14.
- [5] Hasson HM, Rotman C, Rana N, Sistos F, Dmowski WP. Laparoscopic myomectomy. *Obstet Gynecol* 1992;80:884–8.
- [6] Dubuisson JB, Chapron C, Chavet X, Gregorakis SS. Fertility after laparoscopic myomectomy of large intra-mural myomas: preliminary results. *Hum Reprod* 1996;11:518–22.
- [7] Nezhat C, Nezhat F, Bess O, Nezhat CH, Mashiach R. Laparoscopically assisted myomectomy: a report of a new technique in 57 cases. *Int J Fertil* 1994;39:39–44.
- [8] Rosenfeld DL. Abdominal myomectomy for otherwise unexplained infertility. *Fertil Steril* 1986;46:328–30.
- [9] Verkauf BS. Myomectomy for fertility enhancement and preservation. *Fertil Steril* 1992;58:1–15.
- [10] Tulandi T, Murray C, Guralnick M. Adhesion formation and reproductive outcome after myomectomy and second-look laparoscopy. *Obstet Gynecol* 1993;82:213–5.
- [11] Garcia CR, Tureck RW. Submucosal leiomyomas and infertility. *Fertil Steril* 1984;42:16–9.
- [12] Reyniak JV, Corenthal L. Microsurgical laser technique for abdominal myomectomy. *Microsurgery* 1987;8:92–8.
- [13] Gehlbach DL, Sousa RC, Carpenter SE, Rock JA. Abdominal myomectomy in the treatment of infertility. *Int J Gynecol Obstet* 1993;40:45–50.
- [14] Liu CH, Lin YS, Lin CC, Tzeng CC, Chou CY. Medical treatment of uterine myoma with long-acting gonadotropin-releasing hormone agonist prior to myomectomy. *J Formos Med Assoc* 1993;92:536–9.
- [15] Vollenhoven BJ, McCloud P, Shekleton P, McDonald J, Healy DL. An open study of luteinizing hormone releasing hormone agonists in infertile women with uterine fibroids. *Gynecol Endocrinol* 1993;7:57–61.
- [16] Abramovici H, Dirnfeld M, Auslander R, Bornstein J, Blumenfeld Z, Sorokin Y. Pregnancies following treatment by GnRH-a (Decapeptyl) and myomectomy in infertile women with uterine leiomyomata. *Int J Fertil* 1994;39:150–5.
- [17] Acien P, Quereda F. Abdominal myomectomy: results of a simple operative technique. *Fertil Steril* 1996;65:41–51.
- [18] Bulletti C, De Ziegler D, Polli V, Flamigni C. The role of leiomyomas infertility. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1999;6:441–5.
- [19] Poncelet C, Benifla JL, Batallan A, Darai E, Madelenat P. Myoma and infertility: analysis of the literature. *Gynecol Obstet Fertil* 2001;29:413–21.
- [20] Varasteh NN, Neuwirth RS, Levin B, Keltz MD. Pregnancy rates after hysteroscopic polypectomy and myomectomy in infertile women. *Obstet Gynecol* 1999;94:168–71.
- [21] Seracchioli R, Rossi S, Govoni F, Rossi E, Venturoli S, Bulletti C, et al. Fertility and obstetric outcome after laparoscopic myomectomy of large myomata: a randomized comparison with abdominal myomectomy. *Hum Reprod* 2000;15:2663–8.
- [22] Ribeiro SC, Reich H, Rosenberg J, Guglielminetti E, Vidali A. Laparoscopic myomectomy and pregnancy outcome in infertile patients. *Fertil Steril* 1999;71:571–4.
- [23] Dubuisson J, Fauconnier A, Chapron C, Kreiker G, Norgaard C. Second-look after laparoscopic myomectomy. *Hum Reprod* 1998;13:2102–6.
- [24] Donnez J, Jadoul P. What are the implications of myomas on fertility? A need for a debate? *Hum Reprod* 2002;17:1424–30.
- [25] Dessolle L, Soriano D, Poncelet C, Benifla JL, Madelenat P, Darai E. Determinants of pregnancy rate and obstetric outcome after laparoscopic myomectomy for infertility. *Fertil Steril* 2001;76:370–4.
- [26] Fauconnier A, Dubuisson J, Ancel P, Chapron C. Prognostic factors of reproductive outcome after myomectomy in infertile patients. *Hum Reprod* 2000;15:1751–7.
- [27] Rossetti A, Sizzi O, Soranna L, Cucinelli F, Mancuso S, Lanzone A. Long-term results of laparoscopic myomectomy: recurrence rate in comparison with abdominal myomectomy. *Hum Reprod* 2001;16:770–4.
- [28] Campo S, Campo V, Gambadauro P. Reproductive outcome before and after laparoscopic or abdominal myomectomy for subserous or intramural myomas. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;110:215–9.
