

# Diagnostic et traitements de l'adénomyose (hors grossesse)

L. PELAGE <sup>1</sup>, S. FENOMANANA <sup>2</sup>, J.L. BRUN <sup>2</sup>, J.M. LEVAILLANT <sup>1</sup>,  
H. FERNANDEZ <sup>1, 3, 4 \*</sup>  
(Le Kremlin-Bicêtre, Bordeaux)

## Résumé

*Il s'agit d'une revue de la littérature dans le but d'établir une mise à jour des modalités diagnostiques et thérapeutiques de l'adénomyose en dehors de l'infertilité.*

*L'adénomyose est une pathologie utérine bénigne fréquente et sous-estimée en termes de prévalence dont la physiopathologie est de mieux en mieux connue. Le diagnostic repose sur des points d'appel cliniques qui sont les ménorragies ainsi que les dysménorrhées essentiellement. L'imagerie est une aide précieuse au diagnostic, l'échographie endovaginale et l'IRM en sont les principaux outils. L'échographie en 3 dimensions a également sa place et mérite d'être développée.*

*Concernant le domaine thérapeutique, le traitement le plus efficace demeure l'hystérectomie. Cependant, il s'agit d'un traitement radical coûteux et source de morbidité*

- 1 - AP-HP - Hôpital du Kremlin-Bicêtre - Service de gynécologie-obstétrique - 78 avenue du Général Leclerc - 94275 Le Kremlin-Bicêtre
- 2 - Hôpital Pellegrin - Pôle obstétrique, gynécologie, reproduction - Centre Aliénor d'Aquitaine - 33076 Bordeaux
- 3 - CESP-INSERM U1018 - « Reproduction et développement de l'enfant » - 82 rue du Général Leclerc - 94276 Le Kremlin-Bicêtre cedex
- 4 - Université Paris-Sud - 63 rue Gabriel Péri - 94276 Le Kremlin-Bicêtre cedex

\* Correspondance : herve.fernandez@bct.aphp.fr

*en comparaison des traitements médico-chirurgicaux conservateurs. La littérature s'est étoffée de plusieurs séries de patientes traitées selon diverses modalités et permet à ce jour un recul sur les différentes options thérapeutiques. Le DIU au lévonorgestrel a démontré son efficacité seul ou en association aux traitements hystéroscopiques. Les progestatifs oraux, les agonistes au GnRH constituent des alternatives à court terme souvent en situations préopératoires.*

*Les traitements conservateurs en cours d'évaluation semblant efficaces sont les thérapies par ultrasons focalisés et certaines techniques chirurgicales telles que la métrectomie. L'embolisation a fait l'objet de plusieurs études et mérite une mise au point particulière.*

*Par ailleurs, plusieurs molécules ont été nouvellement étudiées et ont peut-être des traitements d'avenir tels que les modulateurs des récepteurs de la progestérone et les anti-aromatases.*

*Mots clés : adénomyose, DIU au lévonorgestrel, hystéroscopie, écho 3D, embolisation*

### **Déclaration publique d'intérêt**

Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

## **INTRODUCTION**

L'adénomyose est une pathologie utérine bénigne définie par la présence d'îlots de tissu endométrial dans l'épaisseur du myomètre. La présence de tissus ectopiques provoque une hypertrophie diffuse ou localisée du myomètre, les lésions sont en surface, en profondeur ou les deux ; dans la forme focale on parlera d'adénomyome [1]. Les explications physiopathologiques sont plurielles : invagination endométriale provoquée par des traumatismes utérins (césarienne, curetage, myomectomie) ou métaplasie müllérienne ; des facteurs hormonaux faciliteraient le développement de ces lésions [2]. La prévalence de l'adénomyose varie entre 5 et 70 %, en moyenne 40 % à partir des pièces d'hystérectomie [3-7]. L'étude la plus récente retrouve une prévalence de 20,9 % d'adénomyoses documentée par une échographie endovaginale chez des femmes consultant dans un

service de gynécologie générale [8]. Elle touche surtout les femmes entre 35 et 50 ans [1]. Elle est source de douleurs pelviennes et de ménorragie, mais est asymptomatique dans un tiers des cas environ [9] et peut être découverte sur des pièces d'hystérectomie. Le diagnostic de certitude est anatomopathologique, les cellules ectopiques doivent être profondes d'au moins 2 mm [2].

Cette pathologie est de mieux en mieux diagnostiquée du fait d'une meilleure connaissance de la symptomatologie mais également de l'amélioration de la sémiologie diagnostique radiologique et de la connaissance de cette pathologie par les radiologues (notamment en échographie endovaginale et en IRM).

Parallèlement, les traitements médico-chirurgicaux font l'objet de nombreuses études et il existe dorénavant une palette de traitements appropriés au profil gynécologique des femmes. La présence d'un désir de grossesse, le symptôme prépondérant, la présence de myome associé ou d'une endométriose, la volonté de conserver son utérus, la sévérité de l'adénomyose font partie des paramètres de choix du traitement.

L'un des objectifs de cette revue est de porter un regard sur les traitements de l'adénomyose en dehors du contexte d'infertilité.

## I. DIAGNOSTIC CLINIQUE

La symptomatologie hémorragique et douloureuse est multifactorielle. Elle résulterait de la surexpression des facteurs tissulaires, jouant un rôle important dans la néo-angiogenèse [10]. L'hypercontractilité utérine est secondaire à une hypersécrétion ou un déséquilibre de la sécrétion endométriale des prostaglandines (PGE/PgF $2\alpha$ ), la surexpression des récepteurs en ocytocine et à l'activation des différentes protéines pro-inflammatoires (interleukines, leucotriènes, TNF, NFkappaB) [11].

### I.1. Signes d'appel

L'adénomyose est asymptomatique dans un tiers des cas environ. Sa symptomatologie non spécifique se résume en un syndrome douloureux pelvien résistant aux antalgiques habituels et à des troubles hémorragiques [1]. Elle peut se révéler dans le cadre d'un bilan d'infertilité et exceptionnellement par une complication obstétricale.

### ***1.1.1. Hémorragies génitales***

Les ménorragies sont rapportées dans 50 à 60 % des cas. Elles sont d'installation progressive et peuvent s'accompagner de métrorragies dans 20 % des cas [1]. En cas de difficultés diagnostiques, elles peuvent être quantifiées de façon simple, objective et reproductible en utilisant le score de Higham, pathologique au-delà de 100.

Ainsi, l'adénomyose est une étiologie fréquente de saignement utérin anormal et fait partie intégrante de la dernière classification étiologique proposée de Palm-Coein [12].

Polyp	Coagulopathy
Adenomyosis	Ovulatory dysfunction
Leiomyoma	Endometrial
Malignancy & hyperplasia	Iatrogenic
	Not yet classified

### ***1.1.2. Douleurs***

Les douleurs pelviennes sont chroniques, volontiers cycliques et à recrudescence menstruelle. Le rythme menstruel permet de les différencier des douleurs d'origine digestive, vésicale ou musculo-squelettique. Cependant, elles n'ont pas de description unique, tantôt à type de crampes, parfois à coups de poignard intermittents sans cause déclenchante évidente [13].

La dysménorrhée secondaire se rencontre dans 30 % des cas et serait le témoin d'une adénomyose profonde [1].

Une dyspareunie est rapportée dans 3 % des cas ; elle est probablement sous-évaluée [1]. Classiquement, il s'agit d'une dyspareunie profonde se traduisant par des douleurs provoquées lors des rapports sexuels. Elle peut révéler une adénomyose isolée, mais il faut rechercher des localisations endométriosiques profondes, notamment une atteinte des ligaments utéro-sacrés et de la cloison rectovaginale.

### ***1.1.3. Infertilité***

Étant donné l'âge habituel de sa survenue et les antécédents de multiparité, l'adénomyose est rarement au premier plan dans l'exploration de l'infertilité, contrairement à l'endométriome externe. Sa présence ne doit pas occulter le bilan étiologique complet de l'infertilité.

Toutefois, une authentique adénomyose peut se révéler être le seul facteur d'infertilité chez les femmes en âge de procréer. Elle peut constituer un obstacle à l'implantation par les troubles anatomiques, inflammatoires, immunologiques ou hormonaux décrits plus haut.

### ***I.1.4. Examen clinique***

L'examen clinique consiste à réaliser une palpation abdominale, un examen du col au spéculum et un toucher vaginal. Le toucher rectal peut se révéler utile pour rechercher une endométriose profonde associée.

Le toucher vaginal combiné au palper abdominal montre classiquement un utérus augmenté de volume, dur, fibreux, à contours réguliers, parfois sensible en période menstruelle. Dans 65 % des cas, l'examen clinique est strictement normal [9]. Des signes en rapport avec les pathologies associées tels que le myome utérin et plus rarement l'endométriose externe peuvent s'observer. La clinique seule ne permet le diagnostic que dans 3 à 26 % des cas [1].

## **II. DIAGNOSTIC RADIOLOGIQUE**

Le rôle de l'imagerie chez des patientes suspectes d'adénomyose est multiple : elle évoque fortement le diagnostic d'adénomyose sur des données échographiques et IRM ; elle permet d'apprécier le degré d'extension en profondeur et l'importance de l'adénomyose, ces critères semblant corrélés à la symptomatologie clinique des patientes ; enfin, elle permet le diagnostic de lésions associées notamment les léiomyomes et l'endométriose dont la connaissance intervient dans la stratégie diagnostique.

### **II.1. Hystérographie**

L'hystérographie a été la première modalité d'imagerie utilisée pour effectuer le diagnostic d'adénomyose. Golberger a rapporté un signe dit « caractéristique » en hystérographie dès 1959, fait d'images diverticulaires sous forme de multiples spicules, de 1 à 4 mm de long, s'étendant de l'endomètre au sein du myomètre. Cette sémiologie évocatrice n'était présente que chez moins d'un quart des patientes explorées. Par ailleurs, ces signes ne sont pas spécifiques et peuvent être retrouvés lors d'extravasations vasculaires ou lymphatiques.

Les autres signes que l'on peut rencontrer sont la rigidité du fond utérin ou des bords utérins, les ectasies cornuales (aspect de corne soufflée), la rectitude des cornes utérines (image en tête de taureau) [14]. L'hystérographie ne doit donc pas être considérée aujourd'hui

comme une technique fiable pouvant permettre ce diagnostic. Connaître cette sémiologie est cependant utile, car elle peut être fortuitement retrouvée chez des patientes ayant une hystérosalpingographie dans le cadre d'un bilan d'infertilité.

