

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS  
UNIVERSITÉ FRANCOIS RABELAIS  
FACULTÉ DE MÉDECINE DE TOURS

Année 2011

N°

**THÈSE**  
**Pour le**  
**DOCTORAT EN MÉDECINE**  
**Diplôme d'État**  
**Par**

Mademoiselle Delphine MERCIER,  
Née le 21 Août 1981 à Ruffec (Charente).  
Présentée et soutenue publiquement à Tours  
Le 14 Octobre 2011.

**Traitement des fibromes utérins par la technique non invasive des ultrasons  
focalisés guidés par IRM (MRgFUS) :**  
**Résultats cliniques et radiologiques à 18 mois de la première expérience  
française au C.H.R.U. de Tours.**

**Discipline : Gynécologie Obstétrique.**

**Composition de Jury :**

Président du Jury : Monsieur le Professeur Frédéric PATAT.

Membres du Jury : Monsieur le Professeur Gilles BODY.

Monsieur le Professeur Henri MARRET.

Monsieur le Professeur Franck PERROTIN.

Madame le Docteur Aurore BLEUZEN.

Madame le Docteur Iris KELLAL.



ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS  
UNIVERSITÉ FRANCOIS RABELAIS  
FACULTÉ DE MÉDECINE DE TOURS

Année 2011

N°

**THÈSE**  
**Pour le**  
**DOCTORAT EN MÉDECINE**  
**Diplôme d'État**  
**Par**

Mademoiselle Delphine MERCIER,  
Née le 21 Août 1981 à Ruffec (Charente).  
Présentée et soutenue publiquement à Tours  
Le 14 Octobre 2011.

**Traitement des fibromes utérins par la technique non invasive des ultrasons  
focalisés guidés par IRM (MRgFUS) :**  
**Résultats cliniques et radiologiques à 18 mois de la première expérience  
française au C.H.R.U. de Tours.**

**Discipline : Gynécologie Obstétrique.**

**Composition de Jury :**

Président du Jury : Monsieur le Professeur Frédéric PATAT.

Membres du Jury : Monsieur le Professeur Gilles BODY.

Monsieur le Professeur Henri MARRET.

Monsieur le Professeur Franck PERROTIN.

Madame le Docteur Aurore BLEUZEN.

Madame le Docteur Iris KELLAL.

UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS  
**FACULTE DE MEDECINE DE TOURS**

**DOYEN**

**Professeur Dominique PERROTIN**

**VICE-DOYEN**

Professeur Daniel ALISON

**ASSESEURS**

Professeur Christian ANDRES, Recherche  
Docteur Brigitte ARBEILLE, Moyens  
Professeur Christian BINET, Formation Médicale Continue  
Professeur Laurent BRUNEREAU, Pédagogie  
Professeur Patrice DIOT, Recherche clinique

**SECRETAIRE GENERAL**

Madame Fanny BOBLETER

\*\*\*\*\*

**DOYENS HONORAIRES**

Professeur Emile ARON (†) – 1962-1966  
*Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962*  
Professeur Georges DESBUQUOIS (†)- 1966-1972  
Professeur André GOUAZÉ - 1972-1994  
Professeur Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004

**PROFESSEURS EMERITES**

Professeur Patrick CHOUTET  
Professeur Guy GINIES  
Professeur Jacques LANSAC  
Professeur Olivier LE FLOCH  
Professeur Chantal MAURAGE  
Professeur Léandre POURCELOT  
Professeur Jean-Claude ROLLAND

**PROFESSEURS HONORAIRES**

MM. Ph. ANTHONIOZ - A. AUDURIER – Ph. BAGROS - G. BALLON – P.BARDOS - J. BARSOTTI  
A. BENATRE - Ch. BERGER –J. BRIZON - Mme M. BROCHIER - Ph. BURDIN - L. CASTELLANI  
J.P. FAUCHIER - B. GRENIER – M. JAN –P. JOBARD - J.-P. LAMAGNERE - F. LAMISSE - J.  
LAUGIER  
G. LELORD - G. LEROY - Y. LHUINTRE - M. MAILLET - Mlle C. MERCIER - E/H. METMAN - J.  
MOLINE

CI. MORAINÉ - H. MOURAY - J.P. MUH - J. MURAT - Mme T. PLANIOL - Ph. RAYNAUD - Ch. ROSSAZZA - Ph. ROULEAU - A. SAINDELLE - J.J. SANTINI - D. SAUVAGE - M.J. THARANNE - J. THOUVENOT  
B. TOUMIEUX - J. WEILL.

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

MM.	ALISON Daniel	Radiologie et Imagerie médicale
	ANDRES Christian	Biochimie et Biologie moléculaire
	ARBEILLE Philippe	Biophysique et Médecine nucléaire
	AUPART Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	AUTRET Alain	Neurologie
Mme	AUTRET-LECA Elisabeth	Pharmacologie fondamentale ; Pharmacologie clinique
MM.	BABUTY Dominique	Cardiologie
Mmes	BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; Radiothérapie
	BARTHELEMY Catherine	Physiologie
MM.	BAULIEU Jean-Louis	Biophysique et Médecine nucléaire
	BERNARD Louis	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
	BESNARD Jean-Claude	Biophysique et Médecine nucléaire
	BEUTTER Patrice	Oto-Rhino-Laryngologie
	BINET Christian	Hématologie ; Transfusion
	BODY Gilles	Gynécologie et Obstétrique
	BONNARD Christian	Chirurgie infantile
	BONNET Pierre	Physiologie
	BOUGNOUX Philippe	Cancérologie ; Radiothérapie
	BRUNEREAU Laurent	Radiologie et Imagerie médicale
	BUCHLER Matthias	Néphrologie
	CALAIS Gilles	Cancérologie ; Radiothérapie
	CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
	CHANDENIER Jacques	Parasitologie et Mycologie
	CHANTEPIE Alain	Pédiatrie
	CHARBONNIER Bernard	Cardiologie
	COLOMBAT Philippe	Hématologie ; Transfusion
	CONSTANS Thierry	Médecine interne ; Gériatrie et Biologie du vieillissement
	CORCIA Philippe	Neurologie
	COSNAY Pierre	Cardiologie
	COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et Imagerie médicale
	COUET Charles	Nutrition
	DANQUECHIN DORVAL Etienne	Gastroentérologie ; Hépatologie
	DE LA LANDE DE CALAN Loïc	Chirurgie digestive
	DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
	DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique ; médecine d'urgence
	DIOT Patrice	Pneumologie
	DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & Cytologie pathologiques
	DUMONT Pascal	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	FAUCHIER Laurent	Cardiologie
	FAVARD Luc	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	FETISSOF Franck	Anatomie et Cytologie pathologiques
	FOUQUET Bernard	Médecine physique et de Réadaptation
	FRANCOIS Patrick	Neurochirurgie
	FUSCIARDI Jacques	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	GAILLARD Philippe	Psychiatrie d'Adultes
	GOGA Dominique	Chirurgie maxillo-faciale et Stomatologie
	GOUDEAU Alain	Bactériologie -Virologie ; Hygiène hospitalière
	GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
	GRUEL Yves	Hématologie ; Transfusion
	GUILMOT Jean-Louis	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
	GUYETANT Serge	Anatomie et Cytologie pathologiques
	HAILLOT Olivier	Urologie
	HALIMI Jean-Michel	Thérapeutique ; médecine d'urgence (Néphrologie et Immunologie clinique)
	HERAULT Olivier	Hématologie ; transfusion

Mme	HERBRETEAU Denis	Radiologie et Imagerie médicale
MM.	HOMMET Caroline	Médecine interne, Gériatrie et Biologie du vieillissement
	HUTEN Noël	Chirurgie générale
	LABARTHE François	Pédiatrie
	LAFFON Marc	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	LANSON Yves	Urologie
	LARDY Hubert	Chirurgie infantile
	LASFARGUES Gérard	Médecine et Santé au Travail
	LEBRANCHU Yvon	Immunologie
	LECOMTE Pierre	Endocrinologie et Maladies métaboliques
	LECOMTE Thierry	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
	LEMARIE Etienne	Pneumologie
	LESCANNE Emmanuel	Oto-Rhino-Laryngologie
	LINASSIER Claude	Cancérologie ; Radiothérapie
	LORETTE Gérard	Dermato-Vénéréologie
	MACHET Laurent	Dermato-Vénéréologie
	MAILLOT François	Médecine Interne
	MARCHAND Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	MARRET Henri	Gynécologie et Obstétrique
	NIVET Hubert	Néphrologie
	PAGES Jean-Christophe	Biochimie et biologie moléculaire
	PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, Pharmacologie clinique
	PATAT Frédéric	Biophysique et Médecine nucléaire
	PERROTIN Dominique	Réanimation médicale ; médecine d'urgence
	PERROTIN Franck	Gynécologie et Obstétrique
	PISELLA Pierre-Jean	Ophthalmologie
	QUENTIN Roland	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
	RICHARD-LENOBLE Dominique	Parasitologie et Mycologie
	ROBERT Michel	Chirurgie Infantile
	ROBIER Alain	Oto-Rhino-Laryngologie
	ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
	ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	ROYERE Dominique	Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
	RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
	SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
	SALIBA Elie	Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
	SIRINELLI Dominique	Radiologie et Imagerie médicale
	THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
	TOUTAIN Annick	Génétique
	VAILLANT Loïc	Dermato-Vénéréologie
	VELUT Stéphane	Anatomie
	WATIER Hervé	Immunologie.

