

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur J. Lansac*

**Extrait des
Mises à jour
en Gynécologie
et Obstétrique**

—

**TOME XXXII
publié le 3.12.2008**



*TRENTE-DEUXIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2008*

Thermodestruction des fibromes utérins par ultrasons focalisés sous contrôle IRM : étude préliminaire après 1 an

H. MARRET ¹, F. TRANQUART ³, D. HERBRETEAU ²,
J.-P. COTTIER ², A. BLEUZEN ³, L. BENEUBU ¹, G. BODY ¹
(TOURS)

Les traitements non invasifs sont de plus en plus souvent proposés pour détruire tumeurs ou lésions internes. Il faut pour cela une énergie traversant la paroi sans l'abîmer et un contrôle de destruction de la lésion interne en temps réel pour éviter les complications. Les ultrasons sont cette énergie permettant de détruire par la chaleur, lorsqu'ils sont concentrés ou focalisés, sans abîmer la paroi où ils ne le sont pas encore. L'IRM permet un contrôle parfait du traitement de par la détection de la chaleur au sein des tissus. Depuis juillet 2007, nous disposons en France d'une telle méthode. Il était alors logique de s'attaquer à une tumeur bénigne et à la plus fréquente chez la femme avant la ménopause : le fibrome utérin. Environ 30 % des patientes en

CHU Bretonneau - 2 boulevard Tonnellé - 37044 Tours cedex 1

1 - Pôle de Gynécologie, Obstétrique, Médecine Fœtale et Reproduction Humaine

2 - Service de Neuroradiologie Interventionnelle

3 - Groupement d'Imagerie Médicale et Centre d'Innovation Technologique CIT

Correspondance : Professeur Henri Marret - E-mail : marret@med.univ-tours.fr

âge de procréer présentent un ou plusieurs fibromes, et un tiers d'entre elles sont symptomatiques avec bien souvent nécessité de réaliser un traitement soit pour diminuer les saignements, soit pour soulager des douleurs, soit enfin pour améliorer la fertilité ou réduire les risques obstétricaux des fibromes. De multiples traitements médicamenteux ou chirurgicaux sont disponibles ou en cours d'évaluation pour prendre en charge cette pathologie que tous les gynécologues ou médecins traitent au quotidien, mais tous ces traitements sont agressifs ou présentent des effets secondaires réels ou potentiels à plus ou moins long terme.

L'hystérectomie totale demeure pour les femmes gênées par les fibromes et qui ont accompli leur désir de fertilité une solution radicale et salvatrice. Il y a en France près de 70 000 hystérectomies chaque année et les fibromes en demeurent la principale indication. Néanmoins, cette dernière n'en reste pas moins mutilante et nombre de patientes, y compris en l'absence de désir de grossesse, préfèrent une solution conservatrice. La myomectomie est alors une solution conservatrice mais source de cicatrice, de douleur, de potentielle fragilité utérine et autres complications pendant la grossesse [13]. Selon leur souhait de contraception, ou à l'inverse de demande de grossesse et selon la taille, le nombre et la localisation des fibromes, le praticien va pouvoir sélectionner les meilleures prises en charge et séquence thérapeutique. L'objectif est alors d'améliorer les symptômes et la qualité de vie de la patiente tout en limitant le plus possible le caractère invasif et la durée du traitement. L'ablation ou la destruction du fibrome s'oppose alors à la simple diminution de taille de cette tumeur bénigne hormonodépendante.

Parmi les méthodes de destruction des fibromes, l'embolisation des artères utérines est à ce jour l'une des techniques les plus développées et désormais validées à long terme. Elle permet par une voie d'abord fémorale une embolisation sélective des artères utérines entraînant une ischémie puis une nécrose des myomes présents lors de la procédure [9, 12]. D'autres techniques plus ou moins invasives réalisables par cœlioscopie provoquent une myolyse (laser, énergie bipolaire ou cryothérapie) et permettent de réduire les symptômes dans les trois mois suivant la procédure.