## II.2. Échographie 2D

### II.2.1. *Échographie transabdominale*

À ce jour, peu d'articles ont insisté sur le rôle de l'échographie transabdominale. Les premières publications ont détaillé la sémiologie essentielle retrouvée par voie sus-pubienne : gros utérus régulier hétérogène présentant un aspect en « rayon de miel » avec de petites images kystiques de 5 à 7 mm [15]. Ce dernier critère hautement évocateur n'a pas été confirmé par d'autres auteurs [16]. Seule une étude rétrospective retrouve une sensibilité de 63 %, une spécificité de 97 % et une valeur prédictive positive de 71 % [17]. Pour notre part, lorsque l'on prend comme critère échographique « gros utérus régulier, éventuellement asymétrique, hétérogène sans myomes individualisables, avec d'éventuelles images kystiques intra-myométriales », l'échographie transabdominale a effectivement une très mauvaise sensibilité de 30 % mais une excellente spécificité de 97 % [18]. Les auteurs, pour la plupart, pensent que l'échographie transabdominale ne permet donc pas le diagnostic d'adénomyose et différencie mal l'adénomyose des léiomyomes en raison d'une résolution insuffisante. Dans le cadre d'une pathologie myométriale indéterminée suspectée, l'échographie transabdominale doit être couplée à l'échographie endovaginale pour rechercher une adénomyose. Beaucoup d'utérus volumineux grossièrement hétérogènes sont encore aujourd'hui décrits à tort comme myomateux alors qu'il s'agit d'une réelle adénomyose.

### II.2.2. *Échographie endovaginale*

La voie endovaginale est plus sensible que la voie abdominale [18]. D'après une récente méta-analyse, sa sensibilité est de 82,5 % et sa spécificité de 84,6 %. L'échographie endovaginale, grâce à son excellente résolution spatiale, a permis de définir des signes d'adénomyose beaucoup plus fins. Les critères échographiques sont les suivants : utérus volumineux non expliqué par la présence de léiomyomes, asymétrie des parois myométriales antérieure ou postérieure (Figure 1), aspect strié du myomètre (Figure 2), zone hétérogène mal limitée éventuellement associée à une absence d'effet de masse sur la muqueuse endométriale, ou au contraire présence d'une zone

d'hyperéchogénéité du muscle utérin. L'hétérogénéité myométriale est considérée comme le meilleur de ces critères [19, 20]. Grâce à des corrélations écho-anatomiques, Atri a démontré qu'elle correspondait à l'hypertrophie musculaire engendrée par l'endomètre ectopique [21]. L'hétérogénéité myométriale exclusive, définie par la présence de plages myométriales mal limitées hypo- ou hyperéchogènes, permet d'obtenir une bonne sensibilité au détriment d'une spécificité médiocre [19]. La spécificité d'une hétérogénéité myométriale diffuse trop faible doit faire réserver ce signe à la constatation échographique d'une plage d'hétérogénéité localisée. Le critère formel échographique essentiel, comme l'avait proposé auparavant Fedele, doit être la recherche attentive de lacunes anéchogènes ou kystes intra-myométriaux de taille variable (Figure 3), témoins d'une adénomyose avancée [22, 23]. Leur présence est directement corrélée au critère principal anatomo-pathologique, c'est-à-dire la présence de foyers hétérotopiques au sein du muscle utérin. En termes de corrélation écho-anatomopathologique, ces lacunes correspondent à des foyers endométriaux hétérotopiques

Figure 1 - Échographie endovaginale, coupe sagittale de l'utérus, asymétrie des parois utérines

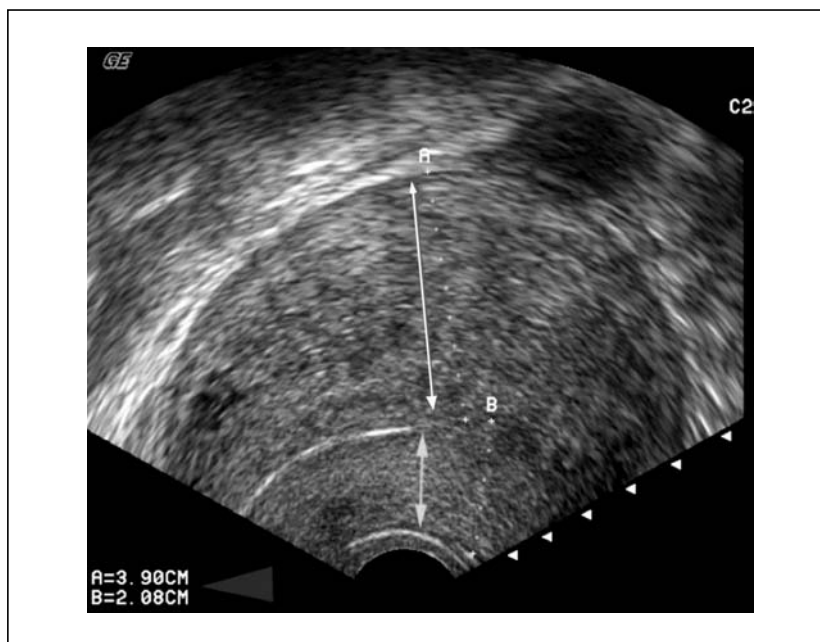


Figure 2 - Échographie endovaginale, coupe sagittale de l'utérus, aspect strié du myomètre



Figure 3 - Échographie endovaginale, coupe sagittale de l'utérus, lacunes hypo-échogènes





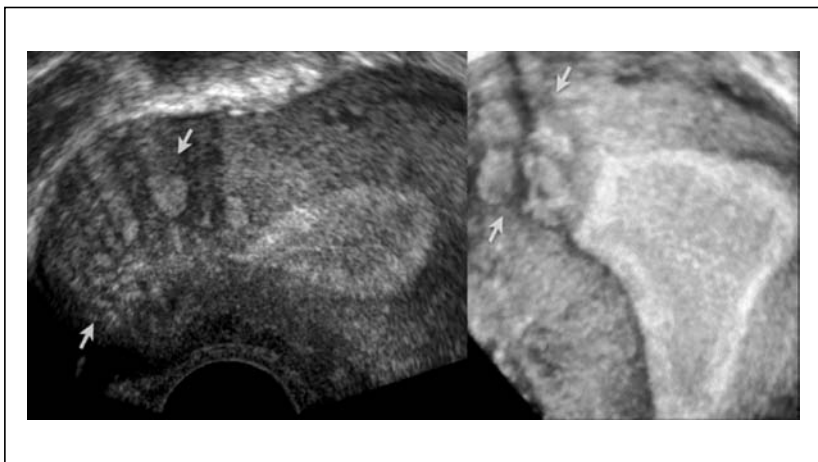
contenant des glandes dilatées, voire plutôt kystisées, éventuellement hémorragiques [24].

D'autres signes ont été décrits et validés par l'étude radio-anatomique d'Atri [21]. Ainsi, la présence de nodules hyperéchogènes (Figure 4), de stries linéaires hyperéchogènes juxta-endométriales et l'aspect nodulaire de la jonction endomyométriale semblent des critères significativement reliés au diagnostic d'adénomyose.

**En sonohystérogrophie**, il est possible de visualiser une ou plusieurs invaginations partant de l'endomètre et pénétrant dans le myomètre [25]. Ce signe se rapproche de ceux classiques visualisés en hystérogrophie conventionnelle, mais n'a pas été évalué de façon prospective.

Une autre technique sonographique en plein développement a étudié l'adénomyose : l'**élastométrie** qui évalue l'élasticité des tissus. Un article de faisabilité décrit un tissu adénomyotique plus souple que l'utérus normal, mais la valeur absolue d'élasticité n'est pas quantifiée, ni comparée à l'élasticité des myomes [26]. D'autres études devront approfondir cette voie de recherche.

Figure 4 - Échographie endovaginale, coupe sagittale de l'utérus, nodule hyperéchogène au sein du myomètre

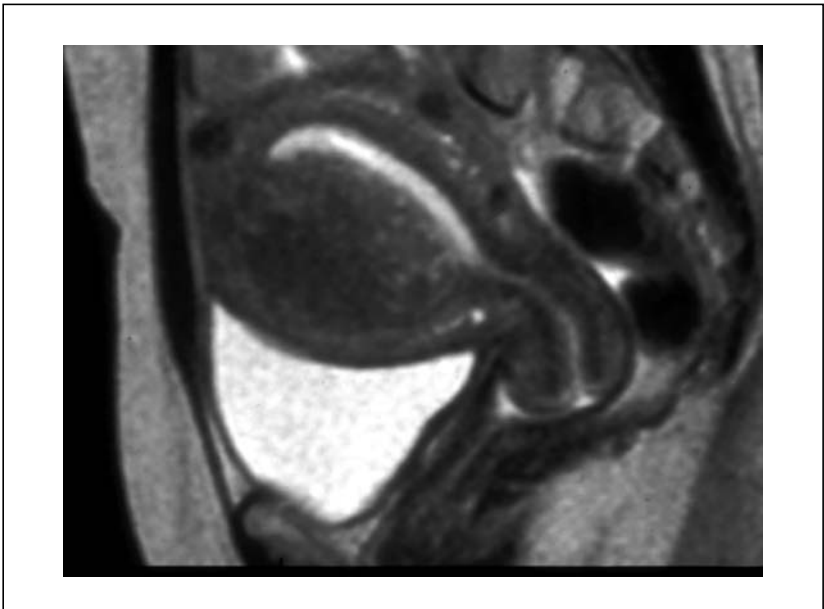


### II.3. Imagerie par résonance magnétique (IRM)

La sensibilité diagnostique de l'IRM est équivalente à celle de l'échographie endovaginale [18], elle est estimée à 77,5 % et la spécificité est estimée à 92,5 %, la valeur prédictive positive (VPP) est de 92 % et la valeur prédictive négative (VPN) de 88,5 % [18, 19, 24, 27]. L'utilisation de l'IRM doit être réalisée en seconde intention en cas de doute échographique diagnostique sur une adénomyose isolée ou associée à une autre pathologie [18].

En raison d'aimants moins performants qu'aujourd'hui et donc de séquences moins pertinentes, les premières publications ont insisté sur la sémiologie diagnostique « indirecte » liée à la création d'une hypertrophie et d'une hyperplasie musculaire au sein du myomètre (Figure 5). Ainsi a été définie sur les séquences pondérées T2 la notion d'épaississement de la zone jonctionnelle (ZJ), liée à une adénomyose diffuse et la présence de zones focales hypo-intenses mal limitées engendrées par une adénomyose focale [28].