#### **PROFESSEURS ASSOCIES**

M.	HUAS Dominique	Médecine Générale
Mme	LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie	Médecine Générale
MM.	POTIER Alain	Médecine Générale
	TEIXEIRA Mauro	Immunologie

#### **PROFESSEUR détaché auprès de l'Ambassade de France à Washington pour exercer les fonctions de Conseiller pour les affaires sociales**

M.	DRUCKER Jacques	Epidémiologie-Economie de la Santé et Prévention
----	-----------------	--

#### **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mme	ARBEILLE Brigitte	Biologie cellulaire
M.	BARON Christophe	Immunologie
Mme	BAULIEU Françoise	Biophysique et Médecine nucléaire
M.	BERTRAND Philippe	Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication
Mme	BLANCHARD-LAUMONIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
M	BOISSINOT Eric	Physiologie

Mmes	BONNET-BRILHAULT Frédérique BRECHOT Marie-Claude	Physiologie Biochimie et Biologie moléculaire
MM.	BRILHAULT Jean DESTRIEUX Christophe DUONG Thanh Hai	Chirurgie orthopédique et traumatologique Anatomie Parasitologie et Mycologie
Mmes	EDER Véronique FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie GAUDY-GRAFFIN Catherine	Biophysique et Médecine nucléaire Anatomie et Cytologie pathologiques Bactériologie - Virologie ; Hygiène hospitalière
M.	GIRAUDEAU Bruno	Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication
Mme	GOUILLEUX Valérie	Immunologie
MM.	GUERIF Fabrice GYAN Emmanuel	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction Hématologie , transfusion
M.	HOARAU Cyrille	Immunologie
M.	HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
Mme	LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
Mmes	LE GUELLEC Chantal MACHET Marie-Christine	Pharmacologie fondamentale ; Pharmacologie clinique Anatomie et Cytologie pathologiques
MM.	MARCHAND-ADAM Sylvain MEREGHETTI Laurent	Pneumologie Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
Mme	MICHEL-ADDE Christine	Pédiatrie
M.M	MULLEMAN Denis PIVER Eric	Rhumatologie Biochimie et biologie moléculaire
Mme	SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et Droit de la santé
Mme	VALAT Chantal	Biophysique et Médecine nucléaire
M.	VOURC'H Patrick	Biochimie et Biologie moléculaire

#### **MAITRES DE CONFERENCES**

Mlle	BOIRON Michèle	Sciences du Médicament
Mme	ESNARD Annick	Biologie cellulaire
M.	LEMOINE Maël	Philosophie
Mlle	MONJAUZE Cécile	Sciences du langage - Orthophonie
M.	PATIENT Romuald	Biologie cellulaire

#### **MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS**

M.M.	LEBEAU Jean-Pierre	Médecine Générale
	ROBERT Jean	Médecine Générale

#### **PROFESSEUR CERTIFIE**

M	DIABANGOUAYA Célestin	Anglais
---	-----------------------	---------

#### **CHERCHEURS C.N.R.S. - INSERM**

MM.	BIGOT Yves	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 6239
	BOUAKAZ Ayache	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
Mmes	BRUNEAU Nicole	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	CHALON Sylvie	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
MM.	COURTY Yves	Chargé de Recherche CNRS – U 618
	GAUDRAY Patrick	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 6239
	GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 6239
Mmes	GOMOT Marie	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	HEUZE-VOURCH Nathalie	Chargée de Recherche INSERM – U 618
MM.	LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche INSERM - UMR CNRS-INSERM 930
	LE PAPE Alain	Directeur de Recherche CNRS – U 618
Mmes	MARTINEAU Joëlle	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	POULIN Ghislaine	Chargée de Recherche CNRS – UMR CNRS-INSERM 930

#### **CHARGES D'ENSEIGNEMENT**

***Pour l'Ecole d'Orthophonie***

Mme DELORE Claire

M GOUIN Jean-Marie

M. MONDON Karl

Mme PERRIER Danièle

Orthophoniste

Praticien Hospitalier

Praticien Hospitalier

Orthophoniste

***Pour l'Ecole d'Orthoptie***

Mme LALA Emmanuelle

M. MAJZOUB Samuel

Praticien Hospitalier

Praticien Hospitalier

***Pour l'Ethique Médicale***

Mme BIRMELE Béatrice

M. MALLET Donatien

Praticien Hospitalier

Praticien Hospitalier.

# SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,  
de mes chers condisciples  
et selon la tradition d'Hippocrate,  
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur  
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,  
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

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

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,  
je rendrai à leurs enfants  
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime  
si je suis fidèle à mes promesses.  
Que je sois couvert d'opprobre  
et méprisé de mes confrères  
si j'y manque.

# SOMMAIRE

SERMENT D'HIPPOCRATE	p 9
SOMMAIRE	p 10
INTRODUCTION	p 11
MATÉRIELS ET MÉTHODES	p 12
1- Sélection des patientes	p 12
a- Critères d'inclusion	p 12
b- Critères d'exclusion	p 12
c- Bilan pré thérapeutique	p 13
2- Protocole thérapeutique	p 13
a- Principes du traitement	p 13
b- La Procédure	p 14
3- Données retenues à M0	p 15
4- Données retenues à M6 et M18	p 15
5- Plan d'analyse statistique	p 16
RÉSULTATS	p 17
1- Analyse descriptive :	p 18
a- Résultats cliniques	p 18
b- Résultats des IRM	p 19
c- Représentation des résultats clinico-radiologiques à M0, M6 et M18	p 19
2- Etude de l'association entre les scores SSS et le NPV à M0	p 20
3- Etude de l'association entre les scores SSS et les volumes IRM à M18	p 21
4- Etude des NPV à M0	p 21
5- Représentation de la nécessité d'un nouveau traitement	p 22
DISCUSSION	p 23
CONCLUSION	p 27
ANNEXES	p 28
BIBLIOGRAPHIE	p 30

## INTRODUCTION

Le fibrome utérin (ou léiomyome) est une tumeur bénigne de l'utérus. Sa prévalence est très élevée. Aux Etats-Unis, on l'estime à 58% des femmes entre 35 et 49 ans (sur diagnostic échographique) [1;2]. En France, on estime que 30% des femmes en âge de procréer présentent un ou plusieurs fibromes et que un tiers voire 50% d'entre elles sont symptomatiques et demandent un avis médical pour cela [2;3]. Les symptômes ressentis par les patientes sont de 3 types : saignements, syndrome de masse pelvienne et troubles de la fertilité. La localisation, la taille et le nombre des myomes sont les paramètres qui influencent le retentissement fonctionnel parfois redoutable de cette pathologie. En 2005, le coût annuel de la prise en charge des fibromes (quelque soit le type d'intervention) a été estimé à 106 970 000€ [1].

Jusqu'à récemment, le traitement proposé aux patientes symptomatiques et en l'absence de désir de grossesse était l'hystérectomie. Ainsi, en 1992, la Caisse Nationale d'assurance maladie estimait le nombre d'hystérectomies à 70 000 en France dont 30 % pour fibrome (Données de la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des travailleurs Salariés 1995). Ce chiffre a peu diminué, 20 ans plus tard, malgré les alternatives développées. Si ce traitement est radical et évite toute récurrence, il n'est cependant pas dénué de risques per et post-opératoires. S'ajoute à cela le coût qu'il représente en terme d'acte chirurgical, de durée d'hospitalisation et d'arrêt de travail engendré. Du fait du caractère bénin de la pathologie fibromateuse, de nombreuses prises en charges conservatrices et moins invasives ont été développées. Le traitement médical (analogue LH-RH, Mirena®) peut se révéler efficace, mais en courte durée, et n'empêche pas la récurrence à son arrêt. Les autres techniques regroupent les interventions chirurgicales de type myomectomie (par laparotomie ou par laparoscopie), résection endoscopique (dans l'indication très limitée des fibromes endocavitaires), myolyse par coelioscopie (grâce à un laser, une énergie bipolaire ou une cryothérapie), l'embolisation des artères utérines ou bien d'autres techniques dont le but est toujours le même : traiter une pathologie bénigne de manière efficace en causant le moins d'effets secondaires possibles. Cependant, ces techniques présentent toutes l'inconvénient d'une hospitalisation, même de courte durée et d'un geste invasif, même à minima.

Depuis Octobre 2004 et l'autorisation de la Food and Drug Administration (FDA) aux Etats-Unis de son utilisation, le système ExAblate 2000® [4] (permettant une thermoablation non invasive des fibromes par ultrasons focalisés =FUS) a été utilisé dans de nombreux pays d'Asie, d'Europe et d'Amérique. En Juin 2007, le C.H.U. de Tours a été le premier centre, en France, à s'en équiper. Un premier protocole d'évaluation a été mis en place permettant l'inclusion de 63 patientes. Une surveillance à 6 mois avait déjà été effectuée. Nous nous proposons, dans ce travail, d'évaluer l'évolution clinique et radiologique de nos patientes 18 mois après leur inclusion au protocole.