C'est dans ce contexte qu'est apparue la thermodestruction des fibromes par ultrasons focalisés. Mise au point depuis le début des années 2000, cette technique est utilisée dans plusieurs centres pionniers depuis 2004 et sa diffusion a récemment démarré dans plusieurs pays européens, en Asie, aux États-Unis, au Canada et aussi en Amérique du Sud [1-8].

Comment cela marche ?

Le traitement par Ultrasons Focalisés (FUS) est un parfait exemple de traitement non agressif parfaitement sécurisé et contrôlé : aucun matériel n'est introduit dans le patient et la totalité de la procédure est guidée par imagerie.

Un dépôt énergétique est observé au cours de la propagation d'ondes acoustiques dans un tissu. En imagerie échographique, les ondes acoustiques présentent une faible intensité et n'entraînent qu'un dépôt énergétique négligeable si les consignes de sécurité sont respectées.

En thérapie par FUS au contraire, l'objectif est de maximiser le dépôt énergétique pour élever localement la température dans un territoire ciblé. Deux paramètres doivent être adaptés : intensité acoustique et focalisation du faisceau ultrasonore. En ce qui concerne l'intensité acoustique, une puissance voisine de 100 W/cm^2 est requise. Ceci est obtenu par utilisation de transducteurs spécifiques associés à une électronique de puissance. L'usage de transducteurs multiples, convergents, permet une focalisation active du faisceau ultrasonore et donc une concentration énergétique au point focal qui produira l'effet ablatif. Une zone de traitement efficace dont la taille peut varier de quelques millimètres à 30 ou 40 mm de long et de 7 à 8 mm de diamètre est ainsi obtenue.

À chaque cycle thérapeutique, une énergie voisine de 2 000 à 4 000 Joules est délivrée, amenant un échauffement conséquent au point focal. Une température locale supérieure à 55° C en une durée brève entraîne une thermocoagulation des protéines et de ce fait, une destruction cellulaire. Au cours des cycles thérapeutiques successifs, l'objectif est de se situer au-dessus d'un seuil de $70\text{-}75^\circ \text{ C}$. Cette méthode est très précise ; les tissus distants de 0,3 mm du point focal sont laissés intacts.

Comment réaliser ce traitement ?

Le transducteur d'ultrasons focalisés est positionné en regard de la zone à traiter localisée par ultrasons ou par imagerie par résonance magnétique. Le guidage par imagerie par résonance magnétique est employé en raison de sa capacité à localiser la zone à traiter, mais surtout à mesurer l'échauffement thermique obtenu et calculer une dose thermique. Celle-ci permet de cartographier les territoires traités. La sécurité du patient dérive aussi de cette mesure précise de température,

au degré près, permettant l'identification spatiale de dépôts énergétiques non souhaités dans la peau ou des tissus situés dans la trajectoire incidente du faisceau d'ultrasons.

L'absence d'anesthésie générale est un bénéfice majeur ainsi que démontrée dans les études coûts-bénéfices en Angleterre. Pour le traitement des fibromes, la patiente est couchée sur le transducteur et dans l'IRM. La durée de la procédure est variable selon la taille du fibrome mais il faut compter 3 heures de traitement pour un fibrome de 8 cm.

Quelles sont les contre-indications ?

En dehors de celles liées à l'IRM, ce sont celles résultant de la présence de structures absorbant les ultrasons focalisés sur le trajet incident. Une cicatrice cutanée ou une anse intestinale ne doivent pas croiser le faisceau d'ultrasons focalisés sous peine de brûlures cutanées ou de perforations intestinales graves. La présence de structures osseuses entraîne une concentration énergétique et une élévation régionale de température ; des atteintes de structures nerveuses longeant l'os sont alors possibles. Des modèles de dissipation thermique intégrés aux logiciels de planification de l'intervention imposent des distances de sécurité entre le trajet du faisceau et les structures à risque. Il est donc nécessaire de récuser pour le procédé les patientes ayant des cicatrices médianes ou des transversales hautes, les patientes ayant des fibromes très postérieurs avec des utérus rétroversés où des anses intestinales s'interposent même en procubitus et à vessie pleine, les fibromes trop volumineux avec une distance peau/limite postérieure du fibrome de plus de 12 cm ou des fibromes trop proches des vertèbres en arrière.