*Figure 5 - IRM pelvienne, séquence T2, hyperplasie myométriale et épaississement de la zone jonctionnelle*



Le critère au-delà duquel on doit porter le diagnostic est de 12 mm ; ce seuil est aujourd'hui la référence. Nombreux furent les « errements » sur la meilleure valeur de seuil à prendre pour définir l'adénomyose, qui montrent bien les limites de cette sémiologie centrée sur l'analyse et la mesure stricte de la ZJ. Ils s'expliquent pour 3 raisons : 1) statistique : quel que soit le type de pathologie étudiée, élever le critère de mesure d'un index diagnostique conduit à optimiser la spécificité au détriment de la sensibilité et vice-versa ; 2) anatomo-pathologique : l'adénomyose est une diverticulose endométriale au sein du myomètre qui engendre secondairement la création d'une hypertrophie musculaire autour des foyers ectopiques de muqueuse endométriale ; 3) physiologique : la visualisation de la ZJ est présente chez environ 80 % des patientes en période d'activité génitale et chez 50 % des patientes ménopausées. Un certain nombre de faux négatifs peuvent donc survenir lorsque cette ZJ n'est pas visible [29].

La détection du signe direct d'adénomyose, liée à la visualisation de spots hyperintenses intra-myométriaux en pondération T2 (Figure 6), et plus rarement en pondération T1, doit être privilégiée. Ces spots sont l'équivalent IRM des lacunes endométriales visualisées en échographie. Ils représentent donc des dilatations le plus souvent kystiques de foyers endométriaux hétérotopiques, et sont très rarement le siège de remaniements hémorragiques surajoutés. Cependant, ces spots ne sont visibles que dans moins de 50 % des adénomyoses diagnostiquées par l'IRM [30]. L'amélioration de la résolution spatiale des séquences et des antennes permettra dans un avenir proche d'optimiser la visualisation de ces spots hyperintenses.

Les séquences en écho de spin pondérées T2 initialement utilisées ont été remplacées par les séquences en fast-spin écho T2. De nombreuses études ont démontré que ces dernières procuraient un meilleur contraste T2 en un temps 3 à 4 fois plus court [31-33]. Malgré l'optimisation des temps d'acquisition, la présence d'artefacts de mouvement peut être gênante.

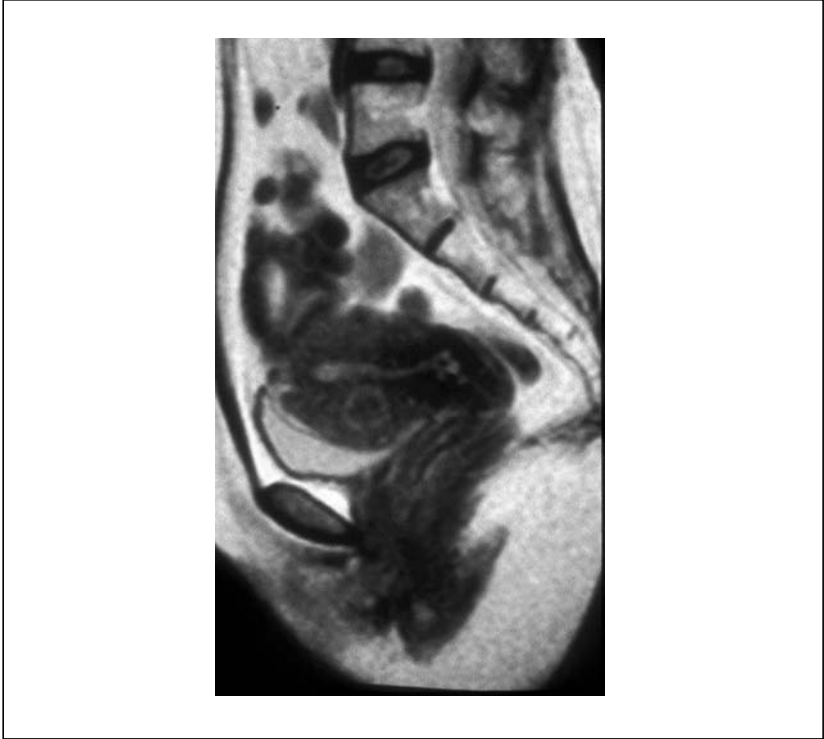
Aucune étude à ce jour n'a démontré l'intérêt de réaliser en routine des séquences d'angio-IRM.

**De nouvelles séquences de susceptibilités magnétiques (séquences type SWI)** en cours d'évaluation permettraient de mettre en évidence les produits de dégradations de l'hémossidérine et donc de mieux visualiser des stigmates hémorragiques et ainsi de sensibiliser la recherche de spots [34]. Ces séquences n'ont encore aucune application clinique mais semblent être une voie de recherche prometteuse.

Les contractions myométriales peuvent créer des zones localisées hypo-intenses intra-myométriales en pondération T2 [35]. Elles seront

facilement différenciées de léiomyomes ou de plages d'adénomyose focale par leur forme souvent discrètement triangulaire et surtout par leur disparition après répétition des séquences.

Figure 6 - IRM pelvienne, séquence T2, spots hyperintenses intra-myométriaux



### III. NOUVEAUTÉ DIAGNOSTIQUE : L'ÉCHOGRAPHIE 3D

Elle retrouve les symptômes décrits précédemment : asymétrie des murs antérieur et postérieur, stries linéaires dans le myomètre, nodules anéchogènes, aspect hyperéchogène du myomètre sous-endométrial.

- Mais elle apporte également d'autres arguments sémiologiques :
- des anomalies de la zone de jonction endomètre-myomètre, son aspect normal est hypoéchogène (Figure 7), en cas d'adénomyose on observe des images hyperéchogènes interrompant ou infiltrant

la zone de jonction (Figure 8). Ces anomalies de la zone de jonction sont rencontrées significativement plus souvent chez les patientes atteintes d'adénomyose (83 % *versus* 22 %). L'épaisseur limite a été mesurée quels que soient le jour du cycle ou la zone concernée, ainsi une épaisseur maximale (ZJmax) mesurée à/ou au-delà de 8 mm et une différentielle (ZJmax-Zjmin) mesurée à/ou au-delà de 4 mm étaient significativement associées à une adénomyose (le diagnostic final était fait sur des pièces d'hystérectomie), et ce, de façon plus performante qu'en 2D ;

- une perte de l'aspect triangulaire de la cavité en coupe coronale ou des contours flous en coupe sagittale (Figure 8) ;
- vascularisation en peigne au doppler (Figure 9).

L'échographie endovaginale en 3 dimensions est un outil utile dans ce diagnostic, ce d'autant plus qu'il permet d'explorer la ZJ en regard du fond utérin et les bords latéraux de façon plus précise qu'en 2D. La mesure de la zone de jonction permet également d'effectuer un suivi objectif de cette pathologie [22].

Figure 7 - Échographie endovaginale en 3D, coupe frontale de l'utérus, aspect hypoéchogène normal de la zone jonctionnelle



Figure 8 - Échographie endovaginale en 3D, coupe frontale de l'utérus, interruption de la zone jonctionnelle hypoéchogène par des spots hyperéchogènes

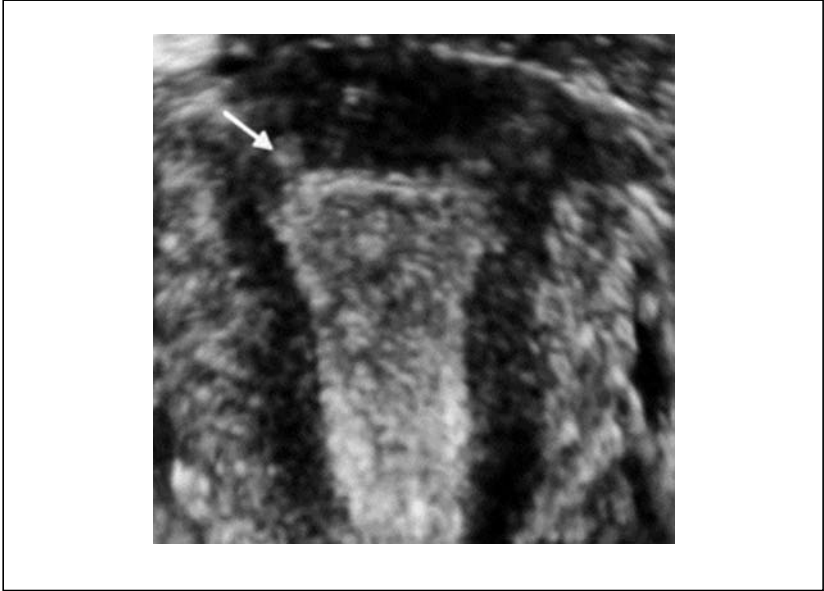
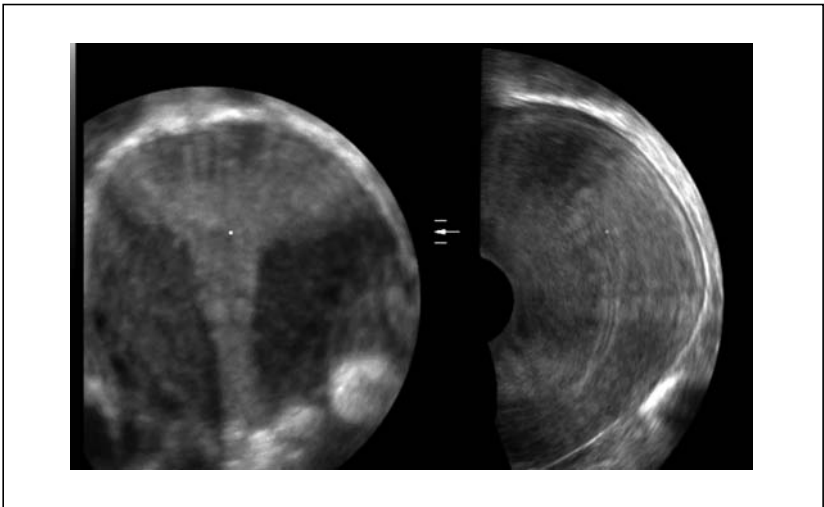


Figure 9 - Échographie endovaginale en 3D, vascularisation en peigne



## IV. AUTRES EXPLORATIONS

Les explorations biologiques n'apportent rien, mis à part des suspicions diagnostiques infondées liées à l'augmentation aspécifique de certains marqueurs tumoraux plasmatiques (CA125).

Les prélèvements endocavitaires seraient en théorie utiles étant donné que le diagnostic de l'adénomyose est histologique. Cependant, les techniques conventionnelles (pipelle, curetage) ne prélèvent que l'endomètre, ce qui ne permet pas d'objectiver la situation intramyométriale des foyers d'adénomyose. Il faut donc recourir à des techniques plus invasives : biopsie à l'aiguille sous coelioscopie dont la performance varie dans les séries entre 9 et 98 % ; biopsie endomyométriale à l'anse de résection pouvant révéler une adénomyose dans 2/3 des cas si ménorragies alors que l'hystérocopie diagnostique est normale.