## MATERIEL ET METHODE

L'inclusion des patientes s'est effectuée après obtention de leur consentement libre, éclairé et écrit. Nous disposons actuellement d'un recul clinique et radiologique d'au moins 18 mois pour toutes les patientes de ce protocole.

### **1- Sélection des patientes :**

Les patientes venaient de toute la France (de Roumanie pour l'une d'entre elles), soit adressées par leur médecin (traitant ou gynécologue), soit à la suite d'une démarche personnelle auprès de l'équipe investigatrice. Leurs dossiers étaient alors examinés en comité pluridisciplinaire incluant radiologues et gynécologues. Ce comité avait pour but de sélectionner les patientes dont les critères pouvaient permettre l'inclusion dans l'étude. Pour les autres patientes, une alternative thérapeutique leur était proposée en fonction des données cliniques et radiologiques.

#### *a- Critères d'inclusion :*

Un âge supérieur à 18 ans, une absence de grossesse, un frottis cervico-vaginal récent normal étaient les critères cliniques de base pour toutes les patientes. Nous y avons ajouté la notion de fibromes symptomatiques selon le score SSS (Symptom Severity Score) extrait du questionnaire UFS-QOL décrit par Spies et al. [5-7] qui permet une quantification (avant et après traitement) de la gêne de la patiente.

Concernant le fibrome en lui-même, le diagnostic de fibrome devait être certain à l'IRM. Le fibrome devait mesurer entre 3 et 10 cm dans le plus grand diamètre et être au mieux unique, interstitiel (parfois sous-séreux), rarement sous muqueux. L'idéal était un fibrome antérieur, apparaissant en hyposignal T2 à l'IRM.

#### *b- Critères d'exclusion :*

En dehors des contre-indications à l'IRM, les principales contre-indications provenaient des difficultés attendues de la technique. Ainsi un utérus polyyomateux (>4 myomes) engendrait un grand risque d'échec puisqu'un seul fibrome pouvait être pris en charge à chaque procédure. Une obésité majeure (Poids >110Kg) risquait de limiter l'utilisation de l'IRM. Le fibrome devait être accessible à notre technique, c'est à dire sans cicatrice cutanée en regard de la zone de tir, sans interposition digestive ou osseuse entre le dispositif et le fibrome. La profondeur maximale entre la

peau et la paroi postérieure du fibrome ne devait pas excéder 12 cm et le fibrome ne devait pas être à proximité immédiate de structures à risque. En effet, des modèles de dissipation thermique intégrés aux logiciels de planification de l'intervention imposent des distances de sécurité (notamment au niveau des racines nerveuses rachidiennes). Une marge de 10 mm de myomètre sain devait pouvoir être mesurée entre les limites latérales du fibrome et celles de l'utérus. Enfin, le fibrome ne devait pas être intra-cavitaire ou sous séreux pédiculé ni non rehaussé après l'injection de Gadolinium (pas d'efficacité attendue de la technique sur les fibromes en nécrobiose). Les adénomyomes étaient exclus.

### c- Bilan pré-thérapeutique :

Outre une IRM pelvienne en procubitus, les patientes devaient remplir le questionnaire pré-thérapeutique. Ce questionnaire (*Annexe 1*) comportait 2 parties : Le score SSS évalué par 8 items (noté de 8 à 40, 40 représentant la sévérité des symptômes la plus importante) et le score HRQOL (Health-Related Quality Of Life) comportant 29 autres items (noté de 29 à 145). La somme des 2 permettait d'obtenir un score total sur 185 points (UFS-QOL : Uterin Fibroid Symptoms and Quality Of Life). Pour notre étude nous n'avons pris en compte que le score SSS qui ressort significativement le plus représentatif de la symptomatologie clinique dans la littérature. Afin de pouvoir comparer nos résultats avec ce qui a déjà été publié, nous avons rapporté les scores SSS sur 100 et non sur 40. Enfin, un interrogatoire clinique des patientes était réalisé à propos de leurs antécédents médicaux et en particulier gynécologiques (antécédents médicaux, chirurgicaux ou d'embolisation en rapport avec ces fibromes, statut ménopausique, antécédents de grossesses)

## **2- Protocole thérapeutique :**

Le système ExAblate 2000® est utilisé en pratique depuis Octobre 2004, date de son autorisation d'utilisation par la FDA aux Etats-Unis. Il a été développé par la société InSightec (Haïfa, Israël) et intégré dans une IRM 1,5 Tesla (Signa®, General Electric Healthcare). Cette plateforme inclut le système FUS et l'interface pour le monitoring du traitement [4].

### a- Principe du traitement :

Il s'agit d'un traitement entièrement non invasif. Un dépôt énergétique est observé au cours de la propagation d'ondes acoustiques dans un tissu. En cas d'imagerie échographique, le dépôt énergétique est négligeable si les consignes sont respectées. En cas de thérapie par FUS, l'objectif

est de maximiser le dépôt énergétique pour élever localement la température dans une zone ciblée. Il est donc nécessaire d'adapter 2 paramètres : intensité acoustique et focalisation du faisceau ultrasonore. Une puissance d'environ 100W/cm<sup>2</sup> est requise pour l'intensité acoustique et obtenue par des transducteurs spécifiques associés à une électronique de puissance. La focalisation active du faisceau ultrasonore, elle, est obtenue grâce à l'utilisation de transducteurs multiples convergents. On obtient ainsi une zone de traitement dont la taille peut varier de quelques millimètres à 30-40 mm de long et de 7 à 8 mm de diamètre.

A chaque cycle thérapeutique, une énergie voisine de 2000 à 4000 Joules est délivrée permettant d'obtenir une température locale supérieure à 55°C sur une durée brève (+/- 20s), ce qui entraîne une thermo coagulation des protéines et, de ce fait, une destruction cellulaire. Les cycles thérapeutiques successifs ont pour objectif de se situer aux alentours du seuil de 70-75°C. La précision de cette méthode est de 0,3 mm et l'IRM permet en cela un contrôle non seulement topographique (mouvements de la patiente pouvant mobiliser le fibrome ou les anses digestives) mais aussi thermométrique permanent.

#### *b- La Procédure :*

Le transducteur de FUS était positionné en regard de la zone à traiter localisée par IRM. La patiente était ainsi installée en proclive (**Figure 1**), le pelvis sur le transducteur. Un repérage du fibrome et des organes adjacents était réalisé dans un plan idéal grâce à des séquences pondérées en T2, en coupes axiales, sagittales et coronales. La procédure était réalisée directement dans l'IRM avec une simple analgésie. Une prémédication par Hydroxyzine (Atarax®) 100mg + Alprazolam (Xanax®) 0,5mg était donnée à la patiente le matin de la procédure puis une sédation consciente était obtenue par l'utilisation d'une seringue électrique délivrant en continu du Remifentanyl (Ultiva®). La durée de la procédure dépendait de la taille du fibrome à traiter (environ 3 heures pour un fibrome de 8 cm de grand axe). Il s'agissait d'une procédure ambulatoire.

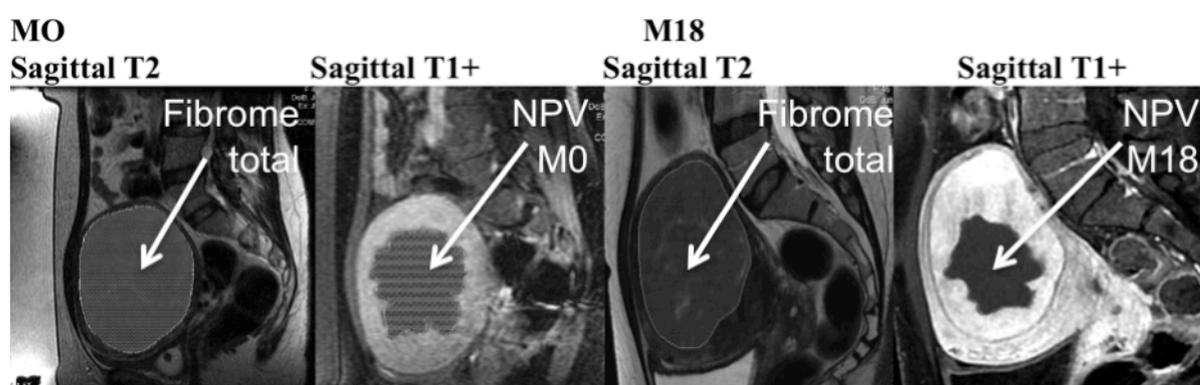


**Figure 1: Installation pour la procédure de traitement. Un bloc de gel est installé entre la patiente (en procubitus) et la cuve contenant le transducteur**

### **3- Données retenues à M0 :**

Les données cliniques retenues initialement étaient : L'âge, l'indice de masse corporelle (IMC), le statut ménopausique, les antécédents de traitement actifs sur les fibromes, le score SSS à M0 quand la patiente voulait bien le remplir.