- [29] Griffiths A, D'Angelo A, Amso N. Surgical treatment of fibroids for subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;19:3CD003857.
- [30] Fernandez H, Sefrioui O, Virelizier C, Gervaise A, Gomel V, Frydman R. Hysteroscopic resection of submucosal myomas in patients with infertility. *Hum Reprod* 2001;16:1489–92.

- [31] Bernard G, Darai E, Poncelet C, Benifla JL, Madelenat P. Fertility after hysteroscopic myomectomy: effect of intra-mural myomas associated. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000;88:85–90.
- [32] Dubuisson JB, Fauconnier A, Chapron C, Kreiker G, Norgaard C. Reproductive outcome after laparoscopic myomectomy in infertile women. *J Reprod Med* 2000;45:23–30.
- [33] Giatras K, Berkeley AS, Noyes N, Licciardi F, Lolis D, Grifo JA. Fertility after hysteroscopic resection of submucous myomas. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1999;6:155–8.
- [34] Narayan R, Goswamy K. Treatment of submucous fibroids, and the outcome of assisted conception. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1994;1:307–11.
- [35] Gatti D, Falsetti L, Viani A, Gastaldi A. Uterine fibromyoma and sterility: role of myomectomy. *Acta Europaea Fertilitatis* 1989;20:11–3.
- [36] Casini ML, Rossi F, Agostini R, Unfer V. Effect of the position of fibroids on fertility. *Gynecol Endocrinol* 2006;22:106–9.
- [37] Palomba S, Zupi E, Russo T, Falbo A, Marconi D, Tolino A, et al. A multicenter randomized, controlled study comparing laparoscopic versus minilaparotomic myomectomy: short-term outcomes. *Fertil Steril* 2007;88:933–41.
- [38] Pritts EA, Parker WH, Olive DL. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. *Fertil Steril* 2009;91:1215–23.
- [39] Shokeir T, El-Shafei M, Yousef H, Allam AF, Sadek E. Submucous myomas and their implications in the pregnancy rates of patients with otherwise unexplained primary infertility undergoing hysteroscopic myomectomy: a randomized matched control study. *Fertil Steril* 2010;94:724–9.
- [40] Khaund A, Lumsden MA. Impact of fibroids on reproductive function. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2008;22:749–60.
- [41] Seoud MA, Patterson R, Muasher SJ, Coddington CC. Effects of myomas or prior myomectomy on in vitro fertilization (IVF) performance. *J Assist Reprod Genet* 1992;9:217–21.
- [42] Farhi J, Ashkenazi J, Feldberg D, Dicker D, Orviato R, Ben Rafael Z. Effect of uterine leiomyomata on the results of in vitro fertilization treatment. *Hum Reprod* 1995;10:2576–8.
- [43] Eldar-Geva T, Meagher S, Healy DL, MacLachlan V, Breheny S, Wood C. Effect of intra-mural, subserosal, and submucosal uterine fibroids on the outcome of assisted reproductive technology treatment. *Fertil Steril* 1998;70:687–91.
- [44] Ramzy AM, Sattar M, Amin Y, Mansour RT, Serour GI, Aboul-ghar MA. Uterine myomata and outcome of assisted reproduction. *Hum Reprod* 1998;13:198–202.
- [45] Pritts EA. Fibroids and Infertility: a systematic review. *Obstet Gynecol Surv* 2001;56:483–91.
- [46] Surrey ES, Lietz AK, Schoolcraft WB. Impact of intra-mural leiomyomata in patients with a normal endometrial cavity on in vitro fertilization-embryo transfer cycle outcome. *Fertil Steril* 2001;75:405–10.
- [47] Dietterich C, Check JH, Choe JK, Nazari A, Fox F. The presence of small uterine fibroids not distorting the endometrial cavity does not adversely affect conception outcome following embryo transfer in older recipients. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2000;27:168–70.
- [48] Somigliana E, Vercellini P, Daguati R, Pasin R, De Giorgi O, Crosignani PG. Fibroids and female reproduction: a critical analysis of the evidence. *Hum Reprod Update* 2007;13:465–76.
- [49] Hart R, Khalaf Y, Yeong CT, Seed P, Taylor A, Braude P. A prospective controlled study of the effect of intra-mural uterine fibroids on the outcome of assisted conception. *Hum Reprod* 2001;16:2411–7.
- [50] Jun SH, Ginsburg ES, Racowsky C, Wise LA, Hornstein MD. Uterine leiomyomas and their effect on in vitro fertilization outcome: a retrospective study. *J Assist Reprod Genet* 2001;18:139–43.
- [51] Check JH, Choe JK, Lee G, Dietterich C. The effect on IVF outcome of small intra-mural fibroids not compressing the uterine cavity as determined by a prospective matched control study. *Hum Reprod* 2002;17:1244–8.