De même, une surcharge pondérale est un facteur limitant : éloignant la cible, il diminue l'efficacité thérapeutique ; une limite de poids est justifiée pour la plupart des IRM.

Les bonnes indications retenues sont celles de fibromes uniques, interstitiels, antérieurs, pas trop vascularisés (hypo-intenses en pondération T2), de moins de 10 cm.

En pratique, il faut plus de trois heures de temps pour traiter un fibrome de 8-10 cm afin d'en détruire au moins 60 %, la taille est donc un facteur limitant. De plus, le nombre de fibromes et leur localisation avec la symptomatologie présentée sont aussi des paramètres dont nous devons tenir compte. Nous ne traitons qu'un seul fibrome à la fois ou deux au maximum, il doit être principalement sous-séreux ou

interstitiel et non intracavitaire ou sous-muqueux prédominant, avec une taille entre 4 et 10 cm de plus grand diamètre. En présence d'un utérus polyfibromateux, il est possible d'associer les traitements en retirant un fibrome sous-muqueux de 20 mm par hystérocopie et en détruisant par ultrasons un fibrome interstitiel de 70 mm.

Enfin, il y a peu d'articles à ce jour sur les grossesses après traitement par ultrasons, et s'il n'y a pas de contre-indication théorique il convient d'être prudent, faute de données sur le sujet, des anomalies de placentation restant possibles.

L'EFFICACITÉ

Dans la littérature

Existant depuis 2002 et testée depuis dans plusieurs pays, la thermodestruction des fibromes par ultrasons focalisés a permis de traiter plus de 3 500 personnes à ce jour. Une des premières séries publiées sur 108 patientes retrouvait 79 % de satisfaction en termes de symptômes (hystérectomie évitée), ne traitant que 25-30 % du volume du fibrome avec contrôle de dévascularisation en postopératoire, obtenant une réduction de taille de 13 % [8] à 6 mois. Depuis, les résultats sont progressivement améliorés en traitant de plus en plus complètement les fibromes avec un résultat obtenu dès trois mois et stables à 1 an, permettant d'éviter une hystérectomie ou un autre traitement dans près de 75 % des cas si plus de 50 % du volume initial du fibrome est traité [2]. Le ratio fibrome dévascularisé sur fibrome vascularisé semble être le bon paramètre et celui permettant une corrélation avec la clinique et le taux de nécessité de second traitement pour le ou les fibromes traités [14]. Très peu d'effets secondaires sont rapportés, il y a peu de douleur en postopératoire immédiat montrant une très bonne tolérance de la technique par les patientes.

À Tours

Nous disposons depuis juillet 2007 d'un dispositif ExAblate 2000® qui associe l'imagerie par résonance magnétique (IRM) via l'appareil Signa® de GE à des ultrasons focalisés (de la société InSightec) pour détruire les fibromes. Cette technique n'est plus considérée comme

expérimentale et aucun avis du comité de protection des personnes n'a été nécessaire. Néanmoins, toutes les patientes ont donné leur consentement pour bénéficier de la technique.

La taille moyenne des fibromes traités était de 8 cm.

Sur les 41 patientes installées dans la machine entre juillet 2007 et août 2008 (âge moyen de 46 ans), et malgré une sélection multidisciplinaire rigoureuse (plus de 90 % des dossiers présentés étant refusés), nous déplorons au décours de cette phase d'apprentissage trois échecs par impossibilité de réalisation (interposition d'anse digestive, inefficacité des tirs), deux des trois patientes ont été traitées par une embolisation des artères utérines immédiate. Nous déplorons aussi trois échecs précoces de la technique ayant entraîné une hystérectomie pour persistance des symptômes à 2 mois, 7 mois et 12 mois. L'analyse histologique a montré une petite réduction de taille des fibromes de 10 % et une nécrose inférieure au volume de traitement. L'utérus était par ailleurs polyfibromateux et seuls le ou les deux plus volumineux fibromes avaient été partiellement détruits. Une patiente a été opérée un an plus tard d'une myomectomie : malgré un très bon résultat initial, une récurrence du fibrome avec disparition de la nécrose et revascularisation du myome après deux tentatives de FIV a fait réapparaître les symptômes.

