



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

**RAPPORT
D'ÉVALUATION**

Évaluation des ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU) pour le traitement des fibromes utérins symptomatiques

Validé par le Collège le 18 juillet 2024

Table des figures


Figure 1 : Illustration des grands sous-types de fibrome selon leur localisation dans l'utérus	12
Figure 2 : Procédures interventionnelles recommandées en France pour le traitement des fibromes utérins symptomatiques	14
Figure 3 : Différentes voies d'abord de la myomectomie	14
Figure 4 : <i>Flow chart</i> de la revue systématique menée pour l'évaluation	24

Table des tableaux

Tableau 1 : Caractéristiques techniques et cliniques des procédures de traitement des fibromes utérins selon les modalités de guidage par échographie et par IRM	17
Tableau 2 : Experts et parties prenantes consultés lors de l'évaluation	23
Tableau 3 : Caractéristiques des études comparatives retenues pour évaluer l'efficacité et la sécurité du traitement par USgHIFU par rapport à la myomectomie	26
Tableau 4 : Résumé des résultats : efficacité de l'USgHIFU comparativement à la myomectomie – symptômes liés aux fibromes	29
Tableau 5 : Résumé des preuves : efficacité de l'USgHIFU comparativement à la myomectomie pour le corpus d'études disponibles	34
Tableau 6 : Résumé des résultats : sécurité de l'USgHIFU comparativement à la myomectomie – complications postopératoires immédiates	39
Tableau 7 : Résumé des résultats : sécurité de l'USgHIFU comparativement à la myomectomie – complications postopératoires à moyen/long terme	40
Tableau 8 : Résumé des preuves : sécurité de l'USgHIFU comparativement à la myomectomie pour le corpus d'études disponibles	44
Tableau 9 : Caractéristiques des études comparatives retenues pour évaluer l'efficacité et la sécurité du traitement par MRgHIFU par rapport à l'embolisation des artères utérines	52
Tableau 10 : Résumé des résultats : efficacité du MRgHIFU comparativement à l'embolisation des artères utérines – symptômes liés aux fibromes	56
Tableau 11 : Résumé du niveau d'évidence : efficacité du MRgHIFU comparativement à l'EAU pour le corpus d'études disponibles	63
Tableau 12 : Clarifications apportées par la HAS aux commentaires du CNPGO-GM sur l'évaluation de la balance bénéfique/risque de l'USgHIFU comparativement à la myomectomie	89
Tableau 13 : Clarifications apportées par la HAS aux commentaires du CNPGO-GM sur l'évaluation de la balance bénéfique/risque du MRgHIFU comparativement à l'embolisation des artères utérines	91
Tableau 14 : Clarifications apportées par la HAS aux réactions du CNPGO-GM sur les conclusions provisoires	92
Tableau 15 : Clarifications apportées par la HAS aux commentaires du CNPGO-GM sur les conclusions provisoires	93

Descriptif de la publication

Titre	Évaluation des ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU) pour le traitement des fibromes utérins symptomatiques
Méthode de travail	Analyse critique de la littérature identifiée par une recherche systématique et sélectionnée sur des critères explicites, associée au recueil de l'avis d'experts individuels (professionnels et patientes) et au recueil du point de vue de parties prenantes concernées par le sujet (organismes professionnels et association de patientes)
Objectif(s)	1) Évaluer la balance bénéfique/risque du traitement par ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU) comparativement à chacun des deux traitements conventionnels conservateurs de l'utérus : la myomectomie et l'EAU ; 2) Définir les conditions de réalisation spécifiques de l'acte ; 3) Apprécier l'impact organisationnel de sa diffusion. Apprécier, <i>in fine</i> , à partir de ces éléments, le bien-fondé de la prise en charge de l'HIFU par l'Assurance maladie.
Cibles concernées	<ul style="list-style-type: none">– Patientes présentant des fibromes utérins symptomatiques et éligibles à l'HIFU ;– Professionnels de santé des spécialités médicales et paramédicales impliqués dans la réalisation de l'intervention et/ou l'orientation des patientes : gynécologues, radiologues, manipulateurs en électroradiologie, anesthésistes, médecins généralistes, infirmier.es DE et infirmier.es anesthésistes DE ;– Assurance maladie qui appréciera, sur la base de l'avis de la HAS, l'opportunité d'inscription de l'HIFU en vue d'une prise en charge financière.
Demandeur	Conseil national professionnel de gynécologie obstétrique et gynécologie médicale
Promoteur(s)	Haute Autorité de santé (HAS), Service évaluation des actes professionnels (SEAP)
Pilotage du projet	Coordination : Lucile MIGAULT, cheffe de projet, SEAP (chef de service : Cédric CARBONNEIL, adjointe au chef de service : Nadia ZEGHARI-SQUALLI) Secrétariat : Louise TUIL, assistante, SEAP
Recherche documentaire	Réalisée par Virginie HENRY, documentaliste, avec l'aide de Sylvie LASCOLS, assistante documentaliste, sous la responsabilité de Frédérique PAGES, cheffe du service documentation-veille.
Auteurs	Lucile MIGAULT, cheffe de projet, SEAP, sous la responsabilité de Nadia ZEGHARI-SQUALLI, adjointe au chef de service.
Conflits d'intérêts	Les membres du groupe d'experts ont communiqué leurs déclarations publiques d'intérêts à la HAS. Elles sont consultables sur le site https://dpi.sante.gouv.fr . Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS. Pour son analyse, la HAS a également pris en compte la base « Transparence-Santé » qui impose aux industriels du secteur de la santé de rendre publics les conventions, les rémunérations et les avantages les liant aux acteurs du secteur de la santé. Les intérêts déclarés par les membres du groupe de travail et les informations figurant dans la base « Transparence-Santé » ont été considérés comme étant compatibles avec la participation des experts au groupe de travail.
Validation	Version du 18 juillet 2024
Actualisation	
Autres formats	Les figures de ce rapport ont été réalisées avec le logiciel Biorender

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Haute Autorité de santé – Service communication et information
5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00
© Haute Autorité de santé – juillet 2024 – ISBN : 978-2-11-172648-2

Sommaire

Résumé	8
Introduction	10
1. Contexte	11
1.1. Considérations préliminaires	11
1.2. Les fibromes utérins	11
1.3. Stratégie de prise en charge thérapeutique des fibromes utérins	13
1.3.1. Interventions recommandées et prises en charge en France	13
1.3.2. Un besoin d'options thérapeutiques non invasives pour une pathologie récidivante	15
1.4. Les ultrasons focalisés de haute intensité : une option non invasive émergente pour les fibromes utérins	15
1.4.1. Description de la technique	15
1.4.2. Population cible du traitement par HIFU	18
1.4.3. Place de l'HIFU dans la stratégie thérapeutique et degré de diffusion en France	18
2. Périmètre et méthode d'évaluation	19
2.1. Objectifs de l'évaluation	19
2.2. Méthode générale	19
2.2.1. Revue systématique de la littérature	19
2.2.1.1. Questions d'évaluation	19
2.2.1.2. Critères d'éligibilité	20
2.2.1.3. Recherche et stratégie de sélection documentaire	21
2.2.1.4. Extraction des données	21
2.2.1.5. Risques de biais et qualité des preuves	22
2.2.1.6. Synthèse des données	22
2.2.2. Recueil de l'opinion d'experts et de parties prenantes	23
2.2.3. Processus de validation	23
3. Résultats	24
3.1. Études retenues à l'issue du processus de sélection	24
3.2. Balance bénéfique / risque de l'USgHIFU comparativement à la myomectomie (Question 1a)	25
3.2.1. Caractéristiques des études identifiées	25
3.2.2. Évaluation du risque de biais des études incluses	27
3.2.3. Validité des études	27
3.2.4. Résultats des études	27
3.2.4.1. Critères principaux d'évaluation de l'efficacité	27
3.2.4.2. Critères secondaires d'évaluation de l'efficacité	30

3.2.4.3.	Synthèse des données d'efficacité	33
3.2.4.4.	Critères d'évaluation de la sécurité	34
3.2.4.4.	Recensement des complications pouvant être associées au traitement par USgHIFU	42
3.2.4.5.	Synthèse des données de sécurité	43
3.2.5.	Opinions externes recueillies	45
3.2.5.1.	Avis des experts professionnels	45
3.2.5.2.	Préférences des patientes	47
3.3.	Balance bénéfique/risque de l'USgHIFU comparativement à l'embolisation des artères utérines (Question 1b)	48
3.3.1.	Caractéristiques des études	48
3.3.2.	Opinions externes recueillies	48
3.3.2.1.	Avis des experts professionnels	48
3.3.2.2.	Préférences des patientes	48
3.4.	Balance bénéfique/risque du MRgHIFU comparativement à la myomectomie (Question 2a)	48
3.4.1.	Caractéristiques de l'étude identifiée	48
3.4.2.	Validité de l'étude	49
3.4.3.	Résultats de l'étude identifiée	49
3.4.3.1.	Critère principal d'évaluation de l'efficacité	49
3.4.3.2.	Critères secondaires d'évaluation de l'efficacité	49
3.4.4.	Opinions externes recueillies	50
3.4.4.1.	Avis des experts professionnels	50
3.4.4.2.	Préférences des patientes	50
3.5.	Balance bénéfique/risque du MRgHIFU comparativement à l'embolisation des artères utérines (Question 2b)	50
3.5.1.	Caractéristiques des études identifiées	50
3.5.2.	Évaluation du risque de biais des études incluses	53
3.5.3.	Résultats des études	53
3.5.3.1.	Critères principaux d'évaluation de l'efficacité	53
3.5.3.2.	Critères secondaires d'évaluation de l'efficacité	58
3.5.3.3.	Synthèse des données d'efficacité	61
3.5.3.4.	Critères d'évaluation de la sécurité	63
3.5.3.5.	Recensement des complications pouvant être associées au traitement par MRgHIFU	63
3.5.3.6.	Synthèse des données de sécurité	65
3.5.4.	Opinions externes recueillies	66
3.5.4.1.	Avis des experts professionnels	66
3.5.4.2.	Préférences des patientes	67

3.6.	Conditions de réalisation spécifiques de l'USgHIFU (question 3)	68
3.6.1.	Centres habilités à mettre en œuvre le traitement	68
3.6.2.	Composition de l'équipe médicale	68
3.6.3.	Conditions de sélection des patientes éligibles au traitement	68
3.6.4.	Examens d'imagerie et procédures préopératoires nécessaires	69
3.6.5.	Protocole de sédation intraveineuse et qualification de l'opérateur	70
3.6.6.	Environnement (type de salle, équipement requis)	70
3.6.7.	Chronologie de l'examen	71
3.7.	Conditions de réalisation spécifiques du MRgHIFU (question 4)	73
3.7.1.	Centres habilités à mettre en œuvre le traitement	73
3.7.2.	Composition de l'équipe médicale	73
3.7.3.	Conditions de sélection des patientes éligibles au traitement	74
3.7.4.	Examens d'imagerie et procédures préopératoires nécessaires	76
3.7.5.	Protocole de sédation intraveineuse et qualification de l'opérateur	76
3.7.6.	Environnement (type de salle, équipement requis)	77
3.7.7.	Chronologie de l'examen	78
3.8.	Impact organisationnel de l'USgHIFU (Question 5)	80
3.8.1.	Impact sur le délai d'attente avant intervention	80
3.8.2.	Impact sur la durée de la procédure	80
3.8.2.1.	Données comparatives à la myomectomie	80
3.8.2.2.	Données comparatives à l'embolisation des artères utérines	81
3.8.3.	Impact sur la durée d'hospitalisation	81
3.8.3.1.	Données comparatives à la myomectomie	81
3.8.3.2.	Données comparatives à l'embolisation des artères utérines	82
3.8.4.	Impact sur la durée de l'arrêt de travail ou de retour à une activité normale	82
3.8.4.1.	Données comparatives à la myomectomie	82
3.8.4.2.	Données comparatives à l'embolisation des artères utérines	83
3.8.5.	Impact en termes d'aménagement de locaux, de mobilisation de matériel et d'acquisition de nouveaux dispositifs	83
3.8.6.	Impact en termes de besoin en compétences, de formation des professionnels	84
3.8.7.	Impact sur les capacités d'ordonnancement et de planification au sein des services de soins	84
3.9.	Impact organisationnel du MRgHIFU (Question 6)	85
3.9.1.	Impact sur le délai d'attente avant intervention	85
3.9.2.	Impact sur la durée de la procédure	85
3.9.2.1.	Données comparatives à la myomectomie	85
3.9.2.2.	Données comparatives à l'embolisation des artères utérines	85
3.9.3.	Impact sur la durée d'hospitalisation	86
3.9.4.	Impact sur la durée de l'arrêt de travail ou du retour à une activité normale	86

3.9.5. Impact en termes d'aménagement de locaux, de mobilisation de matériel et d'acquisition de nouveaux dispositifs	87
3.9.6. Impact en termes de besoin en compétences, de formation des professionnels	87
3.9.7. Impact sur les capacités d'ordonnancement et de planification au sein des services de soins	88
4. Point de vue des parties prenantes	89
4.1. Cadre et objectif de la consultation	89
4.2. Bilan des retours de la consultation	89
4.3. Synthèse de la consultation	89
4.3.1. Évaluation de la balance bénéfice/risque de l'USgHIFU comparativement à la myomectomie	89
4.3.2. Évaluation de la balance bénéfice/risque de l'USgHIFU comparativement à l'embolisation des artères utérines	91
4.3.3. Évaluation de la balance bénéfice/risque du MRgHIFU comparativement à la myomectomie	91
4.3.4. Évaluation de la balance bénéfice/risque du MRgHIFU comparativement à l'embolisation des artères utérines	91
4.3.5. Commentaires des parties prenantes sur les conclusions provisoires	92
4.3.6. Remarques générales sur le rapport	92
5. Conclusion et perspectives	97
Références bibliographiques	100
Participants	105
Abréviations et acronymes	106

Résumé

Contexte – Objectifs

Les fibromes utérins sont des tumeurs bénignes des muscles lisses de l'utérus. Ils correspondent à la tumeur bénigne la plus fréquente de la femme en âge de procréer. Leur prévalence est estimée entre 20 et 50 % chez les femmes de plus de 30 ans. Majoritairement asymptomatiques, les fibromes utérins se manifestent cliniquement dans 25 % des cas. Les symptômes qu'ils engendrent alors et leur sévérité peuvent varier selon la taille et la localisation des fibromes : saignements anormaux (ménorragies, métrorragies), douleurs, gênes pelviennes, troubles urinaires, constipation ou encore infertilité.

Il existe des traitements médicamenteux qui permettent de réduire le volume des fibromes et/ou les saignements associés, mais le traitement des fibromes eux-mêmes repose sur des procédures interventionnelles non médicamenteuses. En France, trois interventions thérapeutiques sont ainsi recommandées et prises en charge par l'Assurance maladie : l'hystérectomie (acte de chirurgie consistant à retirer l'utérus), la myomectomie (acte de chirurgie conservateur de l'utérus consistant à retirer les fibromes) et l'embolisation des artères utérines (acte mini-invasif de radiologie interventionnelle consistant à générer une nécrose des fibromes en obstruant les artères qui les vascularisent).

Le traitement des fibromes utérins par ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU) est une option mini-invasive et conservatrice de l'utérus qui n'est pas recommandée ni prise en charge à ce jour en France. Il consiste à générer une destruction des fibromes par énergie thermique à partir de l'utilisation d'ultrasons focalisés émis par une sonde extracorporelle positionnée en regard de l'utérus. Dans le cadre du traitement par HIFU, le guidage des ultrasons au sein de cavité pelvienne peut être réalisé par échographie (USgHIFU) - la procédure est alors réalisée par un gynécologue - ou par IRM (MRgHIFU) - la procédure est alors réalisée par un radiologue interventionnel.