L'hystérocopie peut évoquer l'adénomyose par des signes directs (kystes bleutés, orifices diverticulaires) ou indirects (modifications pariétales et muqueuses associées à la diverticulose, hypervascularisation, *tuba erecta*). Les signes directs ne sont observés qu'en période post-menstruelle immédiate avant que la muqueuse ne vienne les recouvrir et ne sont la traduction que des aspects les plus superficiels de la pathologie. Les anomalies muqueuses ne sont considérées que si elles sont présentes dès le début de l'examen. Les difficultés d'analyse et les nombreuses réserves évoquées limitent le rendement de l'hystérocopie diagnostique.

La coelioscopie n'explore pas l'adénomyose en elle-même. Elle ne doit être réalisée qu'en cas de doute diagnostique à la recherche de lésions d'endométriose associées.

## V. TRAITEMENTS

### V.1. Traitements médicaux

#### V.1.1. Progestatifs

Ils sont utilisés pour leur effet anti-œstrogénique, ils entraînent une atrophie de l'endomètre :

- les dérivés de la 19-norprogestérone (nomégestrol, promégestone) sont intéressants du fait d'un effet puissant et peu androgénique. La prescription est continue ou séquentielle selon le souhait d'aménorrhée de la patiente ;

- les dérivés de la nortestostérone (lynestrénol, noréthystérone) sont plus puissants par leur action atrophiante mais ont des effets androgéniques marqués limitant leur usage au long cours.

L'efficacité des macroprogestatifs est limitée à moyen terme dans cette indication, ce qui constitue un argument supplémentaire au diagnostic d'adénomyose [36]. En effet, les signes fonctionnels (ménorragies, douleurs) réapparaissent dans 30 à 50 % des cas à 6 mois du fait de leur caractère hormonorésistant.

L'absence d'essai thérapeutique ne permet pas de conclure concernant cet usage et on doit s'appuyer sur un avis d'expert.

### ***V.1.2. Contraception œstroprogestative***

Les progestatifs sont préférés aux pilules œstroprogestatives, leur fraction œstrogénique étant défavorable avec des cas d'aggravation décrits [37].

### ***V.1.3. Danazol***

#### ***V.1.3.a. Par voie orale***

Dérivé de la 19-nortestostérone, le danazol possède un effet antigonadotrope majeur utilisé et prescrit oralement dans le traitement de l'endométriose externe et de l'adénomyose. Cependant, son action androgénique importante (virilisation, désordres glucido-lipidiques) en limite son utilisation et ce traitement ne peut donc être envisagé à long terme.

Le danazol possède également un effet cellulaire qui a été étudié *in vitro* avec une action endométriale antiproliférante, avec une diminution des récepteurs anti-*bcl2* anti-apoptotiques.

Par ailleurs, il entraînerait une inhibition des macrophages et des cellules immunocompétentes par suppression des antigènes HLA par les cellules endométriales [38].

À ce jour il n'existe aucune étude clinique prouvant son efficacité en traitement oral.

#### ***V.1.3.b. Par voie vaginale***

Le danazol administré par voie vaginale (200 mg/j) aurait également un effet intéressant, 55 patientes souffrant de ménoménorragies avaient une diminution de celles-ci pour 55 % d'entre elles dès 1 mois et pour 90 % d'entre elles à 3 mois, avec des durées de ménorragies réduits de 6 à 1 jour, une diminution significative des dysménorrhées et une amélioration des paramètres hématologiques (hémoglobine, hématokrite) et un taux de satisfaction rapporté de 96 %. Un rare effet indésirable rapporté était 2 cas d'irritation vaginale [39]. Cette voie



d'administration semble intéressante et pourrait se diffuser. Cependant ce système n'a pas été étudié spécifiquement en cas d'adénomyose et le recul ne dépasse pas 6 mois.

#### ***V.1.4. Agonistes du GnRH***

Leur efficacité aussi bien sur le plan subjectif (symptômes) qu'objectif (réduction du volume utérin) a été démontrée dans cette indication, il existe cependant peu de séries ayant évalué ce traitement. Badawy, dans son étude sur 15 patientes, montre une efficacité de 100 % sur les ménorragies et les dysménorrhées avec cependant 81 % des patientes ayant présenté des bouffées de chaleur [40].

Leur mécanisme anti-œstrogénique est à la fois systémique par la mise au repos de l'axe hypothalamo-hypophysaire mais également local du fait de la présence de récepteurs à la GnRH sur les cellules endométriales ectopiques. Par ailleurs, ils inhibent l'hormone de croissance EGF (*Epidermal Growth Factor*), ce qui diminue la réserve en fibroblastes et le volume utérin [41-43]. La mise en culture de tissus soumis aux agonistes a retrouvé une diminution de l'inflammation locale et de la néo-angiogenèse ainsi qu'une augmentation de l'apoptose (diminution de la protéine anti-apoptotique bcl2) [44].

Ces mécanismes aboutissent à une atrophie et une vasoconstriction myométriale diminuant les symptômes fonctionnels ainsi que le volume utérin et l'étendue des lésions en IRM.

##### ***V.1.4.a. En mode freination***

Leur efficacité est démontrée mais l'écueil principal est celui de la tolérance tant à court terme (syndrome climatérique) qu'à moyen-long terme (ostéoporose, risque cardiovasculaire).

Leurs effets sur les douleurs pelviennes chroniques ont été étudiés chez 15 patientes suspectes d'adénomyose. À 3 mois, il existait une réduction significative des douleurs objectivées de par la diminution de la consommation en antalgiques ainsi que l'absentéisme professionnel [45].

L'usage des agonistes de la GnRH est limitée à 6 mois et la récurrence est à peu près constante à l'arrêt du traitement, d'où l'intérêt d'une prise prolongée ou à répétition. Certaines modalités non conventionnelles ont été testées :

- la « draw-back » thérapie basée sur l'adaptation des doses par posologies décroissantes selon le dosage du CA125, les doses journalières s'évaluaient de 150 à 750 mg/j suivant cette méthode ; l'efficacité était conservée avec des effets secondaires acceptables à 6 mois et significativement moindres notamment sur les

- symptômes vasomoteurs (EVA à 3,8 *versus* 1,1,  $p < 0,000$ ) et la densité minérale osseuse à 6 mois (- 0,96 %) comparativement à une thérapie avec les posologies usuelles (900 mg/j) [46] ;
- l'espacement des injections, évaluant l'administration de triptoréline 3,75 mg toutes les 4 semaines (groupe contrôle) ou toutes les 6 semaines (groupe test) comprenant 35 patientes chacun, ne montre pas de différence significative sur les dysménorrhées (100 % de diminution) et le volume utérin (diminution de 37 % *versus* 39 %), ainsi l'espacement des injections est possible sans entraver l'efficacité de ce traitement [47].

Ces traitements peuvent être utilisés avant la pose d'un dispositif intra-utérin (DIU) en cas de cavité agrandie ou en préopératoire pour faciliter les gestes chirurgicaux conservateurs ou non.

#### *V.1.4.b. En mode freination-substitution (ou add-back thérapie)*

Les agonistes du GnRH peuvent être associés à un œstrogène et/ou un progestatif, voire un anti-œstrogène, de manière à limiter leurs effets secondaires, en particulier sur l'os. Cette association est mieux tolérée que les progestatifs. Efficace et réversible, elle peut être proposée d'emblée ou secondairement en débutant par les agonistes seuls, pour permettre un effet maximal du traitement freinateur.

Plusieurs schémas freination-substitution ont été évalués dans l'endométriose externe : goséréline ou leuprolide acétate associés aux œstrogènes sulfoconjugués équins et/ou à l'acétate de médroxyprogestérone (MPA), goséréline et tamoxifène, triptoréline et valérate d'estradiol [48].

Ces associations permettent de prolonger la durée du traitement de 1 à 5 ans. Toutefois, l'efficacité n'est pas supérieure à celles des analogues seuls. Aucun effet synergique n'a été observé avec le tamoxifène ou le MPA. Le coût élevé doit aussi être pris en compte. Enfin, si ces schémas thérapeutiques sont proposés dans l'endométriose externe, aucune étude ne fait état de traitement par agoniste du GnRH en freination-substitution dans l'adénomyose.

#### ***V.1.5. Dispositifs intra-utérin (DIUs) libérant une hormonothérapie***

##### *V.1.5.a. DIU au lévonorgestrel (DIU-LNG) - Mirena®*

L'intérêt de ce dispositif réside dans sa diffusion locale.

Son efficacité a été évaluée dans plusieurs petites séries de patientes dont une de 25 patientes ayant une réduction significative des ménorragies (92 %) évaluées selon le score de Higham, des dysménorrhées, du volume utérin mesuré en échographie (diminué de 27 %

à 3 mois) ainsi qu'une amélioration des taux d'hémoglobine et de fer sérique [49].

Dans une série de 94 patientes, ces résultats étaient similaires avec un taux de satisfaction globale de 72,5 % à 3 ans [50].

Par ailleurs une étude menée chez 35 patientes subissant soit une hystérectomie ou bénéficiant de la pose d'un Mirena® retrouvait des résultats semblables en termes d'efficacité, avec une préférence subjective pour le Mirena® [51].

Cependant, cette efficacité diminuerait à 3 ans de traitement suggérant la réévaluation et en fonction le remplacement du DIU tous les 3 ans. Dans une étude incluant 47 patientes, les auteurs signalaient une diminution de l'efficacité sur les douleurs et les ménorragies ainsi qu'une diminution des index de pulsatilité alors fortement augmentés à 3 mois de la pause.

Les effets indésirables rapportés sont l'expulsion spontanée, l'acné [52], la prise de poids (29 %), le kyste ovarien fonctionnel (22 %) [50], les spottings durant les premiers mois.

Pour éviter l'expulsion du DIU, l'équipe de Zheng propose une préparation par agonistes de la GnRH un mois avant la pose en cas d'hystérométrie > 10 cm [53]. Par ailleurs, l'équipe de Zhang a réalisé, chez 21 patientes, entre 3 et 4 mois de préparation par agonistes en cas d'utérus > 12 cm avant mise en place du Mirena®, et 85 % des patientes ont gardé le DIU en place [54]. L'association DIU au LNG et agonistes de la GnRH semble efficace de façon significative sur la réduction du volume utérin à 6 mois, la diminution des ménorragies (50 %) et des douleurs pelviennes (93 % *versus* 58 %) [54].

Du fait de ces résultats, le DIU au lévonorgestrel est le traitement de première intention à proposer dans cette pathologie en dehors d'un désir de grossesse [36].

#### V.1.5.b. DIU au danazol

Il s'agit d'un dérivé de la 19-nortestostérone.

La mauvaise biodisponibilité orale du danazol oblige à administrer de fortes posologies avec des effets secondaires importants à long terme. Les études *in vitro* et *in vivo* ont montré l'existence d'un effet direct sur l'endomètre avec une inhibition de la synthèse d'ADN, une action pro-apoptotique et un effet anti-aromatase. La libération locale de danazol constitue donc une alternative au traitement oral.