Les données radiologiques obtenues par les résultats des IRM pré et per thérapeutiques étaient le nombre de fibrome avant traitement, le volume utérin total, le volume du fibrome traité, la nécrose initiale obtenue (NPV= Non Perfused Volume) en cm<sup>3</sup> et en pourcentage par rapport au volume du fibrome. Un exemple d'aspect IRM des résultats à M0 (après traitement) et M18 a été rapporté dans la **Figure 2**.



**Figure 2 : Exemple des aspects IRM d'un fibrome à M0 (juste après traitement) et l'évolution du fibrome à M18. En hypersignal T1+ : « le volume actif ».**

### **4- Données retenues à M6 et M18 :**

Les données cliniques collectées consistaient essentiellement en un recueil des scores SSS lorsque les patientes nous l'avaient fait parvenir avec un calcul de différentiel entre M18 et M0 d'une part et M18 et M6 d'autre part. Afin de pouvoir réaliser des comparaisons avec les données de la littérature, les scores SSS ont été rapportés sur 100. Une diminution de 10% était considérée comme une amélioration clinique [8-9].

Les données radiologiques obtenues par la réalisation d'IRM à M18 ont permis de collecter les données suivantes : volume utérin total, volume du fibrome traité, volume de la nécrose résiduelle en cm<sup>3</sup> et en pourcentage par rapport au volume du fibrome à M18. Ces données ont permis de calculer de nouvelles données : la détersion de la nécrose initiale (en cm<sup>3</sup> et en pourcentage) et les variations du volume utérin total et du volume du fibrome par rapport à M0. Ces mêmes données ont été calculées en comparant M6 et M18. Il a aussi été recueilli ce que nous

avons appelé le « volume actif » correspondant au volume total du fibrome auquel nous avons soustrait le volume de la nécrose, réalisant ainsi le volume de fibrome encore vascularisé. Ce volume actif a été comparé entre M0 et M18. Enfin, les patientes devaient donner les thérapeutiques proposées ou réalisées en cas d'échec ou de récurrences des symptômes ainsi que la date de début de ces thérapeutiques. Les mesures des volumes IRM ont tous été calculés grâce à la formule de l'ellipse (grand axe x petit axe x plan orthogonal x 0,523) utilisée en pratique quotidienne en radiologie.

### **5- Plan d'analyse statistique :**

Les données ont été recueillies à l'aide d'un tableau Excel. Les statistiques descriptives quantitatives ont été réalisées grâce au calcul de la moyenne et de l'intervalle de confiance (IC) de 95 % (IC95%) (présenté sous la forme [IC inférieur ; IC Supérieur]). L'association entre les critères quantitatifs a été obtenue au moyen du calcul du coefficient de corrélation de Spearman. Le test de Wilcoxon et l'analyse de variance (ANOVA) ont été utilisés pour comparer entre elles les moyennes de 2 populations ou plus. Pour les comparaisons de variables qualitatives à 2 classes, un test exact de Fisher a été utilisé. Le taux de « survie » sans échec du traitement FUS, a été calculé par la méthode de Kaplan Meier.

L'analyse statistique a été réalisée par Madame Emilie VIERRON, biostatisticienne de l'unité INSERM U930 (C.H.U. Tours).

## RÉSULTATS

Entre le 12 Juillet 2007 et le 14 Janvier 2010, 63 patientes ont été incluses dans notre protocole de traitement par MRgFUS (*Figure 2*). 8 d'entre elles n'ont pas pu bénéficier du traitement en raison d'un échec primaire (interposition d'anses digestives au décours de la procédure sans possibilité par une quelconque manœuvre de la réduire). Parmi les 55 patientes restantes, 2 ont bénéficié d'un traitement en 2 fois. En effet, les patientes avaient présenté soit des douleurs lors du premier traitement ayant provoqué des mouvements parasites excessifs soit une insuffisance de destruction de nécrose estimée lors du premier traitement ne permettant pas un traitement jugé satisfaisant. Ces patientes avaient été reconvoquées afin de réaliser une deuxième procédure peu de temps après. Le deuxième traitement, lui, avait été jugé satisfaisant. Enfin, sur les 53 patientes ayant effectivement été traitées avec une procédure complète, 4 ont été perdues de vue (ni réponse aux courriers, ni aux appels téléphoniques, ni IRM, ni renvoi du score SSS). Enfin, 17 nous ont dit avoir nécessité un deuxième traitement (autre qu'un traitement par MRgFUS dans notre centre). Il restait au total 32 patientes qui étaient éligibles pour la surveillance à M18. Soit un taux de 60,4% si on rapporte ce chiffre aux 53 patientes effectivement traitées.

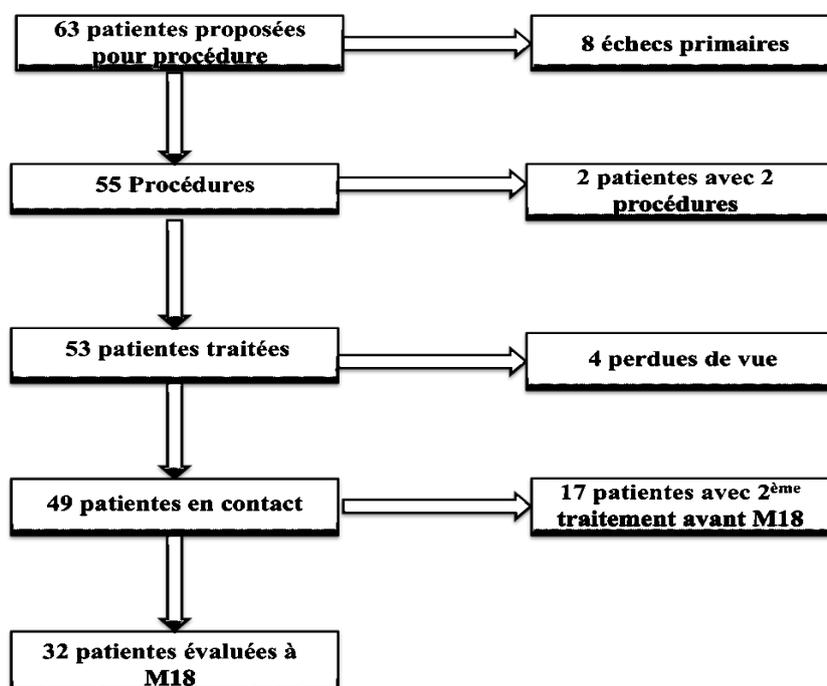


Figure 3 : Diagramme de flux de la répartition des patientes entre M0 et M18.

## 1- Analyse descriptive :

Des 32 patientes réévaluées à M18, 2 n'avaient pas rempli le score SSS à M0, 1 n'avait pas rempli le score SSS à M6 et 5 n'ont pas renvoyé le score SSS à M18. De même, 3 n'avaient pas fourni l'IRM à M6 et 5 à M18.

### a- Résultats cliniques :

Le score SSS moyen à M0 dans la population des patientes était de 58,7 % [52,8 ; 64,7] (**Tableau 1**). A M6 et M18, ces scores étaient de 39,6 % [34,1 ; 45,1] et 40,9 % [36,1 ; 45,7]. Entre M0 et M18, il y a donc eu une diminution moyenne du SSS de 17,7% [-24,3 ; -11,1].

Variables	Résultats (Moyenne [Q1 ; Q3])
<b>Résultats cliniques (SSS en %) :</b>	
SSS à M0	58,7 [52,8 ; 64,7]
SSS à M6	39,6 [34,1 ; 45,1]
SSS à M18	40,9 [36,1 ; 45,7]
Variation du SSS (M18-M0)	-17,7 [-24,3 ; -11,1]
Variation SSS (M18-M6)	0,7 [-4,7 ; 6,1]
<b>Résultats des IRM</b>	
<b>M0</b>	
Volume utérin (cc)	549 [459,6 ; 638,4]
Volume fibrome (cc)	215,4 [161,5 ; 269,3]
NPV (%)	48,5 [42,6 ; 54,4]
Volume actif par rapport au volume de fibrome total (%)	51,5 [45,4 ; 57,6]
<b>Comparatif des variations M18-M0</b>	
Volume utérin (%)	-12,8 [-28,1 ; 2,5]
Volume fibrome (%)	-29,1 [-43,7 ; -14,5]
Détersion de la nécrose (%)	-85 [-92,6 ; -77,4]
Volume actif (cc)	27,9 [-18,3 ; 74,1]
<b>Comparatif des variations M18-M6</b>	
Volume utérin (%)	-2,94 [-14,6 ; -8,7]
Volume fibrome (%)	-7,2 [-22 ; 7,6]
Détersion de la nécrose (%)	-54,3 [-69,3 ; -39,3]
Volume actif (cc)	7,5 [0,9 ; 14,1]