À ce jour, le traitement par USgHIFU n'est pas pratiqué en France (aucun centre n'est équipé) et le traitement par MRgHIFU est pratiqué dans un seul centre à une échelle limitée (une soixantaine d'actes par an).

Dans ce contexte, le Conseil national professionnel de gynécologie-obstétrique et de gynécologie médicale (CNPGO-GM) a demandé à la Haute Autorité de santé (HAS) de réaliser l'évaluation du traitement des fibromes utérins par USgHIFU en vue de statuer sur la prise en charge de cet acte par l'Assurance maladie. À la suite de l'examen de cette demande, le Collège de la HAS a décidé d'élargir le périmètre de l'évaluation en y intégrant le traitement des fibromes utérins par MRgHIFU.

Afin d'apprécier le bienfondé du remboursement de l'USgHIFU et du MRgHIFU, les objectifs de l'évaluation, déclinés pour chacune des deux modalités de guidage, étaient triples : 1) Évaluer la balance bénéfique/risque de l'HIFU comparativement aux deux traitements conventionnels conservateurs de l'utérus (myomectomie d'une part, et embolisation des artères utérines, d'autre part) ; 2) Définir les conditions de réalisation de l'HIFU ; 3) Évaluer l'impact organisationnel du déploiement éventuel de l'HIFU en France.

Méthode

La méthode standard d'évaluation des actes professionnels de la HAS a été suivie pour répondre à ces objectifs. Cette méthode a inclus : i) une recherche bibliographique systématique réalisée selon les critères de sélection PICOTS, avec analyse critique des faits publiés en suivant la méthodologie GRADE, ii) la consultation d'experts individuels (professionnels et patientes) et iii) le recueil du point de vue de parties prenantes (organismes professionnels et association de patientes) concernées par le sujet.

Résultats - Conclusions

Concernant l'évaluation de la balance bénéfique/risque de chacune des deux modalités de guidage de l'HIFU comparativement aux deux traitements conventionnels (objectif 1), l'évaluation a mis en évidence :

- une littérature comparative inexistante ou de faible validité et majoritairement non applicable directement au contexte de soins français ;
- des avis d'experts hétérogènes quant à l'appréciation des bénéfices et risques de l'USgHIFU et du MRgHIFU, mettant en évidence les incertitudes issues des données de la littérature.

Concernant la définition des conditions de réalisation et l'évaluation de l'impact organisationnel (objectifs 2 et 3), les données de la littérature sont insuffisantes (peu nombreuses et non applicables au contexte français) et les avis d'experts sont limités par le manque de pratique en France.

Tenant compte des faits analysés et des opinions recueillies, la balance bénéfique/risque de chacune des deux modalités de guidage de l'HIFU comparativement à chacun des deux traitements conventionnels, leurs conditions de réalisation et leur impact organisationnel éventuel ne sont pas évaluables en l'état actuel des connaissances.

Néanmoins, compte tenu i) des avantages théoriques de l'USgHIFU et du MRgHIFU, notamment leur caractère mini-invasif, ii) des attentes des patientes et des professionnels à l'égard de ces traitements, iii) du manque de données françaises et européennes et iv) du retour encourageant du centre français pratiquant le MRgHIFU, interrogé dans le cadre de l'évaluation, la HAS encourage la mise en place d'études de types :

- essais contrôlés randomisés bien menés permettant de répondre à la question de l'efficacité, de la sécurité et de l'impact organisationnel de chacune des deux modalités de guidage de l'HIFU comparativement aux traitements conventionnels, afin de combler les manques de la littérature tout en assurant un cadre de prise en charge strict et sécurisé pour les patientes ;
- cohortes de patientes traitées permettant de documenter les éventuelles complications rares et les données de santé reproductive à court, moyen et long termes.

Les nouvelles données ainsi produites permettront à la HAS de réévaluer ultérieurement chacune des deux modalités de guidage de l'HIFU. Il est à noter que, concernant le MRgHIFU, des essais contrôlés randomisés européens (Allemagne et Pays-Bas) comparatifs à la myomectomie ou à l'embolisation des artères utérines sont en cours de recrutement.

Introduction

En septembre 2020, le Conseil national professionnel de gynécologie-obstétrique et de gynécologie médicale (CNPGO-GM) a demandé à la Haute Autorité de santé (HAS) de réaliser **l'évaluation du traitement des fibromes utérins par ultrasons focalisés de haute intensité échoguidés (USgHIFU)**. Cette évaluation a fait l'objet d'une inscription au programme de travail de la HAS de 2022.

L'objectif de la demande du CNPGO-GM était de statuer sur la pertinence de la prise en charge de cet acte par l'Assurance maladie.

Le Collège de la HAS a ensuite décidé d'élargir le périmètre de l'évaluation en y intégrant le **traitement des fibromes utérins par ultrasons focalisés de haute intensité guidés par IRM (MRgHIFU)**.

Ce rapport d'évaluation porte ainsi sur l'évaluation du traitement des fibromes utérins symptomatiques par ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU) réalisé selon chacune de ces deux modalités de guidage. Le terme HIFU sera utilisé dans la suite de ce rapport pour désigner indifféremment les deux modalités de guidage. Les termes USgHIFU et MRgHIFU seront utilisés pour désigner spécifiquement chacune des deux modalités de guidage.

Les actes de traitement associant HIFU et un produit pharmaceutique ne sont pas traités dans cette évaluation.

Le demandeur présente le traitement par HIFU comme une nouvelle option non invasive et préservatrice de la fertilité pour les patientes souffrant de fibromes utérins symptomatiques et éligibles à une intervention thérapeutique conservatrice. L'HIFU serait une alternative à la myomectomie et à l'embolisation des artères utérines, qui sont les deux traitements conservateurs de l'utérus pris en charge à ce jour en France. Le demandeur indique que l'HIFU apporterait - en comparaison à ces deux traitements conventionnels - des bénéfices i) *cliniques* (réduction des complications per- et postopératoires, reprise plus rapide de l'activité avec un arrêt de travail limité, préservation de la fertilité, possibilité de traitement précoce de fibromes paucisymptomatiques sans risque d'effets délétères majeurs et limitation des retards thérapeutiques par refus des traitements conventionnels) et ii) *organisationnels* (réduction de la durée d'hospitalisation, absence de mise en place d'une anesthésie générale ou locale et absence de mobilisation de bloc chirurgical ou de bloc ou salle de radiologie interventionnelle).

Le demandeur précise par ailleurs qu'une des limites attendues du traitement par HIFU serait le taux de réinterventions plus élevé qu'avec les traitements conventionnels en raison, notamment, du délai d'accumulation de l'expérience de cette nouvelle technique (courbe d'apprentissage, réglage optimal des paramètres de traitement). Cette limite devant toutefois être mise en balance avec le fait qu'une réintervention par HIFU est moins contraignante pour les patientes que les traitements conventionnels. De ce fait, il pourrait être possible, pour une patiente présentant plusieurs fibromes accessibles, de répéter de manière programmée les séances de traitement par HIFU.

La prise en charge par l'Assurance maladie de l'acte de traitement par HIFU permettrait, selon le demandeur, la diffusion de la pratique en France - qui est à ce jour très limitée - et l'élargissement de l'arsenal thérapeutique dans la prise en charge des patientes souffrant de fibromes utérins symptomatiques.

Les objectifs de cette évaluation sont donc i) d'évaluer l'efficacité et la sécurité du traitement par HIFU selon chacune des deux modalités de guidage comparativement à la myomectomie et à l'embolisation des artères utérines, ii) de définir les conditions de réalisation spécifiques de ces actes et iii) d'évaluer l'impact organisationnel de leur prise en charge par l'Assurance maladie, le cas échéant.

1. Contexte

1.1. Considérations préliminaires

Ce chapitre de contexte a été rédigé à partir d'une analyse non systématique de la littérature, notamment à partir des recommandations nationales, européennes et internationales de prise en charge des fibromes utérins, de revues de synthèse et d'articles épidémiologiques portant sur les fibromes utérins et leur prise en charge.

Ce chapitre définit les fibromes utérins, décrit leur stratégie de prise en charge en vigueur et présente les techniques de traitement par USgHIFU et MRgHIFU.

1.2. Les fibromes utérins

Les fibromes utérins (également appelés myomes ou léiomyomes) sont des tumeurs bénignes des muscles lisses de l'utérus. **Ils correspondent à la tumeur bénigne la plus fréquente de la femme en âge de procréer (1).** Leur développement dépend des hormones stéroïdiennes de l'ovaire (œstrogène et progestérone). **Ils apparaissent ainsi à partir de la puberté mais touchent particulièrement les femmes à partir de 30 ans et régressent après la ménopause.** Leur prévalence varie selon les études, elle est estimée entre 20 et 50 % chez les femmes de plus de 30 ans (2) et augmente avec l'âge pour atteindre près de 70 % chez les femmes arrivant à l'âge de la ménopause (3).

Au-delà de l'âge, les facteurs de risque reconnus des fibromes utérins incluent la nulliparité, des premières règles précoces, des règles fréquentes, des antécédents de dysménorrhée, des origines afro-descendantes, des antécédents familiaux de fibromes utérins et une obésité. L'hypertension et le diabète semblent également augmenter le risque de fibromes (1), et des facteurs environnementaux sont également suspectés (4).

Les fibromes utérins peuvent être uniques ou multiples, leur taille peut varier de quelques millimètres à plus de 20 centimètres de diamètre et ils peuvent être localisés dans différentes zones de l'utérus. Trois grands sous-types de fibromes sont classiquement définis selon leur localisation (1) (Figure 1) :

- **les fibromes intramuraux** (ou interstitiels) qui se développent dans l'épaisseur musculaire de la paroi de l'utérus (le myomètre). Il s'agit des fibromes les plus fréquents ;
- **les fibromes sous-séreux** qui se développent vers l'extérieur de l'utérus, vers la cavité abdominale. Ils peuvent être rattachés à la paroi utérine seulement par un pédicule ;
- **les fibromes sous-muqueux** (ou endocavitaires) qui se forment sous la muqueuse utérine près de l'endomètre et peuvent prendre de la place dans la cavité utérine. Il s'agit des fibromes les plus rares.

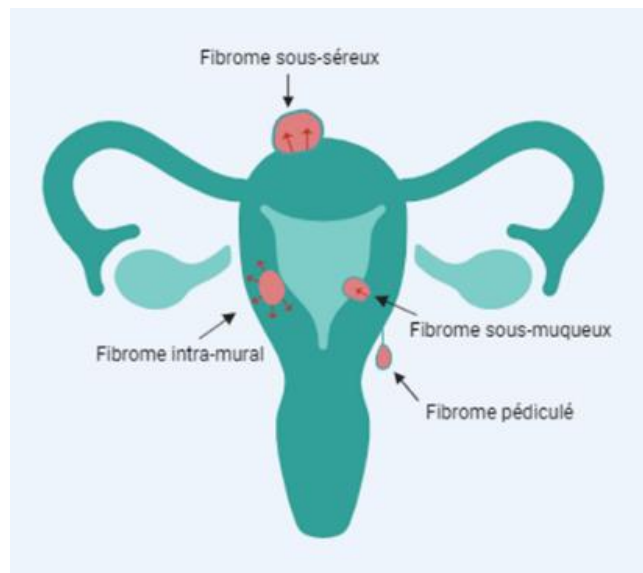


Figure 1 : Illustration des grands sous-types de fibrome selon leur localisation dans l'utérus

La Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique a développé une classification plus détaillée des fibromes à partir de ces trois grands types (classification FIGO) (5). Cette classification divise les fibromes en neuf sous-types (FIGO 0 à 8) et est usuellement utilisée en clinique pour orienter les décisions de prise en charge. Elle est détaillée et illustrée en annexe 1.

Les fibromes utérins sont majoritairement asymptomatiques, mais ils se manifestent cliniquement dans environ 25 % des cas (3) et sont alors à l'origine de symptômes dont le type et la sévérité peuvent varier selon leur taille et leur localisation. Les fibromes sous-muqueux et intramuraux se manifestent notamment par des saignements menstruels abondants de types ménorragies / métrorragies qui peuvent engendrer une anémie. Les fibromes sous-séreux et pédiculés occasionnent des douleurs intenses et des sensations de gêne / lourdeur pelvienne et, au-delà d'une certaine taille, ils peuvent comprimer la vessie ou l'intestin et générer des troubles urinaires ou une constipation. En outre, les fibromes peuvent engendrer des douleurs lors des rapports sexuels, et les fibromes sous-muqueux déformant la cavité endométriale peuvent être à l'origine d'une infertilité (6). Les fibromes utérins symptomatiques affectent la qualité de vie des femmes concernées et représentent la première cause d'hystérectomie en France (7) et dans le monde (1).

La suspicion de la présence de fibromes se base principalement sur les signes cliniques, mais ils peuvent également être diagnostiqués chez des femmes asymptomatiques de façon fortuite¹. En cas de suspicion de fibromes, l'échographie abdomino-pelvienne (échographie-doppler par voie suspubienne et par voie transvaginale en l'absence de contre-indication) est l'examen diagnostique de référence (8). En cas de doute sur le diagnostic ou de nécessité de préciser les caractéristiques des fibromes, des examens complémentaires peuvent être réalisés en seconde intention : hystéroscopie diagnostique, sonohystérographie, IRM ou encore biopsie endométriale.

¹ Durant un examen gynécologique de routine ou lors d'examens d'imagerie pratiqués pour d'autres raisons (incidentalomes d'imagerie).

1.3. Stratégie de prise en charge thérapeutique des fibromes utérins

1.3.1. Interventions recommandées et prises en charge en France

La stratégie de prise en charge des fibromes utérins en France est présentée dans les recommandations du Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) de 2011 relatives à la prise en charge des myomes (9) et de 2022 relatives à la prise en charge des ménorragies associées aux fibromes (10), ainsi que dans la fiche pertinence de la HAS de 2022 relative aux traitements non médicamenteux des fibromes utérins (8).

En présence de fibromes symptomatiques, il existe des traitements hormonaux qui permettent de réduire le volume des fibromes et/ou les saignements anormaux associés aux fibromes. Ces traitements médicamenteux n'ont toutefois pas de visée curative et seules des procédures interventionnelles permettent de traiter les fibromes eux-mêmes. À cet effet, trois options thérapeutiques sont actuellement recommandées et prises en charge en France :

- **L'embolisation des artères utérines** (EAU) qui est un **acte de radiologie interventionnelle consistant à générer une nécrose des fibromes** en obstruant les artères qui les vascularisent par injection d'agents d'embolisation (Figure 2). Cette procédure mini-invasive permet de traiter tous les fibromes vascularisés indépendamment de leur nombre, taille ou topographie. L'EAU se fait *via* un point de ponction au niveau de l'artère fémorale ou au niveau de l'artère radiale.
- **La myomectomie** qui est un **acte chirurgical consistant à retirer le ou les fibromes de l'utérus tout en conservant ce dernier** (Figure 2). Cette procédure permet de traiter un nombre défini de fibromes sélectionnés en fonction de leur taille et de leur localisation. Selon le nombre et les caractéristiques des fibromes et des patientes, cette chirurgie peut être réalisée selon différentes voies d'abord : i) par laparotomie qui implique une large incision abdominale, ii) par laparoscopie (ou coelioscopie) conventionnelle ou robot-assistée qui implique la réalisation de plusieurs petites incisions abdominales et iii) par hystérocopie qui consiste à retirer les fibromes en passant par la voie naturelle vaginale sans incision abdominale (Figure 3). Quelle que soit la voie d'abord, l'intervention comporte une incision de la paroi de l'utérus, l'ablation du (ou des) fibrome(s) et la suture de la paroi de l'utérus exposant à des risques d'adhérences postopératoires ou de synéchies. L'utilisation de produits anti-adhérentiels en fin d'intervention peut limiter ce risque.
- **L'hystérectomie** qui est un **acte chirurgical consistant en l'ablation de l'utérus**. Cette ablation peut être subtotale (conservation du col de l'utérus), totale (ablation de l'ensemble de l'utérus) ou totale avec annexectomie (avec ablation des trompes et des ovaires) (Figure 2). Les différentes voies d'abord possibles pour cette chirurgie sont : i) la laparotomie, ii) la laparoscopie et iii) la voie vaginale qui nécessite une incision à l'intérieur du vagin.