L'étude chez la souris montre des résultats prometteurs du DIU au danazol avec une diminution significative du poids utérin, des nodules myométriaux et des glandes d'adénomyose lors de l'analyse histologique, et ce dès deux mois d'exposition [55].

Quatorze femmes ayant une adénomyose symptomatique évoquée par échographie et IRM, résistante aux agonistes du GnRH, ont été traitées par un DIU au danazol. La tolérance de ce DIU était bonne, malgré quelques spotting (15 %) spontanément régressifs au bout d'un mois ; au bout de six mois les dysménorrhées avaient disparu chez 64 % d'entre elles et les hyperménorrhées chez 85 % d'entre elles, ce qui suggère une efficacité non négligeable de ce DIU [56].

Ce DIU a été mis au point au Japon et n'est pas commercialisé en France.

### ***V.1.6. Autres traitements***

#### *V.1.6.a. Antalgiques et antiprostaglandines*

Les antalgiques de type paracétamol (niveau I) associés éventuellement à des opioïdes faibles (niveau II) sont susceptibles de traiter les douleurs pelviennes induites par l'adénomyose, mais n'ont jamais été évalués dans cette indication.

Une production importante de prostaglandines I<sub>2</sub> a été décelée dans les foyers d'adénomyose de femmes souffrant de dysménorrhée sévère. Prescrites par voie rectale pour diminuer les effets secondaires (troubles digestifs, altérations rénales) et augmenter leur concentration intra-myométriale, les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase de type indométacine diminuent les algies pelviennes liées à l'adénomyose. Les antiprostaglandines bloquant l'action cellulaire (naproxène, acide méfénamique) sont souvent préférées aux inhibiteurs de l'endo-péroxydase (acide niflumique).

#### *V.1.6.b. Antiprogestatifs et modulateurs des récepteurs de la progestérogène*

La mifépristone bloque sélectivement les récepteurs de la progestérogène.

La mifépristone a été étudiée chez la souris dans cette indication. Un groupe de souris absorbait la mifépristone après sept semaines de vie et il existait un groupe contrôle, toutes les souris étaient sacrifiées à quatorze semaines, et l'analyse histologique de leur utérus montrait une diminution significative de la prévalence de l'adénomyose chez les souris exposées à la mifépristone (2 % *versus* 77 %) [57].

La recherche sur modèle murin semble montrer que la modulation des récepteurs de la progestérogène permettrait la régression des proliférations adénomyosiques en inhibant la prolifération cellulaire et stromale œstrogéno-dépendante [58].

### V.1.6.c. *Anti-aromatases*

L'efficacité du létrozole est comparable à celle des agonistes de la GnRH. Chez 32 patientes on a observé une diminution de 60 % des ménorragies, de 83 % des douleurs chroniques et une diminution du volume utérin de 49 % en 3 mois, et significativement moins d'effets secondaires à type de bouffées de chaleur, par ailleurs 2 patientes ont débuté une grossesse sous létrozole sans complication [40].

En effet, le tissu endométrial possède des récepteurs aux aromatasés, l'action anti-œstrogénique locale des anti-aromatases permet d'éviter les effets secondaires vasomoteurs et l'effet *flare-up* des agonistes qui pourrait être responsable d'une aggravation passagère des symptômes.

Par ailleurs, leur utilisation serait intéressante chez les patientes obèses du fait d'une action anti-œstrogénique double ovarienne et adipeuse.

La méta-analyse de Ferrero confirme les bénéfices apportés par les anti-aromatases, partiellement compensés par des effets indésirables [59].

Les anti-aromatases semblent donc avoir un avenir prometteur dans cette indication en cas de résistances aux autres traitements. Des études complémentaires sont nécessaires.

### V.1.6.d. *Nouveautés en recherche fondamentale*

#### V.1.6.d.1. **Andrographolide**

L'andrographolide est une molécule extraite de andrographis paniculate qui est une plante médicinale chinoise utilisée pour ses vertus anti-inflammatoires.

Son intérêt résiderait dans la diminution du TNF alpha au sein des cellules ectopiques endométriales, et par conséquent l'absence d'activation de NFkappaB qui est un dimère impliqué dans la transcription des gènes de protéines de l'inflammation tels que Cox2, les PGe2 et le VEGF au sein des cellules « adényomyotiques ».

Une étude menée sur modèle animal a montré une diminution du TNF et des protéines de l'inflammation de façon significative, l'andrographolide pourrait donc avoir une action intéressante sur les dysménorrhées [60].

#### V.1.6.d.2. **Metformine**

L'action de la metformine a été étudiée sur les cellules stromales endométriales au sein de tissus sains et adényomyosiques, elle inhiberait la croissance de cellules ectopiques par une activité AMP-kinase qui entraînerait la phosphorylation de PI3/AKT exprimé en cas d'adényomyose [61].

### V.1.6.d.3. Acide valproïque (dépakine)

Une équipe chinoise s'est intéressée à cette molécule habituellement utilisée pour traiter l'épilepsie. Douze patientes ont été incluses dans un essai étudiant l'efficacité d'un traitement par acide valproïque pendant trois mois ; deux groupes étaient formés et dans la 1<sup>re</sup> phase toutes les patientes étaient traitées par acide valproïque, puis un groupe de patientes bénéficiait d'un DIU au LNG et l'autre groupe n'avait plus de thérapeutique. À 6 mois, il a été observé une diminution importante des dysménorrhées et des dimensions utérines ainsi qu'une diminution significatives de ménorragies indépendamment de l'association au DIU. Cependant cette molécule demande encore à prouver son efficacité à court comme à long terme dans cette indication [10].

## V.2. Traitements chirurgicaux

### V.2.1. Traitements conservateurs

#### V.2.1.a. Traitement de la cavité utérine par hystérocopie

Il s'agit de traitements conservateurs chez les patientes ne souhaitant plus conserver leur fertilité.

- *Techniques de première génération*

Elles sont réalisées sous contrôle hystérocopique (résection à l'anse diathermique ou destruction à la rollerball). Elles traitent l'endomètre sur toute son épaisseur, empêchant en théorie la régénération endométriale. L'intérêt d'une préparation par agoniste de la GnRh peut faciliter la procédure mais n'influence pas l'efficacité sur la symptomatologie finale [62].

L'endométréctomie à l'anse a fait preuve de son efficacité, mais il demeure 20 à 50 % d'échecs.

L'intérêt de l'insertion associée d'un DIU-LNG a été évalué dans une étude incluant 43 patientes traitées par endométréctomie associée à un Mirena<sup>®</sup> versus Mirena<sup>®</sup> seul. On retrouve des résultats en faveur de l'association endométréctomie-DIU concernant les symptômes hémorragiques mais pas ceux liés à la douleur [54], et dans une autre étude incluant 89 patientes avec 3 groupes (DIU depuis 5 ans, endométréctomie associée à un DIU et groupe contrôle), les ménorragies et les dysménorrhées sont significativement diminuées ainsi que les taux de protéines pro-inflammatoires comme COX 2 et les aromatasés [63].

- *Techniques de seconde génération*

Elles sont intéressantes car présentent peu de complications (diffusion optimale de la chaleur et donc peu de zones laissées non traitées).

Il s'agit de dispositifs introduits dans la cavité utérine délivrant soit de l'eau chaude directement (Hydrotherm ablator), soit par l'intermédiaire d'un ballon (Thermachoice, Cavatherm), soit une énergie induite par un courant bipolaire (Novasure™). Il n'existe pas nécessairement de contrôle hystéroscopique dans ces techniques.

Quelle que soit leur génération, les résections ou destructions endométriales traitent les ménorragies avec des résultats objectifs (normalisation des scores de saignement) et subjectifs (satisfaction des patientes) de l'ordre de 90 % à 1 an à 70 % à 5 ans. Ces traitements ont été étudiés dans le cadre d'hémorragies fonctionnelles et non spécifiquement de l'adénomyose [64].

Le taux d'aménorrhées obtenu est variable et il augmente avec l'âge (> 67 % après 50 ans dans une série de 162 patientes suivies à 32 mois). Chez les patientes ayant des saignements persistants en péri-ménopause, le risque d'avoir une hystérectomie pour échec d'endométréctomie augmente avec le temps.

Le facteur limitant de ces techniques est qu'elles ne sont pas adaptées aux gros utérus, plus fréquents dans cette pathologie. Une hystérométrie > 10 cm constitue une contre-indication aux techniques de réductions endométriales par Novasure™, et elles ne sont pas indiquées dans les techniques par ballonnet lorsque l'hystérométrie est > 12 cm [64].

La thermodestruction par le système Novasure™ présente des résultats encourageants, ainsi dans une série de 90 patientes traitées pour ménorragies anormales, 19 patientes porteuses d'adénomyose ont vu leurs symptômes hémorragiques régresser de 84 % et les dysménorrhées de 70 % avec 84 % de satisfaction générale des patientes avec un recul de 18 mois [65].

#### *V.2.1.b. Traitement du muscle utérin par cœlioscopie, laparotomie ou imagerie interventionnelle*

##### **V.2.1.b.1. La métrectomie**

La métrectomie de réduction est une technique chirurgicale d'exérèse de tissus adénomyomateux, elle diminuerait les ménorragies dans 50 % des cas.

Une série de 104 patientes japonaises sévèrement invalidées par leurs symptômes désirant conserver leur utérus ont été opérées par laparotomie selon une technique de résection des tissus adénomyomateux et une reconstruction en 3 plans (Figure 10).

Les résultats sur les dysménorrhées et les ménorragies étaient évalués sur les EVA pré- et postopératoires à 3, 6, 12 et 24 mois, avec une réduction significative quel que soit le symptôme fonctionnel

concerné. Il est à noter que 16 patientes sur 26 qui avaient un désir de grossesse ont été enceintes et 14 d'entre elles ont mené leur grossesse à terme sans rupture utérine [66].

**V.2.1.b.2. Adénomyectomie**

Il s'agit d'un geste chirurgical difficile par comparaison à la myomectomie. En effet, les adénomyomes ne possèdent pas de coque et il n'existe donc pas de plan de clivage, on laisse donc probablement en place du tissu pathologique.