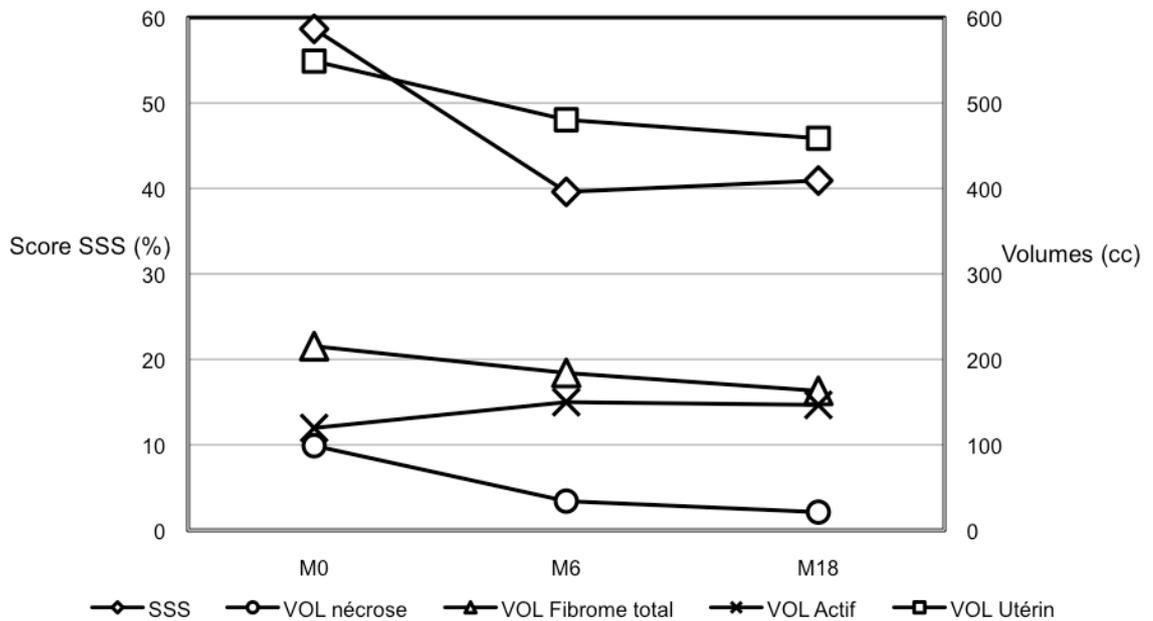
**Tableau 1 : Résultats de l'analyse descriptive des résultats cliniques et radiologiques à M0, M6 et M18.**

Entre M0 et M18, 18 patientes ont présenté une diminution du score SSS de plus de 10 %, soit un taux de 56,25 %, alors que 21 (soit 65,6 %) avaient la même diminution à M6.

*b- Résultats des IRM (Tableau 1) :*

Le NPV moyen à M0 des 32 patientes réévaluées était de 48,5 % [42,6 ; 54,4]. Entre M0 et M18, les volumes totaux des utérus et des fibromes avaient respectivement régressé de 12,8 % [-28,1 ; 2,5] et de 29,1 % [-43,7 ; -14,5]. La détersion de la nécrose, c'est à dire le pourcentage de nécrose détergée naturellement était de -85 % [-92,6 ; -77,4]. Enfin, il y avait une progression du volume actif de 27,9 cc [-18,3 ; 74,1] Entre M6 et M18, ces mêmes résultats étaient respectivement de -2,94 % [-14,6 ; -8,7] ; -7,2 % [-22 ; 7,6] ; -54,3 % [-69,3 ; -39,3] et 7,5 cc [0,9 ; 14,1].

*c- Représentation des résultats clinico-radiologiques à M0, M6 et M18 (Figure 4) :*



**Figure 4 : Evolution des scores SSS (échelle de gauche, en %) et des volumes de fibrome, utérin, de nécrose et actif (échelle de droite, en cc) de M0 à M18 des 32 patientes évaluées à M18.**

## **2- Etude de l'association entre les scores SSS et le NPV à M0 :**

A M18, 6 patientes n'avaient pas réalisé l'IRM et/ou n'avaient pas complété leur score SSS. Aussi, pour les analyses comparant score SSS aux résultats de l'IRM, n=26. Selon les données de la littérature, nous avons classé les résultats des NPV à M0 en 3 catégories : <40 % : traitement jugé non satisfaisant, entre 40 et 60 % : résultats intermédiaire, >60 % : réussite du traitement initial. Nous avons voulu comparer les variations des scores SSS entre M18 et M0 en fonction de ces 3 catégories de NPV à M0. Les moyennes des scores SSS des 3 catégories étaient respectivement de -12 % [-27,1 ; 3,1] ; -23,5 % [-34,9 ; -12,1] et -13,75 % [-27,5; 0] (**Tableau 2**). L'analyse de variance ayant permis de comparer les moyennes des différences de scores SSS M18-M0 selon les classes de NPV retourne un résultat non significatif (p=0.35).

		SSS M18-M0	
Classes NPV	n	Moyenne (%)	IC 95%
<40%	4	-12	[-27,1 ; 3,1]
[40-60]	14	-23,5	[-34,9 ; -12,1]
>60%	8	-13,75	[-27,5; 0]

**Tableau 2 : Statistiques descriptives des scores SSS M18-M0 selon les classes de NPV à M0.**

La même étude a été réalisée pour la comparaison M18-M6 (Tableau 3). L'analyse de variance ayant permis de comparer les moyennes des différences de scores SSS M18-M6 selon les classes de NPV retourne un résultat non significatif (p=0.49).

		SSS M18-M6	
Classes NPV	n	Moyenne (%)	Écart type
<40%	4	6,25	[-7,7; 20,2]
[40-60]	14	-2,5	[-10,3; 5,3]
>60%	8	4	[-13,4; 21,4]

**Tableau 3 : Statistiques descriptives des scores SSS M18-M6 selon les classes de NPV à M0.**

Afin de réaliser une analyse statistique proche des données de la littérature, nous avons souhaité comparer le NPV à M0 (en créant 2 catégories : <40 % et ≥40 %) à la variation du score SSS à 18 mois, selon que le score était diminué de plus de 10 % ou de moins de 10 % (**Tableau 4**). Le test statistique de cette association retrouve une p-value non significative de 0,215.

Différence SSS M0-18	% Nécrose		Total
	<40%	≥40%	
<10points	2	6	8
>10 points	1	17	18
Total	3	23	26

**Tableau 4 : Tableau de contingence de la variation du score SSS M18-M0 selon le NPV en deux classes.**

### **3- Etude de l'association entre les scores SSS et les volumes IRM à M18 :**

Nous avons ensuite comparé les associations des variations des scores SSS entre M0 et M18 d'une part et les variations volumiques à l'IRM d'autre part, incluant les différences de volumes : utérin, fibromateux, de détersion de la nécrose et de volume actif. Ainsi, les coefficients de corrélation de Spearman obtenus étaient respectivement de 0,29 (p-value=0,189) ; 0,236 (p=0,288) ; 0,035 (p=0,875) ; 0,057 (p-value=0,8). Aucun de ces coefficients ne ressortaient donc significativement différent de 0.

### **4- Etude des NPV à M0 :**

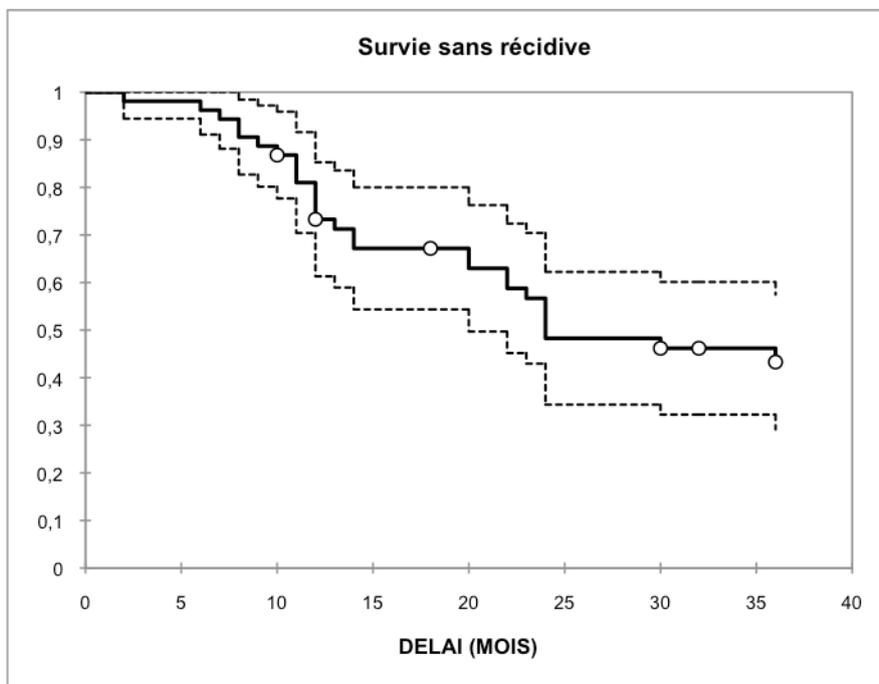
Deux études différentes des NPV à M0 nous semblaient importantes dans ce contexte.