- [52] Ng EH, Ho PC. Doppler ultrasound examination of uterine arteries on the day of oocyte retrieval in patients with uterine fibroids undergoing IVF. *Hum Reprod* 2002;17:765–70.
- [53] Yarali H, Bukulmez O. The effect of intra-mural and subserous uterine fibroids on implantation and clinical pregnancy rates in patients having intracytoplasmic sperm injection. *Arch Gynecol Obstet* 2002;266:30–3.
- [54] Oliveira FG, Abdelmassih VG, Diamond MP, Dozortsev D, Melo NR, Abdelmassih R. Impact of subserosal and intra-mural uterine fibroids that do not distort the endometrial cavity on the outcome of in vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 2004;81:582–7.
- [55] Wang W, Check JH, Dietterich C, Lurie D. Effect of fibroids on cumulative probability of pregnancy in women taking follicle maturing drugs without assisted reproductive technology. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2001;28:86–8.
- [56] Ng EH, Chan CC, Tang OS, Yeung WS, Ho PC. Endometrial and subendometrial blood flow measured by three-dimensional power Doppler ultrasound in patients with small intra-mural uterine fibroids during IVF treatment. *Hum Reprod* 2005;20:501–6.
- [57] Gianaroli L, Gordts S, D'Angelo A, Magli MC, Brosens I, Cetera C, et al. Effect of inner myometrium fibroid on reproductive outcome after IVF. *Reprod Biomed Online* 2005;10:473–7.
- [58] Wang W, Check JH. Effect of corporal fibroids on outcome following mbyro transfer in donor-oocyte recipients. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2004;31:263–4.
- [59] Bulletti C, De Ziegler D, Levi Setti P, Cicinelli E, Polli V, Stefanetti M. Myomas, pregnancy outcome, and in vitro fertilization. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1034:84–92.
- [60] Surrey ES, Minjarez DA, Stevens JM, Schoolcraft WB. Effect of myomectomy on the outcome of assisted reproductive technologies. *Fertil Steril* 2005;83:1473–9.
- [61] Klatsky PC, Lane DE, Ryan IP, Fujimoto VY. The effect of fibroids without cavity involvement on ART outcomes independent of ovarian age. *Hum Reprod* 2007;22:521–6.
- [62] Klatsky PC, Tran ND, Caughey AB, Fujimoto VY. Fibroids and reproductive outcomes: a systematic literature review from conception to delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:357–66.
- [63] Sunkara SK, Khairy M, El-Toukhy T, Khalaf Y, Coomarasamy A. The effect of intra-mural fibroids without uterine cavity involvement on the outcome of IVF treatment: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2010;25:418–29.
- [64] Khalaf Y, Ross C, El-Toukhy T, Hart R, Seed P, Braude P. The effect of small intra-mural uterine fibroids on the cumulative outcome of assisted conception. *Hum Reprod* 2006;21:2640–4.
- [65] Rinehart JS. Myomas and infertility: small intra-mural myomas do not reduce pregnancy rate in in vitro fertilisation. *Assis Reprod* 1998;9:87–94.
- [66] Manzo AB, Delgadillo JCB, Rueda SO, Acosta SV, Villa GB, Solis VS, et al. Efecto de los miomas intra-murales y subserosos en los ciclos de fertilizacion in vitro y sus resultados perinatales. *Ginecol Obstet Mex* 2006;74:55–65.
- [67] Vimercati A, Scioscia M, Lorusso F, Laera AF, Lamanna G, Coluccia A, et al. Do uterine fibroids affect IVF outcomes? *Reprod Biomed Online* 2007;15:686–91.
- [68] Horcajadas JA, Goyri E, Higon MA, Martinez-Conejero JA, Gambadauro P, Garcia G, et al. Endometrial receptivity and implantation are not affected by the presence of uterine intra-mural leiomyomas: a clinical and functional genomics analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3490–8.
- [69] Bozdag G, Esinier I, Boynukalin K, Aksu Gunalp S, Gutgan T. Single intra-mural leiomyoma with normal hysteroscopic

- findings does not have deleterious effect on ICSI-ET outcome. *Reprod Biomed Online* 2009;19:276–80.
- [70] Aboulghar MM, Al-Inany HG, Aboulghar MA, Serour GI, Mansour RT. The effect of intra-mural fibroids on the outcome of IVF. *Mid East Fertil Soc J* 2004;9:263–7.
- [71] Nejad E, Moini A, Amirchaghmaghi E, Rashidi BH, Pour PJ, Neko EA. Effect of intra-mural uterine myoma on the outcome of ART cycles Iran. *J Reprod Med* 2007;5:65–8.
- [72] Shokeir TA. Hysteroscopic management in submucous fibroids to improve fertility. *Arch Gynecol Obstet* 2005;273:50–4.