**V.2.1.b.3. Ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU)**

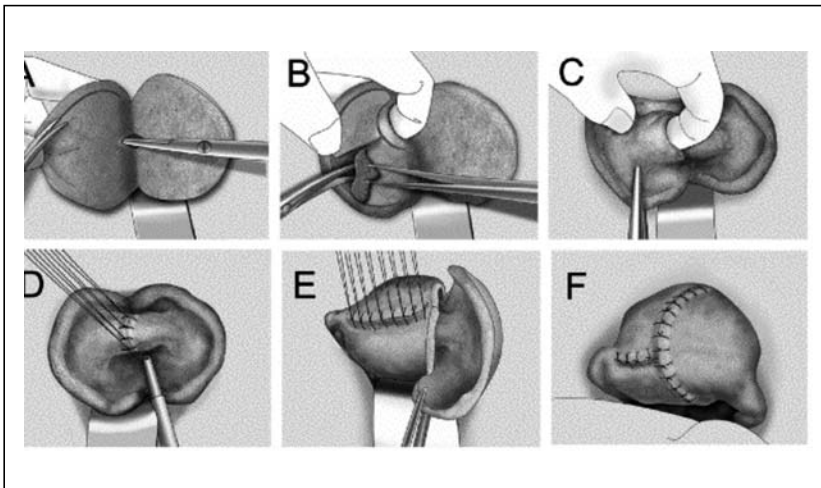
Il s'agit d'une technique réalisée sous contrôle IRM ou échographique utilisant l'effet thermique d'un faisceau d'ondes ultrasonores pour créer une destruction tissulaire initialement utilisée pour la destruction des fibromes et lors de pathologie prostatique [67].

Le recul est encore insuffisant du fait du faible effectif de patientes traitées jusqu'à maintenant, en particulier il n'existe pas d'essai contrôlé randomisé.

Il existe une série de 12 patientes réparties en 4 groupes selon l'intensité d'énergie utilisée (290, 340, 380, 420 W) qui ont vu leurs symptômes douloureux régresser respectivement de 25 %, 58 %, 66 % et 83 % à 3 mois sans description de complication [68].

Une autre série de 10 patientes porteuses d'adénomyomes de diamètre moyen autour de 56 mm a bénéficié de cette technique, à 12 mois les patientes étaient évaluées par un questionnaire de qualité

Figure 10 - Technique de la métrectomie





de vie et décrivaient une amélioration de 25 % de la globalité de leurs symptômes [69].

Il existe une série de cas de 2 patientes de 39 et 40 ans prises en charge selon cette technique en ambulatoire ; les ultrasons sont focalisés sur la zone cible sous contrôle IRM et, après repérage du volume cible, ils permettent d'obtenir un réchauffement tissulaire de 60 à 80° puis la nécrose de la zone concernée. Les patientes étaient questionnées à 6 mois, elles présentaient toutes les deux une amélioration des ménorragies et la disparition des dysménorrhées [70].

L'efficacité de ce traitement semble donc pour le moment modeste mais semble intéressante pour soulager les patientes de leur symptomatologie douloureuse, il n'existe pas assez de données sur les ménorragies.

Leur rapport coût-efficacité mérite d'être précisé.

#### **V.2.1.b.4. Ablation par radiofréquence**

Le réchauffement par radiofréquence en période proliférative s'est révélé intéressant voire supérieur à l'ablation endométriale [71], d'autres études sont nécessaires.

#### *V.2.1.c. Traitement des artères utérines*

##### **V.2.1.c.1. Embolisation des artères utérines**

L'embolisation des artères utérines permet la réduction du volume utérin et de l'épaisseur moyenne de la zone jonctionnelle en IRM. Elle permettrait la suppression rapide des métrorragies et des dysménorrhées.

Après quelques petites séries encourageantes de patientes, 43 patientes embolisées ont vu leurs symptômes régresser dans 95 à 78 % des cas à 3 mois ainsi que leur volume utérin diminuer de 33 % [72], et 18 patientes embolisées ont vu les ménorragies régresser à 6 mois ainsi que leur volume utérin diminuer de 15 % [73].

Une revue de la littérature menée en 2012 a évalué l'efficacité à court et à long terme de l'embolisation des artères utérines. L'efficacité à court terme chez 102 patientes (9 mois) est de 84 % et diminue à 66 % à long terme chez 135 patientes (40 mois), la réduction moyenne du volume utérin à 60 mois était de 27 % , 13 % des patientes ont bénéficié d'une hystérectomie à long terme (ce groupe ne comprenant pas que les cas d'adénomyoses pures mais également les cas de myomes associés) [74].

Les facteurs expliquant les échecs pourraient être d'ordre anatomique, ainsi une étude s'intéressant aux branches collatérales de l'AMI destinées à l'utérus retrouve une association significative à l'adénomyose [75].

Les effets secondaires sont rares (douleurs postopératoires, fièvre), un cas de complication grave avec nécrose vésicale a été rapporté.

Il existe un critère prédictif d'efficacité en IRM basé sur le signal d'intensité en séquence T2 avec un seuil à 0,475 associé à un succès autour de 66 % d'efficacité d'embolisation pouvant fournir une aide précieuse au choix thérapeutique [76]. Dans une autre équipe 40 patientes atteintes d'adénomyose pure étaient classées en 3 groupes selon l'aspect IRM en séquence T2 (« dark » - « low » - « heterogenous »). Ainsi, 100 % des patientes « dark » avaient une nécrose de l'adénomyose complète et respectivement 89 et 33 % avaient une réponse complète dans les autres groupes [77].

L'embolisation est une technique encourageante. Une équipe coréenne a réalisé des embolisations selon un protocole en 3 étapes par l'injection de microparticules polyvinyl alcool de diamètre croissant (150-250, 250-355, 355-500 microns). Quatre-vingt-deux virgule cinq pour cent présentaient une nécrose adényomateuse complète n'ayant pas récidivé à 18 mois, celles qui avaient une nécrose incomplète ont présenté des ménorragies dans 4 cas sur 5 [77].

Aucune information sur le risque de ménopause précoce compte tenu de la taille des microparticules utilisées n'est disponible. En effet l'impact ovarien lors de l'embolisation n'est pas précisément documenté, et une étude coréenne a étudié un critère prédictif d'embolisation artérielle ovarienne chez 349 patientes basé sur la comparaison du calibre de l'artère utérine et du calibre de l'artère mésentérique inférieure mesurés en IRM. Il y avait significativement davantage d'embolisations ovariennes en cas de diamètre de l'artère utérine non mesurable ou inférieur à celui de l'artère mésentérique inférieure (41 % *versus* 2,8 %) [75].

#### **V.2.1.c.2. Ligature bilatérale des artères utérines par coelioscopie**

Son efficacité semble moindre que l'embolisation [64].

#### **V.2.2. Traitement radical**

L'hystérectomie est le traitement réservé aux cas où les solutions conservatrices ne permettent pas une diminution des symptômes chez les femmes ne désirant plus de grossesse.

Réalisée en dernière intention, elle peut être partielle, subtotale ou totale. Ce principe d'hystérectomie non totale, pratiquée surtout outre-Atlantique, vient du fait que l'excision du myomètre malade suffit seul à traiter la symptomatologie. La localisation et le degré d'extension de l'adénomyose doivent donc être définis avec précision en préopératoire par les examens d'imagerie. Ces interventions se réalisent par voie coelioscopique si le volume utérin le permet et peuvent être précédées

d'un traitement par agonistes du GnRH. L'hystérectomie totale est préférée à l'hystérectomie subtotale dans les cas d'adénomyose extensive où le risque de récurrence des ménorragies et de la dysménorrhée est important. Le choix entre hystérectomie totale et subtotale dépend essentiellement de l'état du col, du cul-de-sac de Douglas et de la cloison rectovaginale. L'hystérectomie subtotale est habituellement plus rapide et moins morbide que l'hystérectomie totale lorsqu'elle est réalisée par cœlioscopie. Mais s'il existe une endométriose de la cloison ou un adénomyome cervical, une hystérectomie totale doit être pratiquée. Par voie vaginale, sa morbidité est moindre et les suites opératoires sont plus simples. Une cœlioscopie peut précéder la chirurgie vaginale afin de s'assurer de l'absence d'endométriose péritonéale ou pour traiter les annexes. Le traitement conservateur ou radical des annexes est fonction de l'âge de la patiente, de l'existence d'une pathologie annexielle (endométriose) ou de lésions d'endométriose péritonéale associée. Dans ce dernier cas, l'ovariectomie bilatérale participe au traitement étiologique de la maladie en bloquant la prolifération des foyers d'endomètre ectopique. La voie abdominale reste indiquée en cas d'adénomyose survenant sur un volumineux utérus fibreux coexistant souvent avec des fibromes, en présence d'adhérences ou si la chirurgie doit comporter un geste vésical ou rectal pour exciser des foyers d'endométriose. Le choix entre ces différentes voies d'abord est aussi fonction de l'expérience des gynécologues en chirurgie cœlioscopique et vaginale.

## VI. STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

On ne traitera que les patientes symptomatiques.

### VI.1. Hémorragies

#### *VI.1.1 Traitement médical*

Un traitement médical est habituellement prescrit en première intention. Le traitement le plus efficace est souvent le plus atrophiant, son observance doit être bonne et les effets secondaires doivent être limités pour permettre une prescription de longue durée. En effet, il n'existe pas de traitement médicamenteux curatif de l'adénomyose et l'arrêt du traitement conduit en général à une reprise évolutive de la maladie [78]. Dans cette indication, le DIU-LNG paraît le plus adapté,

car il remplit toutes les conditions citées ci-dessus. De plus, l'efficacité du Mirena® a été démontrée chez des femmes atteintes d'adénomyose avec une régression des saignements, une normalisation des paramètres hématologiques et une réponse anatomique objectivée par une diminution échographique du volume utérin.

On réévaluera l'efficacité du DIU à 3 ans en vue d'un éventuel changement, celle-ci diminuant dans le temps.

Si la patiente ne souhaite pas de DIU, l'alternative est le traitement par progestatifs PO dont il faudra la prévenir du risque rapide de récédive.

Si la patiente ne souhaite pas de DIU et qu'elle souhaite un temps de réflexion avant un traitement chirurgical, on peut lui proposer un traitement par progestatif ou par agoniste de la GnRH.

### ***VI.1.2 Traitement chirurgical***

En cas d'échec du traitement médical bien conduit (3 à 6 mois pour les traitements per os, 6 à 12 mois pour le DIU-LNG), un traitement chirurgical est indiqué. Il doit être précédé d'une imagerie de l'utérus (échographie ou mieux IRM) pour juger du type d'adénomyose. Il n'est indiqué que chez des patientes sans désir de grossesse ultérieur.

Une adénomyose superficielle peut être traitée par résection ou réduction endométriale avec un taux de succès supérieur à 70 % [79-81]. Les techniques de 2<sup>e</sup> génération doivent être privilégiées, car les complications sont rares et, grâce à la diffusion optimale de la chaleur, le risque de laisser des zones d'endomètre non traitées est diminué. Cela explique probablement les taux élevés d'aménorrhée produits par certaines méthodes qui garantissent un bon résultat à long terme. Ces systèmes de thermocoagulation ont aussi leurs limites. Ils ne sont pas adaptés aux gros utérus, très fréquents chez les femmes atteintes d'adénomyose. Ainsi, les cavités utérines profondes de plus de 10 cm sont des contre-indications aux réductions endométriales par Novasure™. Les thermocoagulations par ballonnet ne sont pas indiquées lorsque l'hystérométrie est supérieure à 12 cm. Dans ce cas, il vaut mieux recourir aux techniques hystéroscopiques éventuellement précédées d'une préparation par agonistes du GnRH afin de faciliter la destruction de l'endomètre et augmenter ainsi les chances de succès.