En présence de fibromes asymptomatiques, la stratégie varie selon l'impact sur la fertilité :

- pour les fibromes n'impactant pas la fertilité, la stratégie recommandée est celle de l'abstention thérapeutique qui consiste en une simple surveillance de l'évolution des fibromes ;
- pour les fibromes avec une déformation de la cavité utérine à l'origine d'une infertilité (fibromes de type FIGO 0, 1 ou 2), l'intervention recommandée est la myomectomie chez les femmes ayant un désir de grossesse.

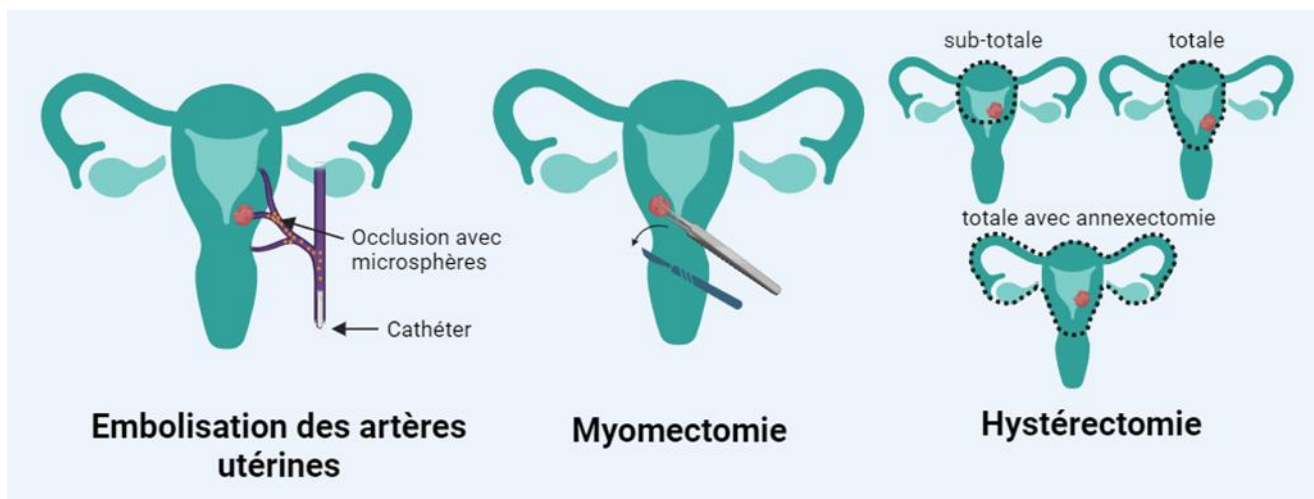


Figure 2 : Procédures interventionnelles recommandées en France pour le traitement des fibromes utérins symptomatiques

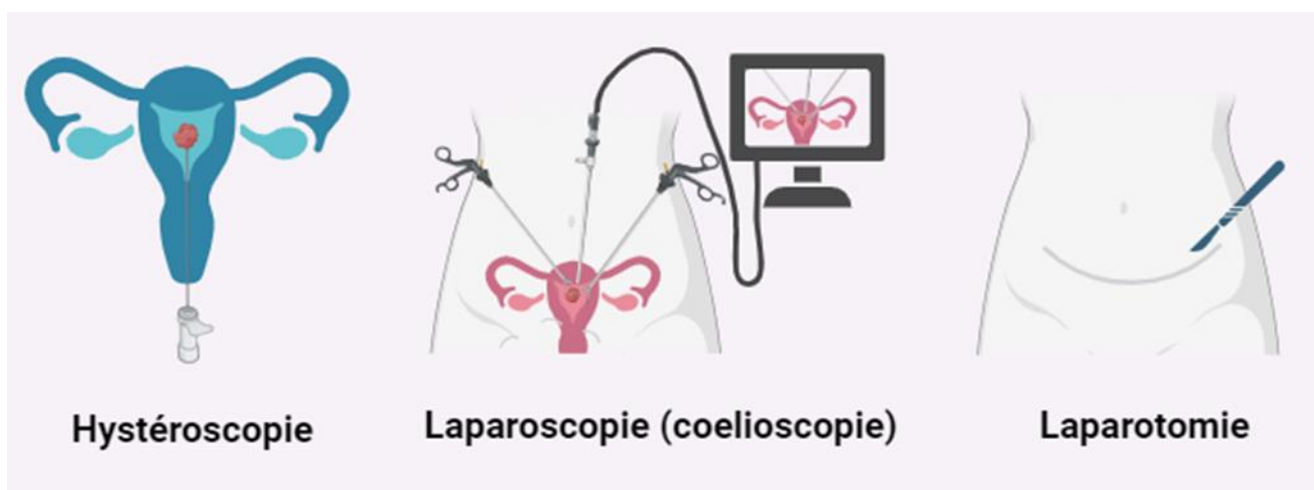


Figure 3 : Différentes voies d'abord de la myomectomie

Les détails relatifs aux caractéristiques techniques et organisationnelles (voies d'abord, modalités d'anesthésie, durée de l'intervention, composition de l'équipe médicale) de ces différentes interventions sont présentés en annexe 2. Ces interventions sont prises en charge par l'Assurance maladie et font l'objet d'un code et d'un libellé à la Classification commune des actes médicaux (CCAM) (annexe 3).

Il n'existe pas de hiérarchie prédéfinie entre ces trois options thérapeutiques en raison de l'absence de preuves scientifiques permettant de les classer les unes par rapport aux autres. Les recommandations françaises et internationales s'accordent sur le fait que leurs places respectives dans la stratégie de prise en charge des fibromes utérins doivent être décidées de façon individualisée (1, 8, 9, 11, 12). La personnalisation du choix du traitement se base ainsi sur les préférences de la patiente, l'avis des professionnels impliqués et différents critères relatifs notamment aux caractéristiques de la patiente (désir de préserver sa fertilité ou son utérus, âge, facteurs de risque), aux caractéristiques des fibromes (type, taille, nombre), aux avantages de chaque technique et aux risques inhérents à chacune. Les options thérapeutiques vers lesquelles peuvent être orientées les patientes selon ces différents critères sont décrites dans les recommandations françaises (8-10) et synthétisées en annexe 4.

1.3.2. Un besoin d'options thérapeutiques non invasives pour une pathologie récidivante

Une difficulté majeure dans la prise en charge des fibromes est leur caractère récidivant. Trois situations de récurrence peuvent être distinguées : i) traitement partiel des fibromes symptomatiques engendrant des récurrences cliniques sur le court terme², ii) traitement complet des fibromes symptomatiques avec fibromes asymptomatiques laissés en place devenant symptomatiques à court ou moyen terme³, iii) traitement complet de l'ensemble des fibromes (EAU ou myomectomie), mais nouveaux fibromes apparaissant au fil des années et devenant symptomatiques du fait de l'évolution de la maladie. De ce fait, l'hystérectomie est le seul traitement définitif, mais aussi le plus mutilant. La myomectomie et l'embolisation des artères utérines sont des options qui permettent aux femmes de conserver leur utérus et donc leur possibilité de procréation, mais exposent celles qui sont sujettes aux récurrences à des risques de réintervention. Les avantages et inconvénients associés à ces techniques et leurs différentes voies d'abord ne répondent pas toujours aux besoins et souhaits des patientes, notamment lorsqu'il est question de limiter les risques de récurrence clinique et de réintervention. Ces situations peuvent entraîner des retards de prise en charge, non sans conséquences sur la qualité de vie des patientes du fait de la persistance, voire de l'aggravation de leurs symptômes.

Ce contexte particulier de pathologie récidivante pouvant nécessiter de multiples interventions au cours de la vie **motive le besoin d'élargir l'arsenal des options thérapeutiques peu invasives pouvant être proposées aux patientes.**

1.4. Les ultrasons focalisés de haute intensité : une option non invasive émergente pour les fibromes utérins

1.4.1. Description de la technique

La technique de destruction des fibromes (myolyse) par HIFU est développée depuis plus de 20 ans. Les unités thérapeutiques développées à ce jour pour le traitement des fibromes utérins par HIFU utilisent des sondes extracorporelles émettant des ultrasons et qui sont positionnées en regard de la zone à traiter. Cette technique repose sur la capacité des ultrasons émis par la sonde à pénétrer à travers la peau puis les différents tissus de manière inoffensive jusqu'à la zone cible du fibrome. Il s'agit d'une approche ciblée dans laquelle le ou les fibrome(s) suspecté(s) de causer les symptômes est/sont ciblé(s) par les ultrasons un à un. Le traitement est délivré *via* une série d'impulsions d'ultrasons individuelles appelées « sonications ». L'énergie délivrée par les ultrasons sur la zone cible lors de la sonication vise à induire une toxicité thermique provoquant une nécrose irréversible du fibrome. Chaque sonication entraîne l'ablation d'un petit volume de tissu. Pendant la procédure, le médecin réalisant le traitement peut modifier de nombreux paramètres, notamment la direction du faisceau, l'emplacement de la zone ciblée, ainsi que son volume. En ciblant ainsi successivement différentes parties du fibrome et en procédant à une série de sonications sur chaque zone ciblée, le traitement vise à permettre une ablation d'autant de tissu que nécessaire (13).

Le guidage de la sonde émettant le faisceau d'ultrasons vers la zone d'action peut se faire selon deux méthodes d'imagerie :

² Cette situation peut être rencontrée en cas de dévascularisation incomplète après EAU ou lors d'une polymyomectomie lorsque le nombre, le volume ou la localisation des fibromes rendent la résection complète de tous les fibromes symptomatiques difficile (risque de perte sanguine trop importante).

³ Cette situation est rencontrée en cas de polymyomectomie, notamment lorsque les fibromes sont nombreux, les fibromes symptomatiques sont réséqués en priorité et les fibromes asymptomatiques laissés en place.

- l'échographie : on parle alors de traitement par ultrasons focalisés de haute intensité échoguidé ou USgHIFU ;
- l'IRM : on parle alors de traitement par ultrasons focalisés de haute intensité guidé par IRM ou MRgHIFU.

Les techniques de traitement selon ces deux méthodes de guidage se distinguent notamment par le matériel utilisé et les professionnels réalisant le traitement. Les caractéristiques de ces deux procédures sont décrites dans le Tableau 1 ci-dessous.

Tableau 1 : Caractéristiques techniques et cliniques des procédures de traitement des fibromes utérins selon les modalités de guidage par échographie et par IRM

	Procédure USgHIFU	Procédure MRgHIFU
Modalité d'imagerie	<p>Imagerie échographique en continu pour localiser le(s) fibrome(s) à traiter et suivre l'adéquation du traitement.</p> <p>Un échographe diagnostique est intégré au centre du transducteur d'ultrasons thérapeutiques (cf. illustration ci-dessous).</p> <p>L'imagerie échographique ne fournit pas d'informations précises sur la température atteinte ou la dose thermique déposée dans le tissu cible.</p>	<p>Imagerie IRM en continu pour localiser le(s) fibrome(s) et suivre l'évolution du traitement.</p> <p>Le transducteur à ultrasons thérapeutiques est intégré à une table compatible avec un appareil IRM (cf. illustration ci-dessous).</p> <p>L'IRM possède des paramètres sensibles à la température, qui permettent d'établir une cartographie thermique en temps réel pendant la procédure.</p>
Unités thérapeutiques existantes	<p>Deux versions de la même unité thérapeutique existent : « série JC » ou « série JC 200 »</p> <ul style="list-style-type: none"> – Développées et assemblées par Haifu Medical Technology (Chongqing, Chine). – Marquage CE depuis juin 2005. 	<p>Unité thérapeutique ExAblate® 2000</p> <ul style="list-style-type: none"> – Produite par InSightec Ltd. (Israël) – Marquage CE depuis octobre 2002. <p>Unité thérapeutique Sonalleve MRgFUS</p> <ul style="list-style-type: none"> – Distribuée par DeepBlue Medical – Marquage CE depuis décembre 2009.
Positionnement de la patiente	<p>Patiente allongée sur le ventre sur une table d'échographie dédiée à laquelle est intégré un réservoir d'eau dégazée dans lequel se trouve une sonde à ultrasons (cf. illustration ci-dessous).</p> <p>La procédure se réalise dans une salle dédiée mais ne nécessite pas de bloc chirurgical ou de radiologie interventionnelle.</p>	<p>Patiente allongée sur le ventre sur une table dédiée à laquelle est intégrée la sonde à ultrasons dans un réservoir d'eau dégazée. La table est intégrée au sein d'un appareil IRM (cf. illustration ci-dessous).</p> <p>La procédure se réalise dans une salle dédiée mais ne nécessite pas de bloc chirurgical ou de radiologie interventionnelle.</p>
Opérateur	Gynécologue obstétricien ou radiologue interventionnel	Radiologue interventionnel
Hospitalisation	Ambulatoire	Ambulatoire
Modalité d'anesthésie	Sédation consciente en intraveineuse	Sédation consciente en intraveineuse
Illustration		

1.4.2. Population cible du traitement par HIFU

Le traitement par HIFU, du fait de ses caractéristiques techniques, s'adresse aux femmes de 18 ans et plus, non ménopausées, présentant un IMC inférieur à 35 kg/m² et un ou plusieurs fibrome(s) utérin(s) symptomatique(s) pouvant être traité(s) par HIFU : fibromes de types 2 à 6 selon la classification FIGO (fibromes non sous-muqueux), de taille maximale de 10 cm et accessibles au traitement par HIFU. En effet, le positionnement des fibromes par rapport à la paroi abdominale influence la possibilité de réalisation du traitement. Par exemple, en cas d'interposition digestive ou de la vessie, le fibrome n'est pas accessible pour un traitement par HIFU.

A noter que cette définition n'exclut pas les femmes présentant également d'autres types de fibromes qui pourraient être traités par une autre thérapeutique (fibromes sous-muqueux, non accessibles...). Le traitement par HIFU permet donc de traiter de façon focale un nombre limité de fibromes sélectionnés en fonction de leur taille et de leur localisation. De ce fait, les trois situations possibles de récurrence exposées plus haut s'appliquent également au traitement par HIFU (cf. 1.3.2).

1.4.3. Place de l'HIFU dans la stratégie thérapeutique et degré de diffusion en France

Les recommandations françaises du CNGOF de 2011 et 2022 (9, 10) s'accordent avec les recommandations des autres organismes en Europe et à l'international - y compris les plus récentes - sur **le manque de données scientifiques à long terme comparant les traitements conventionnels et l'HIFU pour définir la place de ce dernier dans la stratégie de prise en charge des fibromes utérins** (1, 11, 14-19) (cf. annexe 5 pour les détails fournis dans chacune de ces recommandations).