La première concernait la différence des NPV à M0 dans le groupe des patientes évaluée à M18 versus le groupe de patientes qui avaient été re-traité avant M18. Il y avait donc 32 patientes dans le groupe évalué à M18 avec une moyenne de NPV à M0 de 48,5 % [42,6 ; 54,4]. Dans le groupe re-traitement avant M18, il y avait 17 patientes avec un NPV moyen à M0 de 42 % [30,3 ; 53,7]. La comparaison de ces 2 populations non appariées retrouvait une p-value non significative de 0,30.

La deuxième étude concernait la courbe d'apprentissage de la technique basée, comme dans la littérature, sur le NPV obtenu à M0 quelque soit l'issue ultérieure. Ainsi, nous avons 50 patientes pour lesquelles le NPV à M0 était mesurable (3 IRM per-opératoires des 53 patientes effectivement traitées comme montré dans la *figure 3* n'étaient pas accessibles au moment du recueil de données en raison d'un problème technique de lecture des clichés). Nous avons divisé ces 50 patientes en 2 groupes de manière chronologique. La moyenne du NPV à M0 du 1<sup>er</sup> groupe par ordre chronologique était de 40,8 % [33,4 ; 48,2]. Pour le 2<sup>ème</sup> groupe, la moyenne était de 52,4 % [45,2 ; 59,6]. La comparaison de ces 2 populations non appariées retrouvait une p-value significative de 0,01.

## 5- Représentation de la nécessité d'un nouveau traitement :

Sur les 53 patientes effectivement traitées, 17 ont été traitées avant M18. Par ailleurs, même si notre analyse des résultats clinico-radiologiques concernait les données à M18, nous avons collecté les évolutions des patientes après M18. 11 patientes supplémentaires ont eu un échec de la technique FUS. La **figure 5** représente la courbe de « survie » sans échec de FUS de toutes nos patientes effectivement traitées en fonction du temps. Nous n'avons pas, pour ces patientes, fini le recueil des informations entre M18 et M36. Nous avons tout de même pu comparer les NPV à M0 entre les 28 patientes re-traitées avant M36 (11+17) versus les 21 patientes non re-traitées. La p-value obtenue est non significative à 0,08.



**Figure 5 : Courbe de « survie » sans échec du traitement FUS. Les cercles représentent les sujets « censurés », n'ayant pas eu d'échec du traitement au moment de leur fin de suivi mais non suivis pendant 36 mois (perdus de vue ou non encore à 36 mois de leur traitement). Les courbes en pointillé représentent l'intervalle de confiance à 95 % de l'estimation de la courbe de survie.**

Enfin, nous avons voulu comparer les volumes actifs à M18 dans le groupe des patientes non re-traitées à M36 par rapport aux 11 patientes qui n'ont pas été re-traitées. Les moyennes de volumes actifs dans ces 2 groupes étaient respectivement de 266,1 cc [1,4 ; 491] et 100,3 cc [ 52,1 ; 148,5 ]. Il existait une différence significative avec une p-value de 0,04.

## DISCUSSION

Notre effectif est faible (32 patientes à M18 et seulement 26 ayant réalisé l'IRM et complété le score SSS). Ceci est en partie dû aux pertues de vue. En effet, les patientes habitant loin de Tours ont parfois été difficiles à contacter. Une autre explication est que certaines patientes ayant bénéficié d'un deuxième traitement (autre que MRgFUS dans notre centre) peu de temps après la réévaluation de M18 n'ont pas vu l'intérêt de réaliser l'IRM de contrôle et/ou de compléter le score SSS. Ceci était une grande perte pour notre étude car il aurait été très intéressant d'étudier leurs scores et leurs IRM afin de pouvoir identifier les causes de leur recours à un deuxième traitement. Ces problèmes se retrouvent dans plusieurs études comme par exemple celle d'Okada [10] et al qui a atteint un taux de pertues de vue de 21%. De même, l'étude de Funaki et al. [11] portait initialement sur 80 patientes. A M24, ils n'avaient plus que 57 patientes à évaluer et seulement 28 avaient complété leur scores SSS, soit un taux de réponse de 49 %. Ceci est révélateur des problèmes rencontrés d'une manière générale dans les études à long terme : on majore le taux de pertues de vues de la part de patientes qui ne se sentent plus concernées. Ce faible effectif a probablement participé à l'impossibilité de faire ressortir des données significatives. Cependant, il ressort de cette étude plusieurs données intéressantes à étudier :

- 56,5 % des patientes avaient une amélioration du score SSS de plus de 10 % à 18 mois, avec une diminution du SSS moyen de -17,7 %.
- La moyenne de diminution des volumes des fibromes était de 29,1% soit une moyenne de -51,7 cc.
- La détersion de la nécrose était de 85 % avec une augmentation du volume actif (vascularisé) de 29,4 cc pouvant impliquer une poursuite du processus expansif du fibrome. En effet, cette entité de volume actif n'est retrouvée dans aucune étude. Il nous semblait cependant important d'en faire l'étude car, pour une taille de fibrome semblant stable entre 2 clichés, en fonction de la détersion de la nécrose, on peut omettre une persistance de la croissance de la partie active du fibrome.
- Nous n'avons pas retrouvé de lien significatif entre le NPV à M0 et le score SSS à M18, ni entre le NPV à M0 et la diminution de 10 % du SSS à M18. De même, il n'y avait pas de corrélation significative entre les scores SSS à M18 et les données de l'IRM à M18.
- Nous avons retrouvé en revanche une différence significative en comparant les NPV à M0 de manière chronologique. Ceci montre qu'il existe réellement une courbe d'apprentissage de la technique.

- La courbe de “survie” (**Figure 5**) sans échec de FUS, semble nous montrer une tendance à un recours aux deuxièmes traitements à 2 périodes précises : M10-12 et M20-24.
- Les courbes de la **Figure 4**, elles, nous montrent les tendances à l’augmentation à M18 des scores SSS et des volumes vascularisés (actifs) des fibromes, alors qu’il existe plutôt une tendance à la diminution des volumes utérins, des fibromes et de la nécrose. Ceci peut laisser penser qu’il commence à y avoir une reprise active de la croissance du fibrome vers M18 après la détersion de la nécrose initiale. Ceci peut expliquer pourquoi nous ne retrouvons pas les résultats de notre étude réalisée à M6 [12]. Dans cette étude, nous retrouvions que l’amélioration du score SSS à M6 était significativement corrélée au NPV. En revanche, il n’y avait pas de corrélation entre la taille du fibrome et l’amélioration du SSS. Ainsi, on peut se demander si le NPV initial n’est pas corrélé aux bons résultats cliniques à court terme alors qu’à moyen terme, même si le volume relatif du fibrome diminue, le volume vascularisé reprenant de l’ampleur, les symptômes réapparaissent. Il est possible qu’un fibrome en grande partie nécrosé n’ait pas la même texture qu’un fibrome non nécrosé et ait donc un effet compressif moindre. Ceci pourrait laisser envisager un intérêt à un deuxième traitement par ultrasons sur la zone active du fibrome en cas de récurrence des symptômes. En résumé, l’histoire naturelle du fibrome après MRgFUS semble, selon les données de cette étude être : obtention d’une nécrose suffisante pour rendre le tissu du fibrome moins compressif, parallèlement, amélioration clinique. Secondairement, l’organisme réalise une détersion de la nécrose permettant une diminution de la taille du fibrome, mais dans le même temps, le tissu fibromateux non nécrosé subit toujours l’influence des sécrétions hormonales assurant une nouvelle croissance d’un tissu plus dense retrouvant son caractère compressif. Il est à noter que ce principe de volume actif est décrit ici pour la première fois et ne se retrouve pas dans la littérature. Le fait qu’il y ait une différence significative entre les volumes actifs des patientes non retraitées à M36 versus les 11 patientes retraitées entre M18 et M36 est un résultat intéressant qui démontre l’intérêt de ce paramètre sur l’efficacité à long terme.

La plupart des études réalisées sur le MRgFUS n’ont qu’un recul de 6 mois voire un an. Trois études ont cependant attiré notre attention, les 2 premières ayant un recul à plus de 12 mois, la dernière confirmant la notion de courbe d’apprentissage que nous avons retrouvé dans notre étude :

- L’étude de Funaki et al. [11] a montré à 24 mois, une diminution du SSS moyen d’environ 20 %, ce qui est très proche de nos résultats. D’un point de vue

radiologique, les auteurs retrouvaient une diminution de la taille des fibromes de l'ordre de 39,5 % à 24 mois. Nos résultats et difficultés rencontrés lors de cette étude se rapprochent des résultats de cette étude.

- L'étude de Kim et al. [13] a réalisé le suivi de 40 patientes à 3 ans. Leurs résultats étaient très encourageants pour la technique de MRgFUS puisqu'à 3 ans, ils avaient une diminution moyenne du SSS de 45 %, du volume des fibromes de 60 % et du volume utérin de 27 % sans complications à long terme pour des fibromes mesurant au départ 340 cc en moyenne.
- L'étude d'Okada et al. [10] a démontré, sur une étude rétrospective portant sur 287 patientes divisées en 2 groupes selon la chronologie, que le NPV initial était de 39,3 % au début des traitements contre 54 % à la fin des traitements. Ceci est très important, car, en France, étant les premiers à s'être équipés de ce système, nous représentons le centre ayant le plus d'ancienneté. Les personnes qui ont réalisé les procédures étant en nombre limité, elles ont acquis ce savoir faire nécessaire à la réalisation d'un traitement satisfaisant. Et ceci se retrouve dans notre étude avec une différence significative des NPV à M0 entre le début du protocole et la fin du protocole en faveur des dernières patientes traitées.