De manière plus globale, 40 % (extrêmes de 0-75 %) du fibrome en moyenne ont été détruits, permettant d'obtenir un résultat de dévascularisation identique contrôlée en échographie de contraste et IRM post-procédure. Cinq patientes ont eu une procédure incomplète, celle-ci ayant dû être interrompue pour douleur, apparition d'anses intestinales ou impossibilité de tirs. Ce pourcentage de volume de fibrome détruit est insuffisant pour permettre d'obtenir des résultats satisfaisants en termes d'efficacité sur les symptômes à moyen terme. La plupart des patientes ayant bénéficié de moins de 40 % du volume détruit n'ont pas eu d'amélioration nette des symptômes. Seules les patientes ayant en moyenne plus de 50 % ont réellement une amélioration des symptômes décrits avant la procédure. Ce qui explique que 50 % de nos patientes seulement se sont améliorées pour les 17 qui ont eu un contrôle avec au moins 6 mois de recul. Il est noté qu'à 3 mois, la diminution du volume des myomes est moitié moindre que le volume détruit. À 6 mois, le volume de nécrose n'est plus que de 8 %. La nécrose de coagulation n'est pas la même que celle des myomes après embolisation où la persistance de la nécrose est plus durable.

Toutes les procédures ont été effectuées sous rémifentanyl (Ultiva®) qui permet une tolérance vigile parfaite et confortable de la

procédure. En termes de tolérance post-interventionnelle immédiate, les besoins en antalgiques de type morphinique ont été nuls autorisant la sortie de la patiente dans les 24 heures suivant l'intervention et permettant à l'avenir une prise en charge ambulatoire. Nous n'avons eu aucune complication grave, ni brûlure.

Pour bien apprécier les résultats, il est nécessaire de correctement évaluer l'efficacité sur les symptômes avec un questionnaire de qualité de vie et de le corrélér à l'efficacité en imagerie (IRM ou échographie de contraste). À l'heure actuelle, l'ensemble paraît dissocié, avec des réductions de taille de fibrome modeste malgré une symptomatologie parfois très améliorée. À l'inverse, les résultats sont parfois bons en termes de volume de fibrome détruit mais avec peu de retentissement sur les symptômes de la patiente, justifiant une alternative thérapeutique par embolisation, si un traitement conservateur est choisi, ou par hystérectomie. Il est important de bien informer les patientes de ce type de résultats qui doivent être comparés aux traitements conservateurs actuellement validés de type myomectomie ou embolisation des artères utérines.

Enfin, il existe une possibilité d'utiliser un traitement « néo-adjuvant » pour faciliter la prise en charge par FUS de certains myomes : un traitement médical par des analogues de la LhRH qui ont l'AMM dans cette indication peut être prescrit pour 2/3 mois avant la procédure. Pour certains fibromes d'un volume important (> 10 cm) ou qui sont assez hétérogènes et hyper-intenses en séquence T2 à l'IRM, cela permet de diminuer la taille et l'œdème concentrant les cellules fibromateuses avant de les détruire ensuite par thermocoagulation. Nous avons essayé cette thérapeutique pour l'instant avec succès sur quelques patientes.

En conclusion

L'introduction de cette nouvelle modalité thérapeutique représente une opportunité exceptionnelle avec des résultats déjà obtenus tout à fait encourageants et une innocuité complète. Si la thérapie guidée par l'image est une pratique connue, la possibilité de traitement par voie extracorporelle sans cicatrice ni produit radioactif et ni matériel introduit est une nouveauté qui était de la science-fiction il y a encore quelques années. Néanmoins, une sélection rigoureuse des patientes est indispensable et constitue la clé de la prise en charge des fibromes par ultrasons focalisés pour obtenir de bons résultats ; à peine 10 % d'entre elles étaient accessibles à la technique pour espérer un taux de succès