Le traitement par HIFU - qu'il soit échoguidé ou IRM-guidé - n'est pas pris en charge à ce jour en France et reste très peu diffusé. Concernant l'USgHIFU, aucun acte de traitement n'avait été réalisé en France en date de l'évaluation (aucun centre n'étant équipé d'une unité thérapeutique). Concernant le MRgHIFU, deux centres en France se sont équipés d'unités thérapeutiques : les CHU de Bordeaux et de Tours. Des actes de traitement y ont été réalisés dans le cadre de quatre essais cliniques⁴. En date de l'évaluation, la pratique au CHU de Bordeaux reste limitée à 60 actes par an environ⁵ et le CHU de Tours ne dispose plus d'unité thérapeutique et ne pratique plus cet acte depuis 2015 en raison, notamment, du coût à supporter par les patientes.

⁴ [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov).

⁵ [Fibromes utérins \(chu-bordeaux.fr\)](https://www.chu-bordeaux.fr)

2. Périmètre et méthode d'évaluation

2.1. Objectifs de l'évaluation

Les objectifs de cette évaluation se déclinent pour chacune des deux modalités de guidage de l'HIFU (USgHIFU d'une part, et MRgHIFU d'autre part) et sont les suivants :

- 1) Évaluer la balance bénéfice/risque de l'HIFU comparativement à chacun des deux traitements conventionnels conservateurs de l'utérus : la myomectomie et l'EAU.
- 2) Définir les conditions de réalisation spécifiques de l'HIFU et
- 3) Apprécier l'impact organisationnel du déploiement éventuel de l'HIFU en France.

Il s'agira, *in fine*, d'apprécier, à partir de ces éléments, le bien-fondé de la prise en charge de l'HIFU par l'Assurance maladie.

Selon le CNPGO-GM, la prise en charge de l'HIFU pourrait favoriser l'acquisition d'unités thérapeutiques par les centres hospitaliers et ainsi, l'accessibilité pour les patientes à une nouvelle option mini invasive pour le traitement des fibromes utérins.

2.2. Méthode générale

La méthode d'évaluation utilisée dans ce rapport est la méthode standard d'évaluation des actes professionnels suivie à la HAS (20). Elle associe la réalisation d'une revue systématique de la littérature avec analyse critique des faits publiés au recueil de l'opinion d'experts et de parties prenantes impliquant patientes et professionnels concernés.

2.2.1. Revue systématique de la littérature

2.2.1.1. Questions d'évaluation

La revue systématique a été réalisée suivant les standards PRISMA (21). Cette revue a été menée de façon à répondre aux six questions d'évaluation suivantes qui ont été formulées relativement aux trois objectifs de l'évaluation énoncés plus haut :

Objectif 1	Q1. Quelle est la balance bénéfice/risque de l'USgHIFU chez les patientes présentant des fibromes utérins symptomatiques éligibles à cette option thérapeutique comparativement à a) la myomectomie ? b) l'EAU ?
	Q2. Quelle est la balance bénéfice/risque du MRgHIFU chez les patientes présentant des fibromes utérins symptomatiques éligibles à cette option thérapeutique comparativement à a) la myomectomie ? b) l'EAU ?
Objectif 2	Q3. Quelles sont les conditions de réalisation spécifiques de l'USgHIFU ?
	Q4. Quelles sont les conditions de réalisation spécifiques du MRgHIFU ?
Objectif 3	Q5. Si la modalité de traitement par USgHIFU venait à être intégrée à la stratégie de prise en charge des fibromes utérins symptomatiques :

- **Q5.a** - permettrait-elle de réduire le délai d'attente avant intervention des patientes orientées actuellement vers une myomectomie ou une EAU⁶ ?
- **Q5.b** - permettrait-elle de réduire la durée de la procédure thérapeutique et le délai avant retour à une activité normale comparativement à i) la myomectomie ? ii) l'EAU ?
- **Q5.c** - quel serait son impact en termes d'aménagement de locaux, de mobilisation de matériel et d'acquisition de nouveaux dispositifs ?
- **Q5.d** - quelles conditions d'apprentissage la technique nécessiterait-elle de mettre en place ?
- **Q5.e** - quels seraient les autres impacts organisationnels éventuels ?

Q6. Si la modalité de traitement par MRgHIFU venait à être intégrée à la stratégie de prise en charge des fibromes utérins symptomatiques :

- **Q6.a** - permettrait-elle de réduire le délai d'attente avant intervention des patientes orientées actuellement vers une myomectomie ou une EAU⁶ ?
- **Q6.b** - permettrait-elle de réduire la durée de la procédure thérapeutique et le délai avant retour à une activité normale comparativement à i) la myomectomie ? ii) l'EAU ?
- **Q6.c** - quel serait son impact en termes d'aménagement de locaux, de mobilisation de matériel et d'acquisition de nouveaux dispositifs ?
- **Q6.d** - quelles conditions d'apprentissage la technique nécessiterait-elle de mettre en place ?
- **Q6.e** - quels seraient les autres impacts organisationnels éventuels ?

2.2.1.2. Critères d'éligibilité

Les critères d'éligibilité des études permettant de répondre à chacune des six questions d'évaluation ont été formulés selon le format PICOTS⁷. Ils ont été présentés dans la note de cadrage publiée précédemment sur le site de la HAS (22). Ils sont rappelés ci-dessous et synthétisés en annexe 6.

Population ciblée

La population cible correspond aux femmes de 18 ans et plus non ménopausées, présentant un IMC inférieur à 35 kg/m² et un ou plusieurs fibrome(s) utérin(s) symptomatique(s) pouvant être traités par HIFU : fibromes de types 2 à 6 selon la classification FIGO (fibromes non sous muqueux), de taille maximale de 10 cm et accessibles au traitement par HIFU.

Interventions et comparateurs

Les interventions évaluées sont le traitement par USgHIFU d'une part, et par MRgHIFU d'autre part. Les comparateurs sont la myomectomie - quelle que soit la voie d'abord - et l'embolisation des artères utérines.

Critères d'évaluation

Les critères principaux sont :

- deux critères cliniques d'efficacité reflétant directement l'effet du traitement sur les principaux symptômes justifiant une prise en charge, et ceci tant pour l'intervention à évaluer que pour les comparateurs : i) la réduction des saignements anormaux liés aux fibromes et ii) la réduction des douleurs ou gênes liées aux fibromes ;
- des critères cliniques de sécurité : les complications associées à l'intervention et leur degré de gravité.

Les critères secondaires d'efficacité sont des critères :

⁶ Il est ici entendu le délai entre la consultation de décision de l'intervention et l'intervention elle-même.

⁷ Population, Intervention, Comparateur, Outcomes, Temps de suivi, Schéma d'étude.

- fonctionnels subjectifs : i) la qualité de vie et ii) la santé sexuelle ;
- reflétant l'efficacité sur le long terme : i) les taux de réinterventions et ii) la santé reproductive ;
- de succès technique : réduction du volume de fibromes perfusés⁸.

Les critères organisationnels sont :

- la durée de l'intervention ;
- la durée de l'hospitalisation ;
- la durée avant retour au travail ou à une activité normale.

Durée du suivi

Les études étaient retenues si le délai de suivi de la population était au minimum de 6 mois et s'étendait jusqu'à 2 ans pour l'ensemble des critères de sécurité et d'efficacité et jusqu'à 5 ans pour les critères d'efficacité secondaires relatifs aux réinterventions sur le long terme et à la santé reproductive post intervention.

Schéma d'étude

Pour l'évaluation de la balance bénéfique / risque comparative et des deux premières questions relatives à l'impact organisationnel (cf. 2.2.1.1), les études ont été sélectionnées si elles étaient comparatives de types essais contrôlés randomisés ou - à défaut - non randomisées ou s'il s'agissait de revues systématiques et méta-analyses incluant ces types d'études.

Pour l'évaluation des conditions de réalisation des trois dernières questions relatives à l'impact organisationnel (cf. 2.2.1.1) et pour le recensement le plus exhaustif possible des complications pouvant survenir lors ou suite à une procédure de traitement par HIFU en pratique courante, une sélection plus large a été réalisée. Ainsi, les études observationnelles non comparatives quelle que soit leur nature - y compris les séries de cas rétrospectives - ont été sélectionnées et analysées et cela malgré les risques connus de biais qui leur sont associés. En revanche, les études sur l'animal, les études de modélisation, les rapports de cas, les études en cours ou les études ne traitant d'aucun des critères d'évaluation définis dans les critères PICOTS ont été exclus.

2.2.1.3. Recherche et stratégie de sélection documentaire

La recherche documentaire a ciblé les périodes de développement de chacune des modalités de guidage de l'HIFU (janvier 2000 à juin 2024 pour le MRgHIFU et janvier 2012 à juin 2024 pour l'USgHIFU). Les différentes sources bibliographiques consultées, ainsi que l'équation de recherche adoptée et les étapes successives de l'interrogation sont présentées en annexe 7.

Une première étape de sélection des études a été faite sur lecture des titres et résumés. Les études retenues à l'issue de cette première étape ont été analysées sur texte complet et retenues si elles répondaient aux critères PICOTS pour au moins une des six questions d'évaluation. Cette première étape a été complétée par une recherche manuelle à partir des références des articles retenus afin d'identifier tout éventuel autre article pertinent non identifié *via* la recherche par algorithme.

2.2.1.4. Extraction des données

Les données des études sélectionnées ont été extraites et résumées dans plusieurs tableaux présentant a) les caractéristiques des études : auteurs, année de publication, pays, design de l'étude, comparateur, taille de la population (cf. Tableau 3 et Tableau 9 de la partie résultats du rapport), b) les paramètres du traitement : caractéristiques des patientes, caractéristiques des fibromes traités, durée

⁸ Critère retenu seulement pour la comparaison avec l'embolisation des artères utérines.

du suivi, critères d'efficacité et de sécurité évalués (cf. Tableau 3 et Tableau 9 de la partie résultats du rapport). Pour chaque critère d'évaluation d'intérêt, la synthèse des données extraites de l'ensemble des études analysées est présentée dans des tableaux de résultats (cf. Tableau 4 et Tableau 10 de la partie résultats du rapport et Tableaux en annexes 11 à 13 et 18 et 19).

Lorsque plusieurs publications étaient disponibles pour une même étude, la publication la plus récente rapportant les critères d'intérêt a été retenue comme référence et des détails supplémentaires ont été extraits des publications précédentes si nécessaire.

2.2.1.5. Risques de biais et qualité des preuves

L'évaluation du risque de biais et du niveau d'évidence des résultats disponibles a été effectuée pour l'ensemble des études comparatives retenues pour évaluer la balance bénéfique/risque de l'HIFU (objectif 1 - questions 1 et 2 de l'évaluation) et répondre aux deux premières questions relatives à l'impact organisationnel (objectif 3 – questions 5a, 5b, 6a, 6b de l'évaluation).

Cette évaluation a été guidée par l'approche GRADE (23) dont le principe est illustré en annexe 8. Pour chacun des critères d'évaluation, cette évaluation s'est déroulée de la façon suivante :

- i) Chaque étude individuelle a été évaluée pour son risque de biais méthodologique. Pour les essais contrôlés randomisés, cette évaluation a été guidée en utilisant la grille Cochrane ROB2 (24). Pour les études non randomisées, cette évaluation a été guidée par la grille ROBINS-I (25). Le risque de biais pour chaque étude individuelle a ensuite été classé en « faible », « incertain » ou « sérieux ».
- ii) L'applicabilité de chaque étude individuelle à répondre à la question d'évaluation a ensuite été évaluée en s'appuyant sur les critères GRADE d'évaluation de l'applicabilité (26). À l'issue de cette évaluation, les réserves sur l'applicabilité ont été classées en « absence de réserves notables », « réserves modérées » ou « réserves sérieuses ».
- iii) Le niveau d'évidence des résultats fournis par l'ensemble des études disponibles pour un critère d'évaluation donné a ensuite été gradé en s'appuyant sur l'algorithme d'évaluation de la qualité des preuves GRADE (23, 27) qui est illustré en annexe 8. Cette gradation considère i) le risque de biais des études disponibles, ii) l'hétérogénéité entre les résultats des études, iii) l'applicabilité des études à répondre à la question posée, iv) la précision des résultats fournis et v) le risque de biais de publication. En suivant ce principe, le niveau d'évidence des résultats issus de l'ensemble des études disponibles pour chaque critère d'évaluation a été gradé en « élevé », « modéré » ou « faible ».

Les études non comparatives sélectionnées dans le but de recenser exhaustivement les complications associées à l'HIFU pouvant survenir en pratique courante, celles sélectionnées afin de décrire les conditions spécifiques de réalisation et celles sélectionnées afin de répondre aux trois dernières questions relatives à l'impact organisationnel n'ont pas fait l'objet d'une évaluation du niveau d'évidence.

2.2.1.6. Synthèse des données

Les données recueillies ont été synthétisées sous forme d'une revue narrative répondant à chacune des six questions d'évaluation. Il n'a pas été réalisé de méta-analyses en raison de la qualité méthodologique faible des études disponibles et de leur hétérogénéité.

Lorsque les études ne rapportaient pas de mesures d'association, mais seulement des résultats descriptifs (moyennes ou fréquences) dans chacun des groupes comparés, les mesures d'association ont été calculées si les données nécessaires à ces calculs étaient disponibles :

- les différences moyennes avec leurs intervalles de confiance à 95 % ont été calculées pour les critères mesurés de façon continue si les moyennes et écarts-types étaient fournis dans les études ;
- les risques relatifs avec leurs intervalles de confiance à 95 % ont été calculés pour les critères dichotomiques si les effectifs dans chacun des groupes comparés étaient fournis.

2.2.2. Recueil de l’opinion d’experts et de parties prenantes

L’analyse des faits publiés a été complétée par le recueil de l’opinion d’experts professionnels de santé et de patientes, interrogés par questionnaire. Le recueil de leurs opinions argumentées a contribué i) préciser des éléments de contexte, ii) à interpréter les études analysées, en les replaçant notamment dans le contexte français, iii) à définir les conditions de réalisation de l’HIFU et iv) à analyser l’impact organisationnel de sa diffusion. Les experts ont été consultés sur une version préliminaire du rapport scientifique qui contenait l’analyse de la littérature et les conclusions qui en sont issues. **Il est rappelé que le recueil de l’avis des experts a été effectué à titre consultatif et ne visait pas obtenir un consensus.** Afin d’assurer l’indépendance de ces experts au regard du sujet traité, leurs déclarations publiques d’intérêts ont été analysées et validées par le comité de validation des déclarations d’intérêts de la HAS en amont de leur participation aux travaux.

La consultation des experts a ensuite été suivie par le recueil de l’opinion des parties prenantes concernées par le sujet sur les travaux réalisés.

Les spécialités des experts consultés et les organismes professionnels et associations de patientes sollicités au titre de parties prenantes sont détaillés dans le Tableau 2 ci-dessous.

Tableau 2 : Experts et parties prenantes consultés lors de l’évaluation

Experts consultés	Parties prenantes consultées
Gynécologues-obstétriciens (n = 3)	Conseil national professionnel de gynécologie et obstétrique et gynécologie médicale (CNPGO-GM)
Radiologues interventionnels (n = 3)	Conseil national professionnel de radiologie et imagerie médicale (G4)
Anesthésiste-réanimateur (n = 1)	Conseil national professionnel d’anesthésie-réanimation et médecine péri-opératoire (CNPARMPO)
Manipulateur en électroradiologie (n = 1)	Conseil national professionnel des manipulateurs d’électroradiologie médicale (CNPMEM)
	Conseil national professionnel des infirmier(e)s anesthésistes (CNPIA)
Médecins généralistes (n = 2)	Collège de la médecine générale (CMG)
Patientes (n = 2)	Associations de patientes : Fibrome Info France, Endo-France, EndoMind

2.2.3. Processus de validation

Les faits analysés et opinions recueillies durant cette évaluation ont été réunis et structurés dans ce rapport. Celui-ci a été examiné par la Commission Recommandations Pertinence, Parcours et Indicateurs (CRPPI) de la HAS le 25 juin 2024. Il a ensuite été validé le 18 juillet 2024 par le Collège de la HAS qui a formulé l’avis de la HAS.