Par ailleurs, l'association à un DIU au lévonorgestrel permettrait d'augmenter l'efficacité de ce traitement [54, 79].

L'embolisation est efficace sur les symptômes hémorragiques et mérite d'être proposée en alternative à une hystérectomie, notamment en cas de comorbidités de la patiente, de risque anesthésique important

ou du souhait de conserver son utérus, le recul est encore insuffisant pour assurer une efficacité à long terme aux patientes.

L'hystérectomie est classiquement réservée aux échecs des traitements conservateurs. Elle peut aussi être proposée d'emblée en cas d'adénomyose profonde, sur décision de la patiente ou sur décision médicale lorsqu'il existe des lésions associées ou des facteurs de risque de cancer de l'endomètre.

Toutes ces modalités thérapeutiques doivent être intégrées dans un projet médical cohérent partagé avec la patiente pour éviter les insatisfactions liées à la pérennisation de traitements peu efficaces ou inadaptés.

## VI.2. Douleurs

Lorsqu'elles sont isolées, les dysménorrhées peuvent être traitées en première intention par les anti-prostaglandines en comprimés ou en suppositoires. Le traitement est débuté avant les règles, à doses efficaces et pendant une durée suffisante.

Les DIU hormonaux permettent une régression des dysménorrhées chez les femmes porteuses d'adénomyose et semblent donc bien adaptés lorsque les douleurs sont associées aux hémorragies.

Si les douleurs sont aussi rapportées à de l'endométriозe, les agonistes du GnRH sont indiqués. Efficaces sur les hémorragies et la dysménorrhée, leur utilisation est limitée à 6 mois du fait des conséquences fonctionnelles et de leur coût.

En cas d'échec, un traitement chirurgical est discuté. Par rapport aux hémorragies, l'efficacité des endométréctomies sur les douleurs est moins bien documentée. Dans une étude randomisée comparant thermocoagulation et résection chez 51 femmes hémorragiques, 5 des 6 femmes ayant une dysménorrhée préopératoire étaient soulagées après traitement. En revanche, 4 autres femmes rapportaient une dysménorrhée *de novo*, dont 3 après ballonnet. Le risque iatrogène des techniques de thermocoagulation, en développant des foyers d'adénomyose profonde, est parfois évoqué.

Le traitement électif des adénomyomes par résection ou par radiofréquence a permis de faire régresser les dysménorrhées dans les rares cas décrits.

Les douleurs sont en fait plus complexes à traiter de façon conservatrice que les hémorragies. Les rares séries publiées concernent plus les dysménorrhées que les douleurs pelviennes chroniques non

cycliques ou la dyspareunie profonde qui font aussi partie du cortège des signes fonctionnels de l'adénomyose.

La technique de destruction de l'adénomyose a montré de bons résultats sur les symptômes douloureux et peut s'envisager quel que soit le terrain de la patiente.

Une autre alternative est la métrectomie qui sera réservée aux patientes présentant une adénomyose sévère avec volonté de conserver leur utérus ou n'ayant pas accompli leur désir de grossesse.

Seule l'hystérectomie peut soulager définitivement les patientes. Ce traitement doit être précédé au minimum d'une imagerie de l'utérus pour conforter le diagnostic et d'une évaluation psychologique pour appréhender la part fonctionnelle attribuée à ces douleurs complexes.

## Bibliographie

- [1] Fernandez H, Donnadieu AC. Adenomyosis. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2007;36:179-85.
- [2] Bergeron C, Amant F, Ferenczy A. Pathology and physiopathology of adenomyosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2006; 20:511-21.
- [3] Bergholt T, Eriksen L, Berendt N, Jacobsen M, Hertz JB. Prevalence and risk factors of adenomyosis at hysterectomy. *Hum Reprod* 2001;16:2418-21.
- [4] Taran FA, Weaver AL, Coddington CC, Stewart EA. Understanding adenomyosis: a case control study. *Fertil Steril* 2010;94:1223-8.
- [5] Templeman C, Marshall SF, Ursin G, Horn-Ross PL, Clarke CA, Allen M *et al.* Adenomyosis and endometriosis in the California Teachers Study. *Fertil Steril* 2008; 90:415-24.
- [6] Weiss G, Maseelall P, Schott LL, Brockwell SE, Schocken M, Johnston JM. Adenomyosis a variant, not a disease? Evidence from hysterectomized menopausal women in the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Fertil Steril* 2009;91:201-6.
- [7] Yeniel O, Cirpan T, Ulukus M, Ozbal A, Gundem G, Ozsener S *et al.* Adenomyosis: prevalence, risk factors, symptoms and clinical findings. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2007;34:163-7.
- [8] Naftalin J, Hoo W, Pateman K, Mavrelou D, Holland T, Jurkovic D. How common is adenomyosis? A prospective study of prevalence using transvaginal ultrasound in a gynaecology clinic. *Hum Reprod* 2012;27:3432-9.
- [9] Wery O, Thille A, Gaspard U, van den Brule F. Adenomyosis: update on a frequent but difficult diagnosis. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2005;34:633-48.
- [10] Liu X, Nie J, Guo SW. Elevated immunoreactivity to tissue factor and its association with dysmenorrhea severity and the amount of menses in adenomyosis. *Hum Reprod* 2011; 26:337-45.
- [11] Harada M, Osuga Y, Hirota Y, Koga K, Morimoto C, Hirata T *et al.* Mechanical stretch stimulates interleukin-8 production in endometrial stromal cells: possible implications in endometrium-related events. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1144-8.
- [12] Munro MG, Critchley HO, Fraser IS. The flexible FIGO classification concept for underlying causes of abnormal uterine bleeding. *Semin Reprod Med* 2011;29:391-9.
- [13] Ortiz DD. Chronic pelvic pain in women. *Am Fam Physician* 2008;77:1535-42.
- [14] Musset R. Uterine adenomyosis. *Cah Coll Med Hop Paris* 1968;9:1001-11.
- [15] Walsh JW, Taylor KJ, Rosenfield AT. Gray scale ultrasonography in the diagnosis of endometriosis and adenomyosis. *AJR Am J Roentgenol* 1979;132:87-90.
- [16] Bohlman ME, Ensor RE, Sanders RC. Sonographic findings in adenomyosis of the uterus. *AJR Am J Roentgenol* 1987;148:765-6.
- [17] Siedler D, Laing FC, Jeffrey RB, Jr, Wing VW. Uterine adenomyosis. A difficult sonographic diagnosis. *J Ultrasound Med* 1987; 6:345-9.
- [18] Bazot M, Cortez A, Darai E, Rouger J, Chopier J, Antoine JM *et al.* Ultrasonography compared with magnetic resonance imaging for the diagnosis of adenomyosis: correlation with histopathology. *Hum Reprod* 2001;16:2427-33.
- [19] Ascher SM, Arnold LL, Patt RH, Schrufer JJ, Bagley AS, Semelka RC *et al.* Adenomyosis: prospective comparison of MR imaging and transvaginal sonography. *Radiology* 1994;190:803-6.
- [20] Brosens JJ, de Souza NM, Barker FG, Paraschos T, Winston RM. Endovaginal ultrasonography in the diagnosis of adenomyosis uteri: identifying the predictive characteristics. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102:471-4.
- [21] Atri M, Reinhold C, Mehio AR, Chapman WB, Bret PM. Adenomyosis: US features with histologic correlation in an in-vitro study. *Radiology* 2000;215:783-90.
- [22] Exacoustos C, Brienza L, Di Giovanni A, Szabolcs B, Romanini ME, Zupi E *et al.* Adenomyosis: the three-dimensional sonographic findings of the junctional zone and correlation with histology. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;37:471-9.
- [23] Fedele L, Bianchi S, Dorta M, Arcaini L, Zanotti F, Carinelli S. Transvaginal ultrasonography in the diagnosis of diffuse

adenomyosis. *Fertil Steril* 1992;58:94-7.

[24] Reinhold C, Atri M, Mehio A, Zakarian R, Aldis AE, Bret PM. Diffuse uterine adenomyosis: morphologic criteria and diagnostic accuracy of endovaginal sonography. *Radiology* 1995;197:609-14.

[25] Verma SK, Lev-Toaff AS, Baltarowich OH, Bergin D, Verma M, Mitchell DG. Adenomyosis: sonohysterography with MRI correlation. *AJR Am J Roentgenol* 2009;192: 1112-6.

[26] Tessarolo M, Bonino L, Camanni M, Deltetto F. Elastasonography: a possible new tool for diagnosis of adenomyosis? *Eur Radiol* 2011;21:1546-52.

[27] Stamatopoulos CP, Mikos T, Grimbizis GF, Dimitriadis AS, Efstratiou I, Stamatopoulos P *et al.* Value of magnetic resonance imaging in diagnosis of adenomyosis and myomas of the uterus. *J Minim Invasive Gynecol* 2012;19:620-6.

[28] Togashi K, Ozasa H, Konishi I, Itoh H, Nishimura K, Fujisawa I *et al.* Enlarged uterus: differentiation between adenomyosis and leiomyoma with MR imaging. *Radiology* 1989;171:531-4.

[29] Byun JY, Kim SE, Choi BG, Ko GY, Jung SE, Choi KH. Diffuse and focal adenomyosis: MR imaging findings. *Radiographics* 1999;19 Spec No:S161-70.

[30] Reinhold C, McCarthy S, Bret PM, Mehio A, Atri M, Zakarian R *et al.* Diffuse adenomyosis: comparison of endovaginal US and MR imaging with histopathologic correlation. *Radiology* 1996;199:151-8.

[31] Nghiem HV, Herfkens RJ, Francis IR, Sommer FG, Jeffrey RB, Jr, Li KC *et al.* The pelvis: T2-weighted fast spin-echo MR imaging. *Radiology* 1992;185:213-7.

[32] Smith RC, Reinhold C, Lange RC, McCauley TR, Kier R, McCarthy S. Fast spin-echo MR imaging of the female pelvis. Part I. Use of a whole-volume coil. *Radiology* 1992;184:665-9.

[33] Smith RC, Reinhold C, McCauley TR, Lange RC, Constable RT, Kier R *et al.* Multicoil high-resolution fast spin-echo MR imaging of the female pelvis. *Radiology* 1992;184:671-5.

[34] Takeuchi M, Matsuzaki K. Adenomyosis: usual and unusual imaging manifestations, pitfalls, and problem-solving MR imaging techniques. *Radiographics* 2011;31:99-115.