convenable, sans risque. Nous avons dû créer une réunion multidisciplinaire associant gynécologue, radiologue interventionnel et échographe pour sélectionner les dossiers avec IRM préopératoire et histoire de la maladie. Cette nouvelle technique est une alternative aux traitements existants et devra être comparée en efficacité aux techniques conservatrices validées mais plus agressives comme l'embolisation des artères utérines ou la myomectomie ; mais il est d'ores et déjà acquis qu'elle sera adaptée pour des patientes bien sélectionnées et souhaitant conserver leur utérus avec un probable intérêt particulier chez les femmes ne souhaitant pas d'arrêt de travail ou désirant une grossesse.

Résumé

Contexte. Le traitement conservateur des fibromes utérins interstitiels symptomatiques par ExAblate 2000® permettant d'éviter la chirurgie est opérationnel à Tours depuis juillet 2007. Ce dispositif non invasif associe l'imagerie par résonance magnétique (IRM) via l'appareil Signa® de GE à des ultrasons focalisés (de la société InSightec) pour provoquer la destruction et la réduction de volume des fibromes utérins.

Nous rapportons ici les 40 cas de l'expérience tourangelle sur la première machine disponible actuellement en France.

Méthode. Cette méthode délivre des faisceaux ultrasonores de haute intensité (100 W/cm²) à travers la paroi abdominale en un même point situé au sein du fibrome, provoquant une concentration locale des ultrasons et un échauffement tissulaire avec mort des cellules du fibrome. Le traitement se réalise sous anesthésie et sous surveillance IRM donnant la possibilité de localiser le fibrome et les organes voisins afin de réaliser un contrôle permanent en temps réel de la position du tir et des modifications de température provoquées. Les critères d'inclusion sont rigoureux : les indications actuelles sont celles d'un fibrome utérin symptomatique, localisable en IRM et de signal modéré en T2, d'un fibrome unique non sous-muqueux de plus de 5 cm, mais inférieur à 10 cm de diamètre. La patiente ne doit pas avoir de cicatrice abdominale sur le trajet des ultrasons, il faut qu'elle ne soit pas claustrophobe, et il est impératif qu'il n'y ait pas d'interposition d'anse digestive devant le fibrome (fibrome très postérieur non traitable). Le pronostic des grossesses après FUS n'est pas connu.

Résultats. Sur les 41 patientes sélectionnées et installées dans la machine, trois échecs par impossibilité de réalisation (interposition d'anse digestive, inefficacité des tirs) sont à déplorer, deux d'entre eux ont été rattrapés par une embolisation immédiate, avec un échec précoce constaté par échographie de contraste pour une des patientes et un succès pour la seconde. 40 % (extrêmes de 25-75 %) du fibrome en moyenne ont été détruits, permettant d'obtenir un résultat de dévascularisation identique contrôlé en échographie de contraste et IRM post-procédure. Cinq patientes ont eu une procédure incomplète. Trois patientes ont dû subir une hystérectomie pour échec d'efficacité pour

les symptômes et une myomectomie. En termes de tolérance immédiate les besoins en antalgiques de type morphinique ont été nuls, autorisant la sortie de la patiente dans les 24 heures suivant l'intervention. Une patiente a dû subir une hystérectomie pour échec d'amélioration des symptômes à trois mois post-thérapeutiques.

Conclusion. Malgré une sélection multidisciplinaire et rigoureuse (plus de 90 % des dossiers présentés étant refusés), nous déplorons au décours de cette phase d'apprentissage 10 % d'échec précoce et 15 % d'échec entraînant une autre thérapeutique. La tolérance est cependant excellente pour un volume moyen de destruction du myome de 40 % et un taux de succès de 50 % à 6 mois.