3. Résultats

3.1. Études retenues à l'issue du processus de sélection

La recherche bibliographique a permis d'identifier 292 documents après exclusion des doublons. La Figure 4 détaille le processus de sélection des études. Après lecture des titres et résumés, un total de 197 études identifiées comme potentiellement éligibles ont été analysées sur textes complets. Après lecture des textes complets, 64 articles ont été retenus pour l'évaluation, dont 26 pour l'évaluation de l'USgHIFU et 38 pour l'évaluation du MRgHIFU. Les références et les raisons d'exclusion des 132 autres publications sont détaillées en annexe 9.

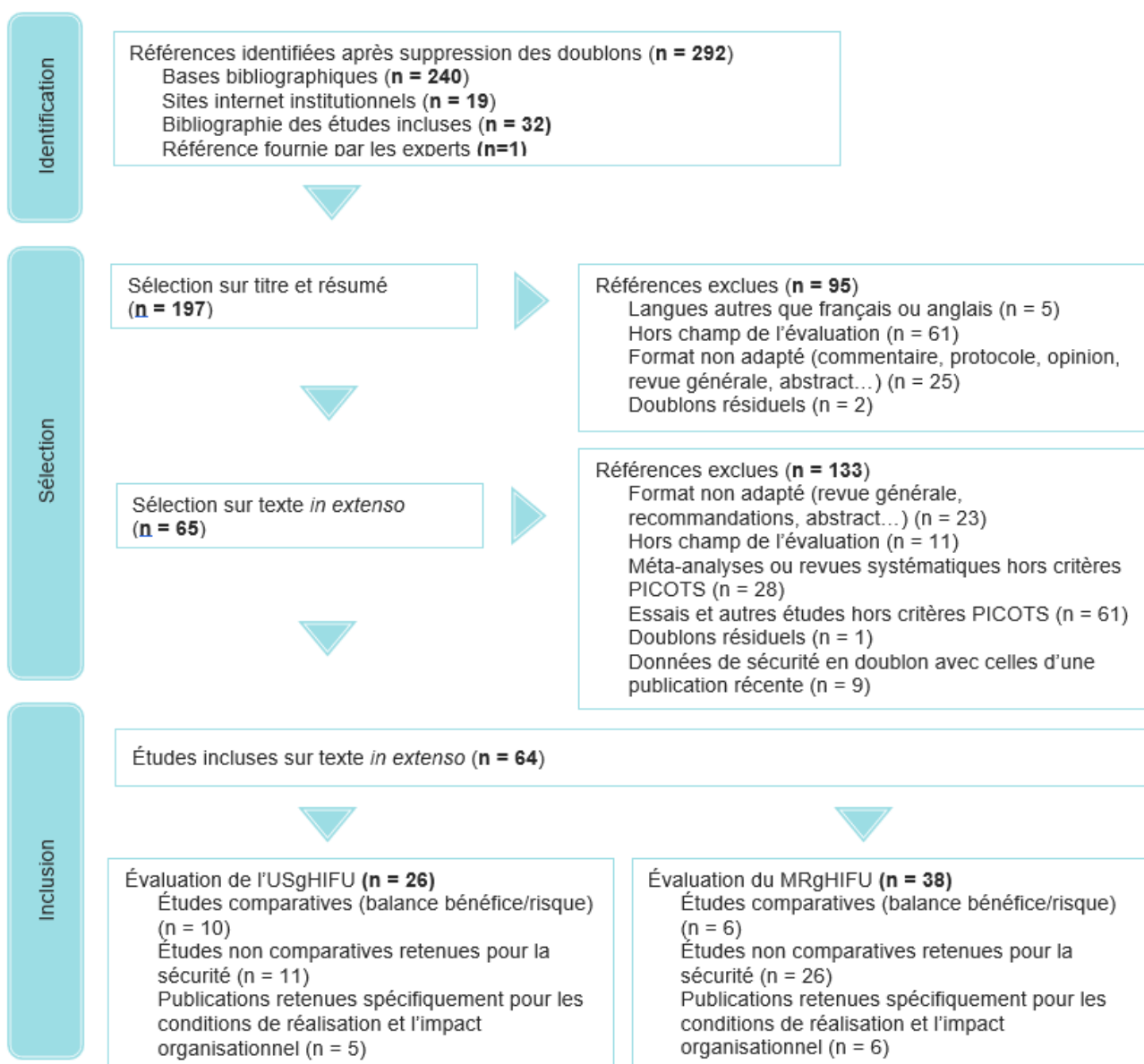


Figure 4 : Flow chart de la revue systématique menée pour l'évaluation

3.2. Balance bénéfique/risque de l'USgHIFU comparativement à la myomectomie (Question 1a)

3.2.1. Caractéristiques des études identifiées

À l'issue de la revue systématique de la littérature, **dix études comparant l'USgHIFU à la myomectomie ont été identifiées**. Une seule de ces études était un essai contrôlé randomisé (28), mais elle ne permettait pas de répondre entièrement à la question d'évaluation, car elle ne traitait pas des critères principaux d'efficacité. La sélection des études a donc été élargie aux études non randomisées. Cinq études de cohortes prospectives (29-33) et quatre études de cohortes rétrospectives (34-37) ont ainsi également été retenues. Les caractéristiques de ces études sont synthétisées dans le Tableau 3.

Les dix études retenues ont été réalisées en Chine. **Elles incluaient un total de 4 687 femmes âgées de 18 ans et plus et pré-ménopausées** (effectifs variant de 81 à 2 411 selon les études). Les caractéristiques des populations incluses variaient entre les études. Huit de ces études incluaient exclusivement des femmes présentant des fibromes symptomatiques cliniquement, et deux (34, 36) incluaient également des femmes présentant des fibromes non symptomatiques cliniquement mais pouvant être à l'origine d'une infertilité. Trois études n'incluaient que des femmes n'ayant pas de désir de grossesse (28-30), tandis que deux autres restreignaient l'inclusion aux femmes ayant un désir de grossesse (33, 34). Deux études (29, 33) excluaient les patientes ayant un antécédent de myomectomie, tandis que celle de Liu *et al.*, publiée en 2020 (36), n'incluait que des patientes ayant déjà eu une première myomectomie.

Concernant les types de fibromes traités, **trois études incluaient précisément les types de fibromes définis dans les critères PICOTS de l'évaluation** (types FIGO 2 à 6) (28, 31, 32). Quatre études incluaient plus largement des types FIGO 1 à 6 (29, 33, 36) ou 1 à 7 (34), et trois études incluaient de façon plus restreinte des fibromes de types 1 et 2 (37), de type 2 (30) ou de types 1, 2 et 2-5 (35). Les limites en termes de taille et de nombre de fibromes traités variaient selon les études (*cf.* les détails en Tableau 3), mais quatre études précisaient la limite maximale de diamètre de 10 cm définie dans les critères PICOTS de la présente évaluation (29, 31-33).

Le traitement par USgHIFU était comparé à la myomectomie par laparoscopie dans quatre études (31-34), par laparotomie dans une étude (28), par hystéroscopie dans deux études (30, 35) et à l'ensemble des voies d'abord de la myomectomie dans trois études (29, 36, 37). L'unité thérapeutique d'USgHIFU utilisée était la JC dans trois études (28, 36, 37) et la JC200 dans les sept autres. Toutes les études portaient sur un protocole d'USgHIFU sans adjonction d'autre traitement, à l'exception de l'étude de Hu *et al.* en 2020, qui intégrait l'injection d'un produit de contraste échographique (SonoVue®) durant la procédure (30).

Concernant les effets étudiés, **aucune étude ne renseignait spécifiquement les critères principaux d'efficacité choisis pour l'évaluation** (amélioration des saignements d'une part, et amélioration des douleurs / gênes, d'autre part). Cinq des dix études identifiées s'intéressaient toutefois à l'amélioration des symptômes associés aux fibromes de façon globale en utilisant des scores composites de symptômes (29, 30, 32, 34, 37). **Ce critère global d'amélioration des symptômes a donc été retenu pour approcher le critère principal d'évaluation de l'efficacité. Neuf des dix études renseignaient les critères de sécurité** que sont les complications (28-32, 34-37). **Enfin, les dix études identifiées renseignaient au moins un des critères secondaires définis pour l'évaluation** : quatre étudiaient les réinterventions (29, 35-37), trois la qualité de vie (29, 30, 32), quatre la santé reproductive (29, 33-35) et une la santé sexuelle (28). Les délais de suivi des patientes étaient au minimum de 6 mois pour tous les critères étudiés.

Tableau 3 : Caractéristiques des études comparatives retenues pour évaluer l'efficacité et la sécurité du traitement par USgHIFU par rapport à la myomectomie

PUBLICATIONS			POPULATION			FIBROMES TRAITÉS			COMPARATEUR	CRITÈRES ÉTUDIÉS					
1er auteur, année	(Ref)	Pays	N =	Désir de grossesse	Suivi (mois)	N =	Types FIGO	Tailles	Voies d'abord myomectomie	Symptômes*	Complications*	Qualité de vie	Santé sexuelle	Réinterven-	Grossesses
Essai contrôlé randomisé															
Wang, 2013	(28)	Chine	100	NON	6	nr	2 à 6	nr	Laparotomie		x		x		
Études observationnelles prospectives															
Chen, 2018	(29)	Chine	2 411	NON	12	max 3 ≥ 2 cm	1 à 6	< 10 cm	Toutes voies d'abord	x	x	x		x	x
Liu, 2017	(31)	Chine	166	nr	12	< 3	2 à 6	< 10 cm	Laparoscopie		x				
Wang, 2014	(32)	Chine	130	nr	12	≤ 3	2 à 6	< 10 cm	Laparoscopie	x	x	x			
Hu, 2020	(30)	Chine	81	NON	12	≤ 3	2	2 à 5 cm	Hystérocopie	x	x	x			
Wu, 2020	(33)	Chine	676	OUI	8 ans	max 2 > 2 cm	1 à 6	< 10 cm	Laparoscopie						x
Études observationnelles rétrospectives															
Wang, 2021	(37)	Chine	374	nr	6 et + ^ε	nr	1 et 2	nr	Toutes voies d'abord	x	x			x	
Jiang, 2021	(34)	Chine	346	OUI	12 et + [§]	nr	1 à 7	3 à 12 cm	Laparoscopie	x	x				x
Liu, 2020	(36)	Chine	188	nr	> 12 [¥]	max 3 ≥ 1,5 cm	1 à 6	nr	Toutes voies d'abord		x			x	
Li, 2021	(35)	Chine	215	nr	> 12 ^μ	1	1, 2 et 2-5	nr	Hystérocopie		x			x	x

Abréviations : nr = non rapporté ; * critères principaux de l'évaluation ; ^ε jusqu'à 140 mois pour le critère des réinterventions ; [§] jusqu'à 81 mois pour le critère des issues de grossesse ; [¥] jusqu'à 60 mois pour le critère des réinterventions ; ^μ en médiane 50 mois pour les complications, les réinterventions et les issues de grossesse.

3.2.2. Évaluation du risque de biais des études incluses

L'évaluation du risque de biais du seul essai contrôlé randomisé identifié a été effectuée en s'appuyant sur la grille Cochrane ROB-2. L'évaluation du risque de biais des neuf études observationnelles prospectives et rétrospectives incluses a été effectuée en s'appuyant sur la grille Cochrane ROBINS-I. Cette évaluation des biais est détaillée en annexe 10.

L'essai contrôlé randomisé (28) a été jugé à risque incertain de biais.

Chacune des cinq études observationnelles prospectives a été jugée comme présentant globalement un risque sérieux de biais (29-33).

Chacune des quatre études observationnelles rétrospectives a été jugée comme présentant globalement un risque sérieux de biais (34-37).

3.2.3. Validité des études

Les réserves sur la validité des dix études sélectionnées ont été jugées sérieuses pour l'ensemble des critères de jugement. D'une part, parce que ces dix études présentent des résultats bruts dont **le risque de biais méthodologique global a été jugé sérieux (9/10 études) ou incertain (1/10 étude) (cf. § ci-dessus)**. D'autre part, parce que **les réserves sur l'applicabilité de ces études vis-à-vis de la réponse à la question d'évaluation ont été jugées sérieuses**. Ces réserves sur l'applicabilité ont été émises pour deux raisons principales : i) les caractéristiques des populations et des fibromes qui ne répondent pas précisément aux critères PICOTS définis pour l'évaluation et ii) le contexte de réalisation des études (études réalisées exclusivement en Chine) qui est éloigné et non extrapolable au contexte français, tant en termes de caractéristiques des patientes que de pratiques professionnelles.

3.2.4. Résultats des études

3.2.4.1. Critères principaux d'évaluation de l'efficacité

Amélioration des saignements et amélioration des douleurs/gênes associés aux fibromes

Pour rappel, **aucune des études comparatives identifiées ne portait sur les critères principaux d'efficacité définis pour l'évaluation** (saignements associés aux fibromes d'une part, et douleurs/gênes d'autres part). Le critère retrouvé dans les études se rapprochant le plus de ces critères principaux est **l'amélioration globale des symptômes associés aux fibromes évaluée via des scores composites de symptômes** qui a été retenu comme critère substitutif pour l'analyse de l'efficacité.

Cinq études observationnelles (trois prospectives et deux rétrospectives) ont évalué ce critère d'amélioration des symptômes associés aux fibromes. Leurs résultats sont synthétisés dans le Tableau 4 :

- L'étude prospective de Chen *et al.* publiée en 2018 (29) a évalué, chez 1 353 patientes non nullipares traitées par USgHIFU et 586 patientes non nullipares traitées par myomectomie, la sévérité des symptômes associés aux fibromes en utilisant le score composite de sévérité des symptômes de l'échelle UFS-QoL. Ce score a été calculé pour chaque patiente en préopératoire (T0) et à 6 et 12 mois en post opératoire. Il s'agit d'un score spécifique à l'évaluation des symptômes associés aux fibromes utérins utilisé internationalement. Il reflète la perception qu'ont les patientes de la sévérité de leurs symptômes en tenant compte des saignements, de la fatigue, des sensations de pression/tension pelviennes et des troubles urinaires. Il s'agit donc d'une mesure subjective. Le score varie de 0 à 100 et est d'autant plus élevé que la sévérité perçue est importante.

Les résultats de cette étude ont rapporté que l'amélioration moyenne du score de sévérité des symptômes (se traduisant par une diminution du score) à 6 et 12 mois par rapport à T0 était significativement plus importante dans le groupe USgHIFU que le groupe myomectomie ($DM_{6\text{mois}/T0} = -1,61 [-2,92 ; -0,30]$ et $DM_{12\text{mois}/T0} = -2,46 [-3,73 ; -1,19]$) (Tableau 4). Cependant, le score moyen de sévérité des symptômes était significativement plus élevé à T0 dans le groupe USgHIFU en comparaison au groupe myomectomie ($DM_{T0} = +4,55 [+3,23 ; +5,87]$) et le restait à 6 et 12 mois ($DM_{6\text{mois}} = +3,11 [+2,23 ; +3,99]$ et $DM_{12\text{mois}} = +1,96 [+1,11 ; +2,80]$) (Tableau 4), ce **qui ne permet pas de tirer de conclusion quant à la différence d'évolution du score observée entre les deux groupes**. En effet, ces différences laissent suspecter une différence initiale de sévérité des symptômes entre les deux groupes.