Avec 30 % de femmes atteintes d'une pathologie fibromateuse en France dont environ la moitié est symptomatique et un coût total annuel de 106 970 000€ [1-3], le fibrome utérin se révèle être un problème de santé publique auquel tous les gynécologues-obstétriciens sont confrontés régulièrement. Si le Gold-Standard était, jusqu'à il y a peu de temps l'hystérectomie, de nouvelles techniques moins invasives ont vu le jour pour de nombreuses raisons, notamment la volonté des femmes de préserver leur image corporelle en gardant leur utérus, mais aussi la volonté de traiter de manière moins invasive une pathologie bénigne. Rappelons que, même si l'hystérectomie a le mérite de traiter le problème de manière définitive, sans risque de récurrence, il n'existe pas moins des co-morbidités associées à cette technique avec un taux de mortalité de 0,38 à 1 pour 1000, des complications sévères dans 3 % des cas et des complications mineures (principalement fièvre et infection) chez 30 % des patientes [14;15]. A long terme, l'hystérectomie est responsable d'incontinence urinaire, d'insuffisance ovarienne et d'un coût financier non négligeable [13;14]. En effet, l'étude EMMY (Embolization versus hysterectomy) [16] montre que le coût de l'hystérectomie est de 18.563 \$ versus 11.626 \$ pour l'embolisation. Le coût de l'arrêt de travail serait la principale cause de cette différence puisqu'il représenterait à 79 % de la différence des coûts sus-cités. D'autres auteurs comme Zowall et al. [14] ont essayé de modéliser un coût estimé de la procédure MRgFUS rapporté à l'amélioration de la qualité de vie. Ils concluent à la

possibilité, dans les différentes stratégies possibles de prise en charge des fibromes utérins, débiter par un traitement par MRgFUS serait potentiellement plus efficace et moins coûteux que les pratiques courantes (embolisation, myomectomie et hystérectomie). Cependant, actuellement, la technique n'est pas prise en charge par la sécurité sociale et revient, pour une patiente qui en ferait la demande à environ 6000€, ce qui nous empêche de pouvoir réaliser autant de traitements que nous le souhaiterions sauf dans le cadre de protocoles de recherche. Les résultats encourageants de ce premier protocole pourraient changer ceci. Nous pourrions aussi intégrer complètement cette technique dans l'arbre décisionnel de la prise en charge des fibromes utérins. En effet, la technique MRgFUS est, actuellement, la seule technique proposée dans cette indication qui soit totalement non invasive. Elle peut permettre aux patientes de maintenir leur intégrité corporelle en évitant une hystérectomie souvent mal perçue, sans incision cutanée et sans ponction. Les patientes ne seront absentes de leur travail qu'environ 24-48 heures et pourront éventuellement être retraitées avec la même technique en cas de reprise évolutive du fibrome, de la même manière, avec pour objectif l'attente de la ménopause bien souvent salvatrice de cette pathologie hormono-dépendante. Par ailleurs, de nombreux centres dans le monde utilisent cette technique, notamment en cancérologie du sein et du cerveau. Nous pourrions alors optimiser l'utilisation du système en traitant plusieurs pathologies par cette technique et, là encore, améliorer le coût de la technique.

Il est à noter que, suite à cette étude, nous avons réalisé un nouveau protocole avec un système plus performant : ExAblate® 2100-version 2. Ce nouveau protocole permet une optimisation du traitement en optimisant les bâtonnets de sonication en fonction de la forme prédéfinie par le praticien. Par ailleurs, la prémédication a été modifiée en utilisant un comprimé de sulfate de morphine (Moscontin®) et pas d'Ultiva. Il n'y a donc plus de nécessité d'une présence d'anesthésiste ou d'infirmière pour surveiller la sédation consciente. Les améliorations escomptées sont : une diminution du temps de traitement, des risques de complications pour la patiente, du coût (pas de présence anesthésique, diminution du temps d'occupation de l'IRM) et une augmentation du NPV initial. 14 patientes ont été incluses sans ce protocole et il sera important d'en surveiller l'évolution.

## CONCLUSION

Même si les résultats à 18 mois montrent que la technique n'est pas aussi radicale que l'hystérectomie et n'est pas aussi performante que l'embolisation des artères utérines ou la myomectomie, et même si les indications sont plus limitées que celles de l'embolisation, la MRgFUS a une place dans la prise en charge des fibromes utérins de par son caractère non invasif, le faible taux d'arrêt de travail engendré et la faible consommation d'antalgiques. Elle offre à presque 3 ans de suivi une chance sur deux d'amélioration des symptômes sans complications ni probable impact délétère sur l'utérus et une éventuelle grossesse.

Il convient cependant de poursuivre les études de cette technique, notamment sur la fertilité et les grossesses obtenues dans les suites de la procédure. Pour notre étude, il sera nécessaire de poursuivre la surveillance à plus long terme de nos patientes afin de savoir si les résultats s'estompent avec le temps, indépendamment de l'apparition ou de l'évolution de fibromes non traités. L'amélioration technique de la version 2 ExAblate® 2100, permet une meilleure destruction quelque soit le type du myome, mais il reste à définir si détruire plus majore les résultats. Enfin, il y a un réel intérêt à comparer cette technique à celles déjà existantes en terme de coût-efficacité. Ainsi, une étude prospective (FIRSTT= Fibroid Intervention: Reducing Symptoms Today an Tomorrow) va débiter aux Etats-Unis [16]. Cette étude a pour but de comparer l'embolisation des artères utérines à la MRgFUS dans le traitement des fibromes utérins. L'objectif principal sera l'étude de la nécessité de deuxième traitement après l'une ou l'autre des techniques. Notre équipe a, elle, déposé une demande de financement pour un protocole de recherche visant à comparer la MRgFUS à la myomectomie. Enfin il faudra se comparer aux nouveaux traitements médicaux de types SPRM encore plus économiques.

Les résultats de toutes ces études permettront premièrement de valider l'avancée dans le traitement des fibromes utérins qu'apporte ces nouvelles alternatives, et deuxièmement de renforcer, par une décision multidisciplinaire, l'intérêt d'une prise en charge optimale et personnalisée selon le souhait des patientes et le type des fibromes.

## ANNEXE 1: Questionnaire de qualité de vie

D'après "Uterine fibroid symptom and health-related quality of life, Spies JB et al., Obstet Gynecol 2002; 99: 290-300". Les 8 premières questions correspondent au score SSS.

Date : .. / .. / ....

Identité : .....

Les propositions suivantes représentent des symptômes ressentis par des femmes qui ont des fibromes utérins. Recherchez si chacun de ces symptômes peuvent se rapporter à vos fibromes utérins ou à votre cycle menstruel. Chaque question cherche à évaluer l'intensité de la gêne que vous avez ressentie au cours des 3 derniers mois. Il n'y a pas de bonnes ou de mauvaises réponses. Cochez la case qui se rapporte le plus à votre situation personnelle. Si vous n'êtes pas concernée par une question, cochez : pas du tout.

<b>Durant les 3 derniers mois, vous vous êtes inquiétée :</b>	<b>Pas du tout</b>	<b>Un petit peu</b>	<b>Moyennement</b>	<b>Beaucoup</b>	<b>Énormément</b>
1. d'avoir des saignements abondants durant vos règles	<input type="checkbox"/>				
2. de perdre des caillots de sang durant vos règles	<input type="checkbox"/>				
3. que la durée de vos règles varie par rapport à vos cycles antérieurs	<input type="checkbox"/>				
4. que la durée de votre cycle menstruel varie par rapport à vos cycles antérieurs	<input type="checkbox"/>				
5. de ressentir des tensions ou des pressions au niveau du bassin	<input type="checkbox"/>				
6. de devoir fréquemment uriner dans la journée	<input type="checkbox"/>				
7. de devoir fréquemment uriner durant la nuit	<input type="checkbox"/>				
8. de vous sentir fatiguée	<input type="checkbox"/>				

**Les propositions suivantes évaluent vos impressions sur l'impact des symptômes provoqués par les fibromes utérins sur votre vie.**

<b>Durant les 3 derniers mois, à quelle fréquence avez-vous senti ces symptômes attribués à vos fibromes ?</b>	<b>jamais</b>	<b>rarement</b>	<b>parfois</b>	<b>souvent</b>	<b>tout le temps</b>
9. Ressentez vous de l'anxiété de ne pouvoir prévoir le début ou la durée de vos règles ?	<input type="checkbox"/>				
10. Etes-vous anxieuse d'avoir à voyager ?	<input type="checkbox"/>				
11. Est-ce que cela interfère avec vos activités physiques ?	<input type="checkbox"/>				
12. Vous sentez-vous usée ou fatiguée ?	<input type="checkbox"/>				
13. Avez-vous diminué le temps que vous consacriez à vos activités physiques ?	<input type="checkbox"/>				
14. Avez-vous l'impression de ne pouvoir contrôler votre vie ?	<input type="checkbox"/>				
15. Salissez-vous vos sous-vêtements ?	<input type="checkbox"/>				
<b>Durant les 3 derniers mois, à quelle fréquence avez-vous senti ces</b>	<b>jamais</b>	<b>rarement</b>	<b>parfois</b>	<b>souvent</b>	<b>tout le temps</b>