Mots clés : fibrome, IRM, ultrasons

Bibliographie

- [1] Arleo EK, Khilnani NM, Ng A, Min RJ. Features influencing patient selection for fibroid treatment with magnetic resonance-guided focused ultrasound. *J Vasc Interv Radiol* 2007; 18(5):681-5.
- [2] Fennessy FM, Tempany CM, McDanold NJ, So MJ, Hesley G, Gostout B, Kim HS, Holland GA, Sarti DA, Hynnen K, Jolesz FA, Stewart EA. Uterine leiomyomas: MR imaging-guided focused ultrasound surgery - Results of different treatment protocols. *Radiology* 2007; 243(3):885-93.
- [3] Zhou XD, Ren XL, Zhang J, He GB, Zheng MJ, Tian X, Li L, Zhu T, Zhang M, Wang L, Luo W. Therapeutic response assessment of high intensity focused ultrasound therapy for uterine fibroid: utility of contrast-enhanced ultrasonography. *Eur J Radiol* 2007;62(2):289-94.
- [4] Ren XL, Zhou XD, Zhang J, He GB, Han ZH, Zheng MJ, Li L, Yu M, Wang L. Extracorporeal ablation of uterine fibroids with high-intensity focused ultrasound: imaging and histopathologic evaluation. *J Ultrasound Med* 2007;26(2): 201-12.
- [5] Gavrilova-Jordan LP, Rose CH, Traynor KD, Brost BC, Gostout BS. Successful term pregnancy following MR-guided focused ultrasound treatment of uterine leiomyoma. *J Perinatol* 2007;27(1):59-61.
- [6] Smart OC, Hindley JT, Regan L, Gedroyc WG. Gonadotrophin-releasing hormone and magnetic-resonance-guided ultrasound surgery for uterine leiomyomata. *Obstet Gynecol* 2006;108(1):49-54.
- [7] Stewart EA, Rabinovici J, Tempany CM, Inbar Y, Regan L, Gostout B, Gastout B, Hesley G, Kim HS, Hengst S, Gedroyc WM, Gedroyc WM. Clinical outcomes of focused ultrasound surgery for the treatment of uterine fibroids. *Fertil Steril* 2006;85(1):22-9.
- [8] Hindley J, Gedroyc WM, Regan L, Stewart E, Tempany C, Hynnen K, Hynnen K, McDannold N, MacDanold N, Inbar Y, Itzhak Y, Rabinovici J, Kim HS, Kim K, Geschwind JF, Hesley G, Gostout B, Gostout B, Ehrenstein T, Hengst S, Sklair-Levy M, Shushan A, Jolesz F. MRI guidance of focused ultrasound therapy of uterine fibroids: early results. *AJR Am J Roentgenol* 2004;183(6):1713-9.
- [9] Tranquart F, Brunereau L, Cottier JP, Marret H, Gallas S, Lebrun JL, Body G, Herbreteau D, Pourcelot L. Prospective sonographic assessment of uterine artery embolization for the treatment of fibroids. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;19:81-87.
- [10] Pourrat X, Fourquet F, Guerif F, Herbreteau D, Marret H. Medico-economic approach to the management of uterine myomas: a 6-month cost-effectiveness study of pelvic embolization versus vaginal hysterectomy. *Europ J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2003;111:59-64.
- [11] Marret H, Tranquart F, Sauget S, Alonso AM, Cottier JP, Herbreteau D. Contrast enhanced sonography during myomas embolization ultrasound. *Obstet Gynecol* 2004;23:77-79.
- [12] Marret H, Cottier JP, Alonso AM, Giraudeau B, Body G, Herbreteau D. Predictive factors for fibroids recurrence after uterine artery embolisation. *BJOG* 2005;112:461-465.
- [13] Marret H, Chevillot M, Giraudeau B, the Study Group of the French Society of Gynaecology and Obstetrics (Ouest Division). A retrospective multicentre study comparing myomectomy by laparoscopy and laparotomy in current surgical practice. What are the best patient selection criteria? *Eur J Obstet Gynecol Biol Reprod* 2004 Nov 10;117(1):82-6.
- [14] Stewart EA, Gostout B, Rabinovici J, Kim HS, Regan L, Tempany CM. Sustained relief of leiomyoma symptoms by using focused ultrasound surgery. *Obstet Gynecol* 2007;110: 279-87.