- L'étude prospective de Wang *et al.* publiée en 2014 (32) a évalué, chez 89 patientes traitées par USgHIFU et 41 patientes traitées par myomectomie, la sévérité des symptômes à T0 et à 12 mois en postopératoire en utilisant un score global de sévérité des symptômes déclaré par les patientes. Ce score variait de -5 (plus grande sévérité) à +5 mais aucune précision n'est fournie sur son mode de calcul. Les données de l'étude ont rapporté que les scores moyens ont été améliorés significativement entre T0 et 12 mois chez les patientes traitées par USgHIFU et chez celles traitées par myomectomie mais **aucune différence de scores n'était observée entre les deux groupes de traitement**, que ce soit en préopératoire ($DM_{T0} = 0,2 [-0,6 ; 1,0]$) ou à 12 mois en postopératoire ($DM_{12\text{mois}} = -0,3 [-1,20 ; 0,60]$) (Tableau 4).
- L'étude prospective de Hu *et al.* publiée en 2020 (30) qui a inclus 39 femmes traitées par USgHIFU et 42 femmes traitées par myomectomie n'ayant pas de projet de grossesse sur le court terme, a évalué l'amélioration des symptômes en mesurant le score composite de sévérité des symptômes de l'échelle UFS-QoL à T0 et à 6 et 12 mois en postopératoire. Les résultats étaient en faveur d'une amélioration significative des scores moyens à 6 et 12 mois en comparaison à T0 dans les deux groupes de traitement. En revanche, les scores moyens **ne différaient pas entre les femmes traitées par USgHIFU et celles traitées par myomectomie**, que ce soit à T0 ou à 6 et 12 mois ($DM_{6\text{mois}} = 2,30 [-3,21 ; 5,81]$ et $DM_{12\text{mois}} = 2,34 [-3,73 ; 5,45]$) (Tableau 4).
- L'étude de Wang *et al.* publiée en 2021 (37) a évalué rétrospectivement, chez 245 patientes traitées par USgHIFU et 129 patientes traitées par myomectomie, le score composite de sévérité des symptômes de l'échelle UFS-QoL à T0 et en postopératoire à 6 mois. Cette étude a rapporté une diminution significative du score médian de sévérité des symptômes à 6 mois en comparaison à T0 chez les patientes traitées par USgHIFU et chez celles traitées par myomectomie. En revanche, **les scores médians ne différaient pas entre les deux groupes**, que ce soit à T0 ou à 6 mois (Tableau 4).
- L'étude de Jiang *et al.* publiée en 2021 (34) qui a inclus des patientes ayant un désir de grossesse immédiat et présentant des fibromes symptomatiques ou des fibromes asymptomatiques mais pouvant être à l'origine d'une infertilité, a évalué rétrospectivement le score de sévérité des symptômes de l'échelle UFS-QoL à T0 et en post-opératoire à 12 mois. Cette évaluation a été réalisée seulement dans la sous population des patientes présentant des fibromes symptomatiques (38/346). Chez ces patientes, le score médian de sévérité des symptômes a diminué significativement à 12 mois en comparaison à T0 dans le groupe USgHIFU et dans le groupe myomectomie. **Les scores médians de sévérité des symptômes n'étaient toutefois pas différents entre les deux groupes, que ce soit à T0 ou à 12 mois en postopératoire** (Tableau 4).

⁹ DM = différence de moyennes et [intervalle de confiance à 95 %].

Tableau 4 : Résumé des résultats : efficacité de l'USgHIFU comparativement à la myomectomie – symptômes liés aux fibromes

PUBLICA-TIONS	POPULATION		ESTIMATION DE LA DIFFÉRENCE D'EFFICACITÉ					VALIDITÉ	
			Groupe USgHIFU		Groupe myomectomie		Différence d'efficacité Différence de moyennes [IC 95 %] ou p de compa- raison de médianes	Risque de biais	Applica- bilité
			N =	Valeur de la métrique	N =	Valeur de la métrique			
Chen, 2018 (29)	Score de sévérité des symptômes UFS-QoL ^a	T0	1 353	Score moyen* : 19,89 ± 14,29	586	Score moyen* : 15,34 ± 13,34	+3,11 [+2,23 ; +3,99] +1,96 [+1,11 ; +2,80] -1,6 [-2,9 ; -0,3] -2,5 [-3,7 ; -1,2]	✘	✘
		6 mois	1 298	10,20 ± 10,18	557	7,09 ± 8,25			
		12 mois	1 226	7,73 ± 9,65	548	5,77 ± 7,77			
		6 mois	1 298	Évolution score/T0** : -9,84 ± 13,37	557	Évolution score/T0** : -8,23 ± 13,10			
		12 mois	1 226	-12,17 ± 9,71	548	-9,71 ± 13,69			
		12 mois	1 226	-12,17 ± 9,71	548	-9,71 ± 13,69			
Wang, 2014 (32)	Score déclaré de symp- tômes de -5 (+ sévère) à +5	T0	89	Score moyen* : 3,3 ± 1,8	41	Score moyen* : 3,1 ± 2,2	+0,3 [-1,2 ; +0,6]	✘	✘
		6 mois	83	↑ 4,0 ± 2,3	39	↑ 4,3 ± 2,4			
Hu, 2020 (30)	Score de sévérité des symptômes UFS-QoL ^a	T0	39	Score moyen* : 25,29 ± 15,27	42	Score moyen* : 26,41 ± 15,16	+2,3 [-3,2 ; +5,8] +2,3 [-3,7 ; +5,4]	✘	✘
		6 mois	39	↓ 12,66 ± 9,88	41	↓ 11,36 ± 10,71			
		12 mois	38	↓ 9,21 ± 11,92	40	↓ 8,35 ± 8,37			
Wang, 2021 (37)	Score de sévérité des symptômes UFS-QoL transformé ^b	T0	245	Score médian*** : 40 [12-66]	129	Score médian*** : 34 [10-60]	p > 0,05	✘	✘
		6 mois	nr	↓ 10 [0-14]	nr	↓ 8 [0-15]			
Jiang, 2021 (34)	Score de sévérité des symptômes UFS-QoL ^a	T0	38	Score médian*** : 13 [10-16,25]	66	Score médian*** : 11 [10-14,25]	p > 0,05	✘	✘
		12 mois	38	↓ 8 [8-9]	66	↓ 8 [8-8]			

^a Score composite de l'échelle UFS-QoL combinant saignements, fatigue, pressions/tensions pelviennes, troubles urinaires. Score de 0 à 100 augmentant avec la sévérité des symptômes / ^b Score composite de l'échelle UFS-QoL transformé = (score brut-8) / 32 × 100). Score de 0 à 100 augmentant avec la sévérité des symptômes / * Score moyen (moyenne ± écart-type) / ** Différences moyennes des scores à 6 et 12 mois par rapport au score à T0 / *** médiane [intervalle interquartiles] / Abréviations : nr = non rapporté / Symboles utilisés : ✘ risque de biais élevé ou réserve sur l'applicabilité élevée.

3.2.4.2. Critères secondaires d'évaluation de l'efficacité

Les résultats des études sur les critères secondaires sont synthétisés en annexe 11.

Qualité de vie

Trois études observationnelles prospectives ont étudié ce critère :

- L'étude de Chen *et al.* publiée en 2018 (29) a évalué l'amélioration de la qualité de vie à 6 et 12 mois en postopératoire par rapport au préopératoire (T0) en utilisant deux mesures : i) le score de qualité de vie de l'échelle USF-QoL qui mesure la perception de l'impact sur la qualité de vie des symptômes associés aux fibromes. Ce score combine les mesures de six dimensions (l'anxiété, l'activité physique, l'énergie/l'humeur, le contrôle de sa vie, la conscience de soi et la fonction sexuelle). Il s'agit donc d'un score subjectif qui varie de 0 à 100 et une valeur plus élevée du score reflète une meilleure qualité de vie ; ii) les scores de qualité de vie de l'échelle SF-36 qui est une échelle générique, non spécifique aux fibromes et qui fournit des scores relatifs à huit dimensions (l'activité physique, les limites dues à l'état physique, les douleurs physiques, la santé perçue, la vitalité, les relations sociales, les limites dues à l'état émotionnel et la santé psychique). Chacun des huit scores varient de 0 à 100, un score plus élevé reflétant une meilleure perception de la dimension concernée.

Avec l'échelle UFS-QoL, les résultats rapportaient que l'amélioration moyenne du score de qualité de vie à 6 et 12 mois était **significativement plus importante dans le groupe USgHIFU que dans le groupe myomectomie** ($DM_{6\text{mois}/T0} = 2,2 [0,9 ; 3,5]$ et $DM_{12\text{mois}/T0} = 2,4 [0,8 ; 4,0]$). Par ailleurs, les scores moyens à 6 et 12 mois étaient significativement plus élevés (meilleure qualité de vie) dans le groupe USgHIFU en comparaison au groupe myomectomie ($DM_{6\text{mois}} = 2,05 [0,8 ; 3,3]$ et $DM_{12\text{mois}} = 2,4 [1,2 ; 3,6]$) tandis qu'ils ne différaient pas à T0 (*cf.* annexe 11).

Avec l'échelle SF-36, les scores des dimensions « activité physique » et « douleurs physiques » **s'étaient améliorés significativement plus dans le groupe USgHIFU que dans le groupe myomectomie** à 6 mois ($DM_{\text{activité physique}} = 3,58 [2,22 ; 4,94]$ et $DM_{\text{douleurs physiques}} = 2,3 [0,45 ; 4,15]$) et 12 mois ($DM_{\text{activité physique}} = 1,72 [0,39 ; 3,05]$ et $DM_{\text{douleurs physiques}} = 2,34 [0,38 ; 4,30]$), ainsi que le score de la dimension « limites liées à l'état émotionnel » à 12 mois ($DM_{\text{état émotionnel}} = 4,91 [0,88 ; 8,93]$). Pour les autres dimensions, aucune différence entre les deux groupes n'a été observée (*cf.* annexe 11).

- L'étude de Wang *et al.* publiée en 2014 (32) a évalué les scores moyens des huit dimensions de l'échelle SF-36 à T0 et à 12 mois en postopératoire. Les scores moyens de l'ensemble des dimensions s'étaient améliorés significativement à 12 mois en comparaison à T0, aussi bien chez les patientes traitées par USgHIFU que chez celles traitées par myomectomie. En revanche, **la comparaison des scores moyens à T0 et à 12 mois entre les deux groupes de traitement ne rapportait aucune différence** (DM pour les huit dimensions variant de $-3,7 [-13,8 ; 6,4]$ à $2,4 [-7,4 ; 12,12]$) (*cf.* annexe 11).
- L'étude de Hu *et al.* publiée en 2020 (30) a évalué l'amélioration de la qualité de vie en mesurant le score de qualité de vie de l'échelle UFS-QoL à T0 et à 6 et 12 mois en postopératoire. Les scores moyens s'étaient améliorés significativement dans les deux groupes de traitement à 6 et 12 mois en comparaison à T0. Toutefois, **il n'y avait pas de différence entre les scores moyens de qualité de vie des femmes traitées par USgHIFU et des femmes traitées par myomectomie**, aussi bien à T0 qu'à 6 et 12 mois après les traitements ($DM_{6\text{mois}} = -1,7 [-7,6 ; 4,2]$ et $DM_{12\text{mois}} = -1,2 [-6,9 ; 4,4]$) (*cf.* annexe 11).

Santé sexuelle

Seul l'essai contrôlé randomisé de Wang *et al.* publiée en 2013 (28) a évalué ce critère.

La santé sexuelle y a été mesurée à T0 et à 6 mois en post-opératoire en utilisant le score de l'échelle BISF-W qui est une échelle non spécifique aux fibromes évaluant sept dimensions de la santé sexuelle de la femme (désir, excitation, fréquence de l'activité, réceptivité, plaisir/orgasme, satisfaction relationnelle et problèmes affectant la sexualité). Le score obtenu varie entre -16 et +75 et un score plus élevé reflète une meilleure santé sexuelle. **Les résultats n'étaient pas en faveur d'une différence d'efficacité entre l'USgHIFU et la myomectomie sur la santé sexuelle.** En effet, les scores moyens ne différaient pas entre les deux groupes, que ce soit à T0 ou à 6 mois postopératoires ($DM_{6\text{mois}} = -0,1 [-2,3 ; 2,0]$) (cf. annexe 11).

Réinterventions

Quatre études non randomisées (une prospective et trois rétrospectives) ont étudié les réinterventions.

- L'étude prospective de Chen *et al.* publiée en 2018 (29) a enregistré le nombre de réinterventions (quel que soit le traitement secondaire) survenues dans les 12 mois suivant le traitement initial. Avec quatorze réinterventions enregistrées dans le groupe USgHIFU et zéro dans le groupe myomectomie, **les données ont rapporté que le risque de réinterventions dans les 12 mois était significativement plus élevé chez les femmes traitées par USgHIFU comparativement à celles traitées par myomectomie** ($RR^{10} = 12,96 [0,77 ; 216,91]$) (cf. annexe 11) ;
- L'étude de Wang *et al.* publiée en 2021 (37) a recueilli rétrospectivement auprès des patientes le nombre de réinterventions (quel que soit le traitement secondaire) survenues dans les 8 ans suivant le traitement initial. Avec 18,6 % de réinterventions rapportées par les patientes traitées par USgHIFU et 8,6 % rapportées par les patientes traitées par myomectomie, **le risque de réinterventions à 8 ans apparaissait significativement plus élevé dans le groupe USgHIFU en comparaison au groupe myomectomie** ($RR = 2,17 [1,26 ; 3,74]$) (cf. annexe 11) ;
- L'étude de Li *et al.* publiée en 2021 (35) a également recueilli rétrospectivement les réinterventions (quel que soit le traitement) survenues dans un délai médian de 50 mois suite à l'intervention initiale. Les données ont rapporté 19 % de réinterventions dans le groupe USgHIFU et 7,6 % dans le groupe myomectomie. D'après ces données, **le risque de réinterventions était significativement plus élevé chez les patientes traitées par USgHIFU comparativement à celles traitées par myomectomie** ($RR = 2,5 [1,2 ; 5,3]$) (cf. annexe 11). Les durées de suivi étaient toutefois très variables selon les patientes sans précision sur les raisons de ces variations et sans information sur les éventuelles différences de durées de suivi entre les deux groupes de traitement ;
- L'étude de Liu *et al.* publiée en 2020 (36) a recueilli rétrospectivement le nombre de réinterventions (quel que soit le traitement) survenues chez des patientes traitées par USgHIFU ou myomectomie et qui avaient déjà eu une première myomectomie par le passé. Dans cette population de patientes particulièrement à risque de récurrence, les données ont rapporté que **le risque de réinterventions à 3 ans était significativement plus faible chez les femmes traitées par USgHIFU que chez celles traitées par myomectomie** ($RR_{3\text{ans}} = 0,26 [0,07 ; 0,93]$). En revanche, **les données cumulées rapportaient que les risques de réinterventions à 5 ans puis 8 ans ne différaient pas significativement entre les deux groupes** ($RR_{5\text{ans}} = 0,61 [0,27 ; 1,36]$ et $RR_{8\text{ans}} = 0,77 [0,39 ; 1,36]$, respectivement) (cf. annexe 11).

¹⁰ RR = risque relatif et [intervalle de confiance à 95 %].

Santé reproductive

Deux études observationnelles prospectives et deux études observationnelles rétrospectives ont documenté les grossesses et les issues de grossesse.

Comme cela a été présenté lors de la définition des critères PICOTS (cf. note de cadrage (22) et annexe 6), ces données descriptives ne doivent être considérées qu'à titre informatif pour documenter les grossesses pouvant survenir suite aux traitements par USgHIFU et myomectomie ainsi que leurs issues. Ces données ne visent en aucun cas à effectuer des comparaisons directes entre les deux groupes de traitement. En effet, au-delà des biais méthodologiques inhérents aux études retenues, aucune conclusion comparative ne pourrait être tirée du fait de la multiplicité des facteurs mesurables et non mesurables influençant les grossesses et leurs issues.