[35] Ozsarlak O, Schepens E, de Schepper AM, Deckers F, Parizel PM, Campo R. Transient

uterine contraction mimicking adenomyosis on MRI. *Eur Radiol* 1998;8:54-6.

[36] Roman H, Loisel C, Puscasiu L, Sentilhes L, Marpeau L. Management of menometrorrhagia in women with and without pregnancy intention: hierarchy of therapies. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2008;37(8):S405-17.

[37] Falk RJ, Mullin BR. Exacerbation of adenomyosis symptomatology by estrogen-progestin therapy: a case report and histopathological observations. *Int J Fertil* 1989; 34:386-9.

[38] Negami AI, Sasaki H, Tominaga T. Therapeutic effects of danazol on endometrial cells may be activated by the presence of extracellular matrix. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:739-43.

[39] Luisi S, Razzi S, Lazzeri L, Bocchi C, Severi FM, Petraglia F. Efficacy of vaginal danazol treatment in women with menorrhagia during fertile age. *Fertil Steril* 2009;92:1351-4.

[40] Badawy AM, Elnashar AM, Mosbah AA. Aromatase inhibitors or gonadotropin-releasing hormone agonists for the management of uterine adenomyosis: a randomized controlled trial. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012;91:489-95.

[41] Huang FJ, Kung FT, Chang SY, Hsu TY. Effects of short-course buserelin therapy on adenomyosis. A report of two cases. *J Reprod Med* 1999;44:741-4.

[42] Lin J, Sun C, Zheng H. Gonadotropin-releasing hormone agonists and laparoscopy in the treatment of adenomyosis with infertility. *Chin Med J (Engl)* 2000;113:442-5.

[43] Nelson JR, Corson SL. Long-term management of adenomyosis with a gonadotropin-releasing hormone agonist: a case report. *Fertil Steril* 1993;59:441-3.

[44] Khan KN, Kitajima M, Hiraki K, Fujishita A, Sekine I, Ishimaru T *et al.* Changes in tissue inflammation, angiogenesis and apoptosis in endometriosis, adenomyosis and uterine myoma after GnRH agonist therapy. *Hum Reprod* 2010;25:642-53.

[45] Morelli M, Rocca ML, Venturella R, Mocciaro R, Zullo F. Improvement in chronic pelvic pain after gonadotropin releasing hormone analogue (GnRH-a) administration in premenopausal women suffering from adenomyosis or endometriosis: a retrospective study. *Gynecol Endocrinol* 2013;29:305-8.

[46] Akira S, Mine K, Kuwabara Y, Takeshita



- T. Efficacy of long-term, low-dose gonadotropin-releasing hormone agonist therapy (draw-back therapy) for adenomyosis. *Med Sci Monit* 2009;15:CR1-4.
- [47] Kang JL, Wang XX, Nie ML, Huang XH. Efficacy of gonadotropin-releasing hormone agonist and an extended-interval dosing regimen in the treatment of patients with adenomyosis and endometriosis. *Gynecol Obstet Invest* 2010;69:73-7.
- [48] Friedman AJ, Hornstein MD. Gonadotropin-releasing hormone agonist plus estrogen-progestin "add-back" therapy for endometriosis-related pelvic pain. *Fertil Steril* 1993;60:236-41.
- [49] Fedele L, Bianchi S, Raffaelli R, Portuese A, Dorta M. Treatment of adenomyosis-associated menorrhagia with a levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Fertil Steril* 1997;68:426-9.
- [50] Sheng J, Zhang WY, Zhang JP, Lu D. The LNG-IUS study on adenomyosis: a 3-year follow-up study on the efficacy and side effects of the use of levonorgestrel intrauterine system for the treatment of dysmenorrhea associated with adenomyosis. *Contraception* 2009;79:189-93.
- [51] Ozdegirmenci O, Kayikcioglu F, Akgul MA, Kaplan M, Karcaaltincaba M, Haberal A *et al.* Comparison of levonorgestrel intrauterine system *versus* hysterectomy on efficacy and quality of life in patients with adenomyosis. *Fertil Steril* 2011;95:497-502.
- [52] Keleki S, Keleki KH, Yilmaz B. Effects of levonorgestrel-releasing intrauterine system and T380A intrauterine copper device on dysmenorrhea and days of bleeding in women with and without adenomyosis. *Contraception* 2012;86:458-63.
- [53] Zheng Z, Wang NN, Wang JH, Gan XQ, Zheng QQ, Ke PQ. Effect of levonorgestrel-releasing intrauterine system combined with GnRH analogue for treatment of large adenomyosis. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2010;30:541-3, 6.
- [54] Zhang P, Song K, Li L, Yukuwa K, Kong B. Efficacy of combined levonorgestrel-releasing intrauterine system with gonadotropin-releasing hormone analog for the treatment of adenomyosis. *Med Princ Pract* 2013;22(5):480-3.
- [55] Zhang X, Yuan H, Deng L, Hu F, Ma J, Lin J. Evaluation of the efficacy of a danazol-loaded intrauterine contraceptive device on adenomyosis in an ICR mouse model. *Hum Reprod* 2008;23:2024-30.
- [56] Igarashi M, Abe Y, Fukuda M, Ando A, Miyasaka M, Yoshida M *et al.* Novel conservative medical therapy for uterine adenomyosis with a danazol-loaded intrauterine device. *Fertil Steril* 2000;74:412-3.
- [57] Zhou YF, Matsuda 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;67:2713-20.
- [58] Nagasawa H, Aoki M, Mori T, Yamamoto K, Inaba T, Mori J. Stimulation of mammary tumorigenesis and inhibition of uterine adenomyosis by suppressed progesterone effects in SHN mice. *Anticancer Res* 1989;9:827-32.
- [59] Ferrero S, Ragni N, Remorgida V. Deep dyspareunia: causes, treatments, and results. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2008;20:394-9.
- [60] Li B, Chen M, Liu X, Guo SW. Constitutive and tumor necrosis factor-alpha-induced activation of nuclear factor-kappaB in adenomyosis and its inhibition by andrographolide. *Fertil Steril* 2013;100:568-77.
- [61] Xue J, Zhang H, Liu W, Liu M, Shi M, Wen Z *et al.* Metformin inhibits growth of eutopic stromal cells from adenomyotic endometrium via AMPK activation and subsequent inhibition of AKT phosphorylation: a possible role in the treatment of adenomyosis. *Reproduction* 2013;146:397-406.
- [62] Preutthipan S, Herabutya Y. Hysteroscopic rollerball endometrial ablation as an alternative treatment for adenomyosis with menorrhagia and/or dysmenorrhea. *J Obstet Gynaecol Res* 2010;36:1031-6.
- [63] Maia H Jr, Haddad C, Casoy J, Maia R, Pinheiro N, Coutinho EM. Effect of a hormone-releasing intrauterine system (Mirena®) on aromatase and Cox-2 expression in patients with adenomyosis submitted or not, to endometrial resection. *Int J Womens Health* 2012;4:175-83.
- [64] Brun JL, Andre G, Descat E, Creux H, Vigier J, Dallay D. Methods and efficacy of medical and surgical treatment of non functional menorrhagia. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2008;37(8):S368-83.
- [65] Maillet L, de Saint-Hilaire P, Rudigoz RC, Dubernard G. Evaluation of endometrectomy by radiofrequency for premenopausal

women: a retrospective study. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2013;42:458-63.

[66] Osada H, Silber S, Kakinuma T, Nagaishi M, Kato K, Kato O. Surgical procedure to conserve the uterus for future pregnancy in patients suffering from massive adenomyosis. *Reprod Biomed Online* 2011;22:94-9.

[67] Coakley FV, Foster BR, Farsad K, Hung AY, Wilder KJ, Amling CL *et al.* Pelvic applications of MR-guided high intensity focused ultrasound. *Abdom Imaging* 2013.

[68] Wang W, Wang Y, Tang J. Safety and efficacy of high intensity focused ultrasound ablation therapy for adenomyosis. *Acad Radiol* 2009;16:1416-23.

[69] Fan TY, Zhang L, Chen W, Liu Y, He M, Huang X *et al.* Feasibility of MRI-guided high intensity focused ultrasound treatment for adenomyosis. *Eur J Radiol* 2012;81:3624-30.

[70] Polina L, Nyapathy V, Mishra A, Yellamanthili H, Vallabhaneni MP. Noninvasive treatment of focal adenomyosis with MR-guided focused ultrasound in two patients. *Indian J Radiol Imaging* 2012;22:93-7.

[71] Cho HH, Song YH, Kim MR, Hwang SJ, Kim JH. Immunohistochemical changes of adenomyosis after heat therapy: comparison of radiofrequency myolysis and endoablation. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2012;39:65-8.

[72] Kim MD, Won JW, Lee DY, Ahn CS. Uterine artery embolization for adenomyosis without fibroids. *Clin Radiol* 2004;59:520-6.

[73] Pelage JP, Jacob D, Fazel A, Namur J, Laurent A, Rymer R *et al.* Midterm results of uterine artery embolization for symptomatic adenomyosis: initial experience. *Radiology* 2005;234:948-53.

[74] Popovic M, Puchner S, Berzaczy D, Lammer J, Bucek RA. Uterine artery embolization for the treatment of adenomyosis: a review. *J Vasc Interv Radiol* 2011;22:901-9; quiz 9.

[75] Chang S, Lee MS, Kim MD, Yoon CJ, Jung DC, Lee M *et al.* Inferior mesenteric artery collaterals to the uterus during uterine artery embolization: prevalence, risk factors, and clinical outcomes. *J Vasc Interv Radiol* 2013;24:1353-60.

[76] Jung DC, Kim MD, Oh YT, Won JY, Lee do Y. Prediction of early response to uterine arterial embolisation of adenomyosis: value of T2 signal intensity ratio of adenomyosis. *Eur Radiol* 2012;22:2044-9.

[77] Kim JY, Kim MD, Cho JH, Park SI, Lee MS. Uterine artery embolization for symptomatic adenomyosis in a patient with uterus didelphys. *J Vasc Interv Radiol* 2011;22:1489-91.

[78] Deffieux X, Fernandez H. Physiopathologic, diagnostic and therapeutic evolution in the management of adenomyosis: review of the literature. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2004;33:703-12.

[79] Maia H Jr, Maltez A, Coelho G, Athayde C, Coutinho EM. Insertion of Mirena® after endometrial resection in patients with adenomyosis. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2003;10:512-6.

[80] McCausland V, McCausland A. The response of adenomyosis to endometrial ablation/resection. *Hum Reprod Update* 1998;4:350-9.

[81] Mergui JL, Solidakis A. Adenomyosis: role of hysteroscopic treatment. *Contracept Fertil Sex* 1995;23:590-4.