<b>symptômes attribués à vos fibromes?</b>					
16. Vous sentez vous moins efficace ?	<input type="checkbox"/>				
17. vous sentez- vous somnolente durant la journée ?	<input type="checkbox"/>				
18. Etes-vous sujette à la prise de poids ?	<input type="checkbox"/>				
19. Avez-vous l'impression qu'il est plus difficile de mener vos activités habituelles ?	<input type="checkbox"/>				
20. Est-ce que cela interfère avec votre vie sociale ?	<input type="checkbox"/>				
21. Avez-vous l'impression de voir changer la taille et l'apparence de votre ventre ?	<input type="checkbox"/>				
22. Craignez-vous de salir votre literie ?	<input type="checkbox"/>				
23. Vous vous êtes sentie triste, découragée, désespérée	<input type="checkbox"/>				
24. Vous vous êtes sentie déprimée	<input type="checkbox"/>				
25. Vous vous êtes sentie anéantie	<input type="checkbox"/>				
26. Vous vous êtes inquiétée au sujet de votre santé	<input type="checkbox"/>				
27. Vous avez du planifier plus soigneusement vos activités	<input type="checkbox"/>				
28. Vous avez toujours du prévoir tampons, serviettes hygiéniques et vêtements de rechange pour éviter les accidents	<input type="checkbox"/>				
29. Vous avez été embarrassée	<input type="checkbox"/>				
30. Vous êtes inquiète sur votre futur	<input type="checkbox"/>				
31. Vous vous êtes sentie irritable	<input type="checkbox"/>				
32. Vous avez eu peur que vos saignements ne transpercent vos vêtements	<input type="checkbox"/>				
33. Vous avez changé la taille des vêtements que vous portiez pendant vos règles	<input type="checkbox"/>				
34. Vous avez eu l'impression de ne pas contrôler votre santé	<input type="checkbox"/>				
35. Vous vous êtes sentie faible comme si l'énergie s'écoulait de votre corps	<input type="checkbox"/>				
36. Votre libido a diminué	<input type="checkbox"/>				
37. Vous avez évité d'avoir des relations sexuelles	<input type="checkbox"/>				

## BIBLIOGRAPHIE

- 1- Fernandez H, Farrugia M, Jones SE, Mauskopf JA, Oppelt P, Subramanian D. Rate, type and cost of invasive interventions for uterine myomas in Germany, France and England. *J Minim Invasive Gynecol.* 2009 Jan-Feb;16(1):40-6. Epub 2008 Nov 7.
- 2- Day Baird D, Dunson DB, Hill MC, Cousins D, Schectman JM. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women :ultrasound evidence. *Am J Obstet Gynecol.* 2003 Jan;188(1):100-7.
- 3- Marret H, Chevillot M, Giraudeau B; 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 Reprod Biol.* 2004.Nov10;117(1):82-6.
- 4- Tempany CM, Stewart EA, McDannold N, Quade BJ, Jolesz FA, Hynynen K. MR imaging-guided focused ultrasound surgery of uterine leiomyomas :a feasibility study. *Radiology.* 2003 Mar;226(3):897-905.
- 5- Spies JB, Coyne K, Guaou Guaou N, Boyle D, Skymarz-Murphy K, Gonzalves SM. The UFS-QOL, a new disease-specific symptom and health-related quality of life questionnaire for leiomyomata. *Obstet Gynecol.*2002Feb;99(2):290-300.
- 6- Harding G, Coyne KS, Thompson CL, Spies JB. The responsiveness of the uterine fibroid and health-related quality of life questionnaire (UFS-QOL). *Health Qual Life Outcomes.* 2008 Nov 12;6:99.
- 7- Williams VS, Jones G, Mauskopf J, Spalding J, DuChane J. Uterin fibroids :a review of health-related quality of life assessment. *J Womens Health (Larchmt).* 2006 Sep;15(7):818-29. Review.
- 8- Y, Rabinovici J, Kim HS, Geschwind JF, Hesley G, 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 JRoentgenol.*2004;Dec;183(6):1713-1719.
- 9- Stewart EA, Rabinovici J, Tempany CM, Inbar Y, Regan L, Gostout B, Hesley G, Kim HS, Hengst S, Gedroyc WM. Clinical outcomes of focused ultrasound surgery for the treatment of utrine fibroids. *Fertil Steril.* 2006 Jan;85(1):22-9.
- 10- Okada A, Morita Y, Fukunishi H, Takeichi K, Murakami T. Non-invasive magnetic resonance-guided focused ultrasound treatment of uterine fibroids in a large Japanese population: impact of the learning curve on patient outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009 Nov;34(5):579-83.
- 11- Funaki K, Fukunishi H, Sawada K. Clinical outcomes of magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery for uterine myomas:24-months follow-up. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009 Nov;34(5):584-9.
- 12- Marret H, Bleuzen A, Guérin A, Lauvin-Gaillard MA, Herbreteau D, Patat F, Tranquart F. [French first results unsing magnetic resonance-guided focused ultrasound for myoma treatment]. *Gynecol Obstet Fertil.* 2011 Jan;39(1):12-20.
- 13- Kim HS, Baik JH, Pham LD, Jacobs MA. MR-guided high-intensity focused ultrasound treatment for symptomatic uterine leiomyomata: long-term outcomes. *Acad Radiol.* 2011 Aug;18(8):970-6.
- 14- Zowall H, Cairns JA, Brewer C, Lamping DL, Gedroyc WM, Regan L. Cost-effectiveness of magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery for treatment of uterine fibroids.*BJOG.* 2008Apr;115(5):653-

62.

15- Banu NS, Manyonda IT. Alternative medical and surgical options to hysterectomy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2005 Jun;19(3):431-49.

16- Volkers NA, Hehenkamp WJ, Smit P, Ankum WM, Reekers JA, Birnie E. Economic evaluation of uterine artery embolization versus hysterectomy in the treatment of symptomatic uterine fibroids : results from the randomized EMMY trial. *J Vasc Interv Radiol.* 2008 Jul;19(7):1007-16; quiz 1017.

17- Bouwsma EV, Hesley GK, Woodrum DA, Weaver AL, Leppert PC, Peterson LG, Stewart EA. Comparing focused ultrasound and uterine artery embolization for uterine fibroids-rationale and design of the Fibroid Intervention: Reducing Symptoms Today and Tomorrow (FIRSTT) trial. *Fertil Steril.* 2011 Sep;96(3):704-10

**ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS  
UNIVERSITÉ FRANÇOIS RABELAIS**

**FACULTÉ DE MÉDECINE DE TOURS**

**MERCIER Delphine**

Thèse n°

39 pages, 5 figures, 4 tableaux, 1 annexe.

**Résumé :**

Introduction : Nous nous proposons, de réaliser un suivi de cohorte des patientes incluses dans le protocole exAblate 2000® (traitement des fibromes utérins par ultrasons focalisés couplés à l'IRM) afin d'analyser les résultats à 18 mois.

Résultats : Sur les 53 patientes effectivement traitées, 32 ont réalisé le suivi à 18 mois (IRM et/ou réponse au score clinique de sévérité des symptômes (SSS)). 56,5 % des patientes avaient une amélioration du score SSS de plus de 10% à 18 mois, avec une diminution du SSS moyen de -17,7%. La moyenne de diminution des volumes des fibromes était de 29,1%. Il existait une différence significative entre les NPV à M0 des 25 premiers traitements par rapport à ceux des 25 derniers traitements.

Discussion : Nos données se positionnent en accord avec certains éléments bibliographiques. Le volume actif (volume du fibrome – volume de nécrose) du fibrome semble être l'élément le plus intéressant de la surveillance à long terme. La technique que nous proposons ici semble tout de même intéressante car elle est non invasive et peu pourvoyeuse d'arrêts de travail. Elle trouverait sa place dans les différentes stratégies thérapeutiques des fibromes utérins sous certaines conditions, notamment la prise en charge par la sécurité sociale, des indications initiales bien ciblées, la réalisation de la procédure par des praticiens expérimentés et la possibilité de re-traitement par la même technique en cas de reprise évolutive du fibrome.

**Mots clés :**

MRgFUS  
Fibromes utérins  
Résultats à long terme

**Composition de Jury :**

Président du Jury : Monsieur le Professeur Frédéric PATAT.

Membres du Jury : Monsieur le Professeur Gilles BODY.

Monsieur le Professeur Henri MARRET.

Monsieur le Professeur Franck PERROTIN.

Madame le Docteur Aurore BLEUZEN.

Madame le Docteur Iris KELLAL.

**Date de la soutenance :** Vendredi 14 Octobre 2011.