- Dans l'étude prospective de Chen *et al.* publiée en 2018 (29), la description des grossesses n'était pas un objectif de l'étude et le désir de grossesse était un critère d'exclusion. Les auteurs ont toutefois rapporté le nombre cumulé de grossesses observées à 6 et 12 mois en postopératoire. Dans le groupe USgHIFU, le nombre cumulé de grossesses était de cinq (0,5 %) à 6 mois et de 21 (1,7 %) à 12 mois. Chez les femmes traitées par myomectomie, le nombre cumulé de grossesses était de un (0,1 %) à 6 mois et trois (0,5 %) à 12 mois. Aucun détail sur les issues de ces grossesses n'était donné.
- L'étude prospective de Wu *et al.* publiée en 2020 (33) était restreinte aux patientes ayant un désir de grossesse immédiat après intervention afin de documenter les grossesses et leurs issues. Sur un délai médian de suivi de 5 ans, 219 (68 %) patientes traitées par USgHIFU étaient tombées enceintes pour un total de 248 grossesses. Dans le groupe des patientes traitées par myomectomie, 224 (67 %) étaient tombées enceintes pour un total de 253 grossesses. La proportion de grossesses associées à une fécondation *in vitro* était de 9 % dans le groupe USgHIFU et de 7 % dans le groupe myomectomie. Le taux d'accouchements était de 75 % dans le groupe USgHIFU dont 42 % de césariennes. Dans le groupe myomectomie, le taux d'accouchements était 73 %, avec 96 % de césariennes. Le délai moyen pour concevoir des femmes traitées par USgHIFU était de $13,6 \pm 9,5$ mois. Ce délai était de $18,9 \pm 7,3$ mois après myomectomie.
- L'étude rétrospective de Jiang *et al.* publiée en 2021 (34) était également restreinte aux patientes ayant un désir de grossesse immédiat après intervention afin de documenter les grossesses et leurs issues. Sur un suivi médian de 42 mois, 113 grossesses (74 %) ont été recensées dans le groupe USgHIFU. Parmi elles, 6 % étaient issues d'une fécondation *in vitro* et 55 % ont abouti à la naissance d'un nouveau-né en bonne santé. Plus de deux tiers de ces naissances ont été issues d'accouchements par césarienne et 37 % ont présenté des complications périnatales. Dans le groupe traité par myomectomie et sur le même délai médian de suivi, 146 (75 %) grossesses ont été enregistrées dont 11 % associées à une fécondation *in vitro* et deux tiers ayant abouti à la naissance d'un nouveau-né en bonne santé. Parmi ces naissances, 82 % ont été issues d'un accouchement par césarienne et 29 % ont été associées à des complications périnatales. Le délai médian pour concevoir a été de 10 mois [min = 6 ; max = 18] chez les femmes traitées par USgHIFU, et de 13 mois [min = 8 ; max = 24] chez les femmes traitées par myomectomie.
- L'étude rétrospective de Li *et al.* publiée en 2021 (35) a documenté les grossesses et leurs issues dans la sous-population des femmes ayant un désir de grossesse (59/215) à court terme après opération par USgHIFU (n = 11) ou myomectomie (n = 48). Avec un délai médian de suivi de 50 mois, mais sans précision de la différence éventuelle de suivi entre les deux groupes, sept (63,6 %) des patientes traitées par USgHIFU et 24 (50 %) des patientes traitées par

myomectomie étaient tombées enceintes. La proportion de grossesses associées à une fécondation *in vitro* était de 14,3 % dans le groupe USgHIFU et de 45,8 % dans le groupe myomectomie. Le taux d'accouchements a été de 85,7 % dans le groupe USgHIFU dont 50 % de césariennes et aucune n'ayant présenté de complications périnatales. Dans le groupe myomectomie, le taux d'accouchements a été de 91,7 % (n = 22) dont la majorité (72,7 %) a nécessité une césarienne et cinq (23 %) ont été associés à des complications périnatales. Le délai moyen pour concevoir des femmes traitées par USgHIFU a été de 15 ± 3,8 mois. Ce délai a été de 19,2 ± 3,3 mois après myomectomie.

3.2.4.3. Synthèse des données d'efficacité

L'efficacité de l'USgHIFU comparative à la myomectomie a été évaluée au travers d'un critère principal d'efficacité substitutif (l'amélioration des symptômes) - en raison de l'absence de données spécifiques sur les saignements et sur les douleurs/gênes associées aux fibromes - et au travers de plusieurs critères secondaires (la qualité de vie, la santé sexuelle, les réinterventions et la santé reproductive).

L'amélioration des symptômes associés aux fibromes a été étudiée dans cinq études observationnelles *via* des scores composites de symptômes. L'utilisation de scores composites et l'absence d'évaluation des symptômes pris individuellement (saignements et douleurs/gênes notamment) est une limite importante à l'évaluation de l'efficacité. En effet, les scores composites ne permettent pas la distinction des différents symptômes pouvant être associés aux fibromes. Ils ne reflètent donc qu'indirectement l'efficacité du traitement sur les principaux symptômes ayant conduit à la prise en charge puisque l'ensemble des symptômes, qu'ils soient primaires tels que les saignements, ou secondaires tels que la fatigue, sont combinés. Les cinq études ont toutes été jugées à risque élevé de biais et comme présentant des réserves sérieuses quant à leur applicabilité (contexte asiatique non extrapolable au contexte français notamment). Par ailleurs, ces cinq études étaient hétérogènes entre elles en termes de populations (caractéristiques des fibromes traités), de comparateurs (différentes voies d'abord de la myomectomie) et d'indicateurs mesurés (différents délais de suivi, différents scores de symptômes, différentes métriques statistiques). Pour ces raisons, leurs résultats n'ont pas été combinés dans une méta-analyse. Chacune des cinq études rapportait que les traitements par USgHIFU et par myomectomie réduisaient la sévérité des symptômes. Quatre des cinq études n'indiquaient pas de différence d'efficacité entre les deux traitements et une étude rapportait que l'amélioration des symptômes était plus importante chez les femmes traitées par USgHIFU alors que la sévérité des symptômes était plus importante chez ces patientes que chez celles traitées par myomectomie. Prises dans leur ensemble, ces cinq études présentent i) des risques élevés de biais, ii) des réserves sérieuses vis-à-vis de leur applicabilité (études éloignées du contexte français notamment) et iii) des résultats discordants. Au regard de ces éléments, **les faits publiés dans les études portant sur l'amélioration des symptômes associés aux fibromes sont de faible niveau d'évidence et ne permettent pas de statuer sur une différence d'efficacité ou non entre l'USgHIFU et la myomectomie vis-à-vis de ce critère** (Tableau 5).

Les résultats relatifs aux critères secondaires d'efficacité n'ont pas apporté d'indices supplémentaires qui permettraient de se prononcer quant à une différence d'efficacité ou non entre l'USgHIFU et la myomectomie. En effet, concernant la qualité de vie, les quatre études comparatives identifiées sont de faible qualité méthodologique et présentent des résultats hétérogènes (Tableau 5). Avec un faible niveau d'évidence, **ces résultats n'indiquent pas dans leur ensemble si l'USgHIFU présente une différence d'efficacité ou non par rapport à la myomectomie vis-à-vis de l'amélioration de la qualité de vie**. La santé sexuelle a été étudiée dans un essai contrôlé randomisé pour lequel le risque de biais est incertain et les réserves sur l'applicabilité élevées (Tableau 5). Les résultats de ce seul essai sont de faible niveau d'évidence et **ne sont pas en faveur d'une différence d'efficacité entre**

l'USgHIFU et la myomectomie vis-à-vis de la santé sexuelle. Les réinterventions ont été étudiées dans quatre études de faible qualité méthodologique, dont les réserves sur l'applicabilité sont élevées et dont les résultats sont hétérogènes. Avec un faible niveau d'évidence, **les résultats de ces études soulèvent la question du caractère transitoire de l'efficacité de l'USgHIFU, mais ne permettent globalement pas de conclure à un risque de réintervention équivalent ou plus ou moins élevé entre l'USgHIFU et la myomectomie.** Enfin, les données relatives aux grossesses et leurs issues extraites de quatre études ne sont pas exploitables dans le cadre de l'évaluation de la balance bénéfice/risque de l'USgHIFU comparativement à la myomectomie, mais permettent de documenter que des grossesses dont l'issue est favorable sont possibles chez des patientes traitées par USgHIFU. En revanche, ces données doivent être appréhendées uniquement à titre informatif et descriptif des caractéristiques des populations dans lesquelles les études ont été menées. Il n'est pas possible de généraliser les résultats observés et d'en extrapoler des statistiques à la population cible de la présente évaluation.

Au total, les faits publiés concernant l'efficacité de l'USgHIFU comparativement à la myomectomie sont de faible niveau d'évidence et ne permettent pas de conclure à une efficacité équivalente, inférieure ou supérieure de l'USgHIFU comparativement à la myomectomie.

Tableau 5 : Résumé des preuves : efficacité de l'USgHIFU comparativement à la myomectomie pour le corpus d'études disponibles

Critères d'évaluation	Critère principal d'efficacité	Critères secondaires d'efficacité		
	Symptômes	Qualité de vie	Santé sexuelle	Réinterventions
Nombre d'études	5	4	1	3
Risque de biais global	✘	✘	?	✘
Hétérogénéité des résultats	✘	✘	NA	✘
Applicabilité	✘	✘	✘	✘
Résumé des résultats	↑↓	↑↓	↔	↑↓
Niveau d'évidence des résultats	✘	✘	✘	✘

Abréviation : NA = non applicable. Symboles utilisés : ? risque de biais incertain ou réserve d'applicabilité incertaine ou niveau d'évidence des résultats incertain / ✘ risque de biais élevé ou réserve d'applicabilité élevée ou hétérogénéité des résultats ou niveau d'évidence des résultats faible / ↔ pas d'indice d'un avantage inférieur ou supérieur de l'ablation USgHIFU par rapport à la myomectomie, résultats homogènes / ↑↓ pas d'indice, d'un avantage inférieur ou supérieur de l'ablation USgHIFU par rapport à la myomectomie, résultats hétérogènes

3.2.4.4. Critères d'évaluation de la sécurité

Neuf des dix études comparatives retenues renseignaient la survenue de complications post-opératoires mineures et majeures immédiates ou sur le plus long terme (l'essai contrôlé randomisé, quatre études prospectives et quatre études rétrospectives). La définition du degré de gravité des complications (mineures ou majeures) était hétérogène entre les études. Certaines utilisaient la gradation de la

Society of Interventional Radiology ou d'autres définitions/classifications tandis que certaines ne précisait pas la définition sous-jacente. Les résultats pour les complications postopératoires immédiates sont synthétisés dans le Tableau 6, et ceux pour les complications postopératoires à moyen et long terme dans le Tableau 7.

Dans l'essai contrôlé randomisé de Wang *et al.* publié en 2013 (28), la procédure de traitement par USgHIFU était comparée à la myomectomie par laparotomie (voie d'abord la plus invasive). Les complications recensées ont été classées en complications mineures ou majeures selon la classification de l'*American College of Obstetricians and Gynecologists*. D'après les données rapportées :

- **le risque de survenue de complications postopératoires immédiates mineures ne différait pas entre les deux groupes de traitement** (RR = 1,1 [0,9 ; 1,3]), avec des complications mineures observées chez 42 (87,5 %) des patientes traitées par USgHIFU et chez 41 (78,85 %) des patientes traitées par myomectomie (Tableau 6). La nature des complications mineures observées différait toutefois entre les deux groupes. Les complications de type brûlures cutanées n'étaient observées que dans le groupe USgHIFU (n = 12), tandis que les complications de types saignements vaginaux, troubles urinaires ou nausées et vomissements étaient significativement plus fréquentes dans le groupe myomectomie (*cf.* annexe 12 pour le détail des types de complications) ;
- **le risque de survenue de complications postopératoires immédiates majeures était significativement plus faible dans le groupe USgHIFU comparativement au groupe myomectomie** (RR = 0,04 [0,002 ; 0,61]), avec respectivement zéro et quatorze complications majeures recensées (Tableau 6). Les complications majeures survenues dans le groupe myomectomie étaient des fièvres > 38°C, des complications liées à l'anesthésie et une hémorragie nécessitant une transfusion (*cf.* annexe 12) ;
- **aucune complication postopératoire à moyen ou long terme n'a été recensée**, tant dans le groupe USgHIFU que dans le groupe myomectomie (Tableau 7).

Dans l'étude prospective de Chen *et al.* publiée en 2018 (29), le traitement par USgHIFU était comparé au traitement par myomectomie quelle que soit la voie d'abord (laparotomie, laparoscopie et hystéroscopie). Cette étude a enregistré prospectivement les complications et a gradé leur degré de sévérité selon la classification de la *Society of Interventional Radiology* (SIR). Les données de cette étude rapportaient :

- **un risque de survenue de complications postopératoires immédiates mineures significativement plus faible dans le groupe USgHIFU comparativement au groupe myomectomie** (RR_{mineures} = 0,36 [0,33 ; 0,41]) (Tableau 6). Les complications postopératoires immédiates mineures ont été recensées chez 24,8 % des femmes traitées par USgHIFU et chez 67,7 % des patientes traitées par myomectomie. Les saignements utérins et les nausées et vomissements étaient les types de complications particulièrement plus fréquentes chez les patientes traitées par myomectomie (*cf.* annexe 12 pour le détail des types de complications rapportées). Les seules complications mineures retrouvées dans le groupe USgHIFU (deux patientes) et non dans le groupe myomectomie étaient des brûlures au 1^{er} ou 2^{ème} degré ;
- **un risque de survenue de complications postopératoires immédiates majeures également significativement plus faible dans le groupe USgHIFU comparativement au groupe myomectomie** (RR_{majeures} = 0,04 [0,002 ; 0,61]). Ces complications ont été enregistrées chez trois (0,22 %) patientes traitées par USgHIFU et 60 (10,2 %) patientes traitées par myomectomie. Les événements majeurs survenus dans le groupe USgHIFU étaient tous des brûlures de 2^{ème} degré. Dans le groupe myomectomie, il s'agissait notamment d'hémorragies avec transfusions et d'infections de la zone traitée (*cf.* annexe 12) ;

- une absence de complication postopératoire à moyen ou long terme mineure ;
- un risque de survenue de complications postopératoires majeures sur le moyen ou long terme non différent entre les deux groupes, que ce soit à 6 mois (RR = 1,3 [0,05 ; 31,55]) ou à 12 mois (RR = 0,89 [0,08 ; 9,84]) (Tableau 7). Au total, quatre événements postopératoires majeurs (trois dans le groupe USgHIFU et un dans le groupe myomectomie) ont été enregistrés. Il s'agissait de l'apparition de tumeurs qui, d'après les auteurs, ne semblaient pas être des conséquences des traitements.

Dans l'étude prospective de Liu *et al.* publiée en 2017 (31), le traitement par USgHIFU était comparé à la myomectomie par laparoscopie. Les données sur les complications ont été enregistrées prospectivement et classées en complications mineures et majeures par les auteurs sans détail de la définition sous-jacente. Les données décrites par les auteurs rapportaient :

- un risque de complications postopératoires immédiates mineures significativement plus faible dans le groupe USgHIFU comparativement au groupe myomectomie (RR = 0,25 [0,07 ; 0,92]) (Tableau 6). Les complications mineures rapportées dans le groupe USgHIFU (n = 3) étaient de types cloques cutanées et fourmillements/inconfort des membres inférieurs et celles rapportées dans le groupe myomectomie (n = 8) étaient des fièvres > 38°C résolues spontanément en 48 heures ;
- une absence de complication postopératoire immédiate majeure dans chacun des deux groupes (Tableau 6) ;
- une absence de complication postopératoire à 6 et à 12 mois, que ce soit chez les patientes traitées par USgHIFU ou chez celles traitées par myomectomie (Tableau 7).

L'étude de Wang *et al.* publiée en 2014 (32) a comparé le traitement par USgHIFU à la myomectomie par laparoscopie. Cette étude a recueilli prospectivement les données sur les complications et les a classées selon leur degré de sévérité. Étaient définies comme complications majeures une fièvre > 38°C dans les 2 jours, brûlures, transfusions sanguines, chirurgies non prévues, ré hospitalisations après 24 heures, complications de l'anesthésie, risque vital ou décès dans les 42 jours. Les données ainsi recueillies rapportaient :

- des complications postopératoires immédiates mineures en proportions comparables entre les deux groupes, à l'exception des troubles gastrointestinaux et des troubles du système nerveux significativement plus fréquents dans le groupe myomectomie (*cf.* annexe 12 pour le détail des types de complications) ;
- un risque de complications postopératoires immédiates majeures non différent entre les deux groupes de traitement (RR = 0,71 [0,37 ; 1,38]) (Tableau 6). Les caractéristiques des complications majeures différaient toutefois entre les deux groupes avec des brûlures cutanées qui n'étaient rapportées que chez les patientes traitées par USgHIFU (n = 12), tandis que les complications relatives à l'anesthésie (n = 1) et les complications de types transfusion (n = 1) ou procédures chirurgicales non prévues (n = 2) n'ont été enregistrées que chez les patientes traitées par myomectomie. Les autres types de complications décrites ne différaient pas entre les deux groupes (*cf.* annexe 12) ;
- une absence de complication postopératoire à 12 mois, tant chez les patientes traitées par USgHIFU que chez celles traitées par myomectomie (Tableau 7).

L'étude de Hu *et al.* publiée en 2020 (30), qui n'a inclut que des patientes présentant des fibromes de type FIGO 2, a comparé la procédure de traitement par USgHIFU à la myomectomie par hystéroscopie. Les complications y ont été recueillies prospectivement et ont été classées selon la classification de la SIR. Les complications postopératoires immédiates mineures n'ont toutefois pas été étudiées par les auteurs. Les données recueillies rapportaient :

- aucune complication postopératoire immédiate majeure aussi bien dans le groupe USgHIFU que dans le groupe myomectomie (Tableau 6) ;
- un risque de survenue de complications postopératoires mineures à 6 mois plus élevé dans le groupe USgHIFU en comparaison au groupe myomectomie (RR = 30,49 [1,88 ; 494,28]) (Tableau 7). Cette augmentation du risque venait de l'observation de l'expulsion utérine de fibromes nécrotiques au cours des règles dans les 3 mois suivant l'opération chez quatorze femmes. Ces complications ont été jugées mineures du fait qu'elles n'ont été associées qu'à des douleurs faibles à moyennes et n'ont pas nécessité de réadmission ou d'intervention chirurgicale ultérieure. Ces résultats ne sont toutefois pas considérés comme reflétant un risque plus élevé associé à l'USgHIFU du fait que la nature des événements ne relève pas de complications à proprement parler mais des suites opératoires ;
- aucune complication postopératoire majeure, tant chez les patientes traitées par USgHIFU que chez celles traitées par myomectomie.

L'étude de Wang *et al.* publiée en 2021 (37), qui n'a inclut que des patientes présentant des fibromes de types FIGO 1 et 2, a comparé la procédure de traitement par USgHIFU à la myomectomie, quelle que soit la voie d'abord (laparotomie, laparoscopie et hystérocopie). Les complications ont été recueillies en interrogeant les patientes rétrospectivement et seules les complications majeures ont été notifiées. Les auteurs ne précisaient néanmoins pas la définition des complications majeures. Cette étude a rapporté :

- un risque de complications postopératoires immédiates majeures non différent entre les deux groupes de traitement, avec zéro complication rapportée dans le groupe USgHIFU et deux dans le groupe myomectomie (RR = 0,10 [0,005 ; 2,18]) (Tableau 6). Les complications survenues chez les patientes traitées par myomectomie étaient un abcès pelvien et un hématome pelvien ayant tous deux nécessité un drainage ;
- un risque de survenue de complications postopératoires majeures dans les 12 mois non différent entre les deux groupes de traitement, avec zéro complication majeure rapportée dans le groupe USgHIFU et deux dans le groupe myomectomie (RR = 0,10 [0,005 ; 2,18]) . Les complications enregistrées chez les deux patientes traitées par myomectomie étaient une hernie de la zone incisée et une endométriose abdominale.

L'étude de Jiang *et al.* publiée en 2021 (34) a comparé l'USgHIFU à la myomectomie par laparoscopie. Les auteurs n'ont étudié que les complications postopératoires immédiates majeures. Le mode de recueil des complications n'était pas décrit dans l'étude ni la définition sous-jacente de la sévérité des complications. Les données rapportaient qu'aucune **complication postopératoire immédiate majeure n'a été enregistrée, que ce soit dans le groupe USgHIFU ou le groupe myomectomie** (Tableau 6).

L'étude de Liu *et al.* publiée en 2020 (36), qui porte sur une population de patientes ayant déjà eu par le passé un traitement par myomectomie, a comparé le traitement USgHIFU à la myomectomie quelle que soit la voie d'abord (laparotomie, laparoscopie et hystérocopie). Les auteurs n'ont étudié que les complications postopératoires immédiates. Celles-ci ont été recueillies rétrospectivement auprès des patientes et leur degré de sévérité a été classé selon la SIR. Les données enregistrées rapportaient :

- un risque de complications mineures non différent entre les deux groupes, avec, respectivement, 60 (59,4 %) et 49 (56,3 %) complications mineures rapportées dans le groupe USgHIFU et dans le groupe myomectomie (RR = 1,05 [0,82 ; 1,35]) (Tableau 6). Des différences dans les caractéristiques des complications rapportées entre les deux groupes pouvaient toutefois être notées. En particulier, les symptômes de fièvre étaient plus fréquents dans le groupe

myomectomie tandis que les saignements utérins étaient plus fréquemment rapportés dans le groupe USgHIFU. Les complications de types douleurs sacrées, douleurs/distension de l'anus et engourdissements/douleurs des membres inférieurs n'étaient rapportés que dans le groupe USgHIFU (*cf.* annexe 12 pour le détail des complications) ;

- **un risque de complications majeures significativement plus faible chez les patientes traitées par USgHIFU** (aucune complication majeure enregistrée) en comparaison à celles traitées par myomectomie (quatorze complications majeures enregistrées) (RR = 0,02 [0,001 ; 0,38]) (Tableau 6). Les complications majeures rapportées chez les patientes traitées par myomectomie étaient des fièvres > 38°C, des transfusions sanguines intra-opératoires et une perforation intestinale (*cf.* annexe 12).

Enfin, l'étude de Li *et al.* publiée en 2021 (35), qui est restreinte aux patientes présentant des fibromes de types FIGO 1, 2 et 2-5, a comparé la procédure par USgHIFU à la myomectomie par hystéroscopie. Les auteurs ont étudié les complications postopératoires sans distinguer leur degré de gravité. Le recueil des complications a été réalisé rétrospectivement auprès des patientes et les données enregistrées ont rapporté :

- **un risque de complications postopératoires immédiates non différent entre les deux groupes** (RR = 0,9 [0,04 ; 21,8]), avec zéro complication rapportée dans le groupe USgHIFU et une hyponatrémie rapportée dans le groupe myomectomie (Tableau 6) ;
- **un risque de complications postopératoires sur un suivi médian de 50 mois significativement plus faible dans le groupe USgHIFU comparativement au groupe myomectomie** (RR = 0,05 [0,003 ; 0,86]), avec zéro complication rapportée dans le groupe USgHIFU et 25 dans le groupe myomectomie (Tableau 7). Les complications survenues en postopératoire chez les patientes traitées par myomectomie, dont la voie d'abord était l'hystéroscopie dans cette étude, étaient des adhérences intra-utérines (n = 18) et des oligoménorrhées (n = 7) (*cf.* annexe 12).

Tableau 6 : Résumé des résultats : sécurité de l'USgHIFU comparativement à la myomectomie – complications postopératoires immédiates

PUBLICATIONS 1er auteur, an- née, réf.	COMPLICATIONS Types de complications	ESTIMATION DE LA DIFFÉRENCE D'EFFICACITÉ					VALIDITÉ	
		Groupe USgHIFU		Groupe myomectomie		Différence d'efficacité Risque relatif [IC à 95 %]	Risque de biais	Applica- bilité
		N =	n (%)	N =	n (%)			
Essai contrôlé randomisé								
Wang, 2013 (28)	Mineures	48	42 (87,5 %)	52	41 (78,85 %)	1,1 [0,9 ; 1,3]	?	✘
	Majeures	48	0 (0 %)	52	14 (26,9 %)	0,04 [0,002 ; 0,6]		
Études observationnelles								
Chen, 2018 (29)	Mineures (SIR*)	1 353	335 (2 %)	586	397 (67,7 %)	0,4 [0,3 ; 0,4]	✘	✘
	Majeures (SIR*)	1 353	3 (0,2 %)	586	60 (10,2 %)	0,02 [0,01 ; 0,1]		
Liu, 2017 (31)	Mineures	99	3 (3 %)	67	8 (11,9 %)	0,2 [0,1 ; 0,9]	✘	✘
	Majeures	99	0 (0 %)	67	0 (0 %)	--		
Wang, 2014 (32)	Mineures	89	141 [§]	41	78 [§]	--	✘	✘
	Majeures**	89	17 (19,1 %)	41	11 (26,8 %)	0,71 [0,37 ; 1,38]		
Hu, 2020 (30)	Majeures (SIR*)	39	0 (0 %)	41	0 (0 %)	--	✘	✘
Wang, 2021 (37)	Majeures	245	0 (0 %)	129	2 (1,5 %)	0,1 [0,01 ; 2,2]	✘	✘
Jiang, 2021 (34)	Majeures	152	0 (0 %)	194	0 (0 %)	--	✘	✘
Liu, 2020 (36)	Mineures	101	60 (59,4 %)	87	49 (56,3 %)	1,05 [0,82 ; 1,35]	✘	✘
	Majeures	101	0 (0 %)	87	18 (20,7 %)	0,02 [0,001 ; 0,38]		
Li, 2021 (35)	Sans distinction de sévérité	58	0 (0 %)	157	1 (0,6 %)	0,9 [0,04 ; 21,8]	✘	✘

*Gradation des complications selon la Society of International Radiology : Mineures : A (pas de thérapie/sans conséquence), B (admission pour observation simple) ; Majeures : C (thérapie/hospitalisation mineure < 48 h), D (thérapie majeure/augmentation imprévue des soins/hospitalisation prolongée d'au moins 48 h), E (séquelles permanentes), F (décès).
 **Complications majeures définies comme : fièvre > 38°C dans les deux jours, brûlures, transfusion sanguine, chirurgie non prévue, ré hospitalisation après 24 h, complications de l'anesthésie, risque vital ou décès dans les 42 jours. §Nombre de complications et non nombre de patientes - fréquence non calculée car plusieurs effets par patiente ont été rapportés ; risque relatif non calculable avec les données disponibles. ? risque de biais incertain / ✘ risque de biais élevé ou réserve d'applicabilité élevée.

Tableau 7 : Résumé des résultats : sécurité de l'USgHIFU comparativement à la myomectomie – complications postopératoires à moyen/long terme

PUBLICATIONS 1er auteur, an- née, réf.	COMPLICATIONS		ESTIMATION DE LA DIFFÉRENCE D'EFFICACITÉ					VALIDITÉ	
	Types de complica- tions	Délai de mesure	Groupe USgHIFU		Groupe myomectomie		Différence d'efficacité Risque relatif [IC à 95 %]	Risque de biais	Applica- bilité
			N =	n (%)	N =	n (%)			
Essai contrôlé randomisé									
Wang, 2013 (28)	Mineures	6 mois	48	42 (87,5 %)	52	41 (78,85 %)	1,1 [0,9 ; 1,3]	?	✗
	Majeures	6 mois	48	0 (0 %)	52	14 (26,9 %)	0,04 [0,002 ; 0,6]		
Études observationnelles									
Chen, 2018 (29)	Mineures (SIR*)	6 mois	1 298	0 (0 %)	557	0 (0 %)	--	✗	✗
		12 mois	1 226	0 (0 %)	548	0 (0 %)	--		
	Majeures (SIR*)	6 mois	1 298	1 (0,07 %)	557	0 (0 %)	1,3 [0,1 ; 31,5]		
		12 mois	1 226	2 (0,1 %)	548	1 (1,7 %)	0,9 [0,1 ; 9,8]		
Liu, 2017 (31)	Mineures	6 mois	99	0 (0 %)	67	0 (0 %)	--	✗	✗
		12 mois	99	0 (0 %)	67	0 (0 %)	--		
	Majeures	6 mois	99	0 (0 %)	67	0 (0 %)	--		
		12 mois	99	0 (0 %)	67	0 (0 %)	--		
Wang, 2014 (32)	Mineures	12 mois	83	0 (0 %)	39	0 (0 %)	--	✗	✗
	Majeures**	12 mois	83	0 (0 %)	39	0 (0 %)	--		
Hu, 2020 (30)	Mineures (SIR*)	6 mois	39	14 (35,9 %)	39	0 (0 %)	30,5 [1,9 ; 494,3]‡	✗	✗
		12 mois	38	0 (0 %)	38	0 (0 %)	--		
	Majeures (SIR*)	6 mois	41	0 (0 %)	41	0 (0 %)	--		
		12 mois	40	0 (0 %)	40	0 (0 %)	--		
Wang, 2021 (37)	Majeures	12 mois	245	0 (0 %)	129	2 (1,5 %)	0,1 [0,01 ; 2,2]	✗	✗
Li, 2021 (35)	Sans distinction de sévérité	Délai médian de 50 mois	58	0 (0 %)	157	25 (15,9 %)	0,05 [0,003 ; 0,9]	✗	✗

*Gradation des complications selon la *Society of International Radiology* : Mineures : A (pas de thérapie/sans conséquence), B (admission pour observation simple) ; Majeures : C (thérapie/hospitalisation mineure < 48 h), D (thérapie majeure/augmentation imprévue des soins/hospitalisation prolongée d'au moins 48 h), E (séquelles permanentes), F (décès).

**Complications majeures définies comme : fièvre > 38°C dans les 2 jours, brûlures, transfusion sanguine, chirurgie non prévue, ré hospitalisation après 24 h, complications de l'anesthésie, risque vital ou décès dans les 42 jours. *Ce résultat n'est pas considéré comme reflétant un risque plus élevé associé à l'USgHIFU du fait que les 14 événements survenus correspondent à l'expulsion utérine de fibromes nécrotiques au cours des règles dans les 3 mois suivant l'opération et ne sont pas des complications à proprement parler mais des suites opératoires ? risque de biais incertain / ✖ risque de biais élevé ou réserve d'applicabilité élevée.

3.2.4.4. Recensement des complications pouvant être associées au traitement par USgHIFU

Cette évaluation s'est attachée à identifier les différents types de complications postopératoires immédiates et sur le plus long terme, **pouvant survenir en pratique courante lors d'un traitement par USgHIFU**. Ainsi, en complément des données de sécurité issues des neuf études comparatives décrites ci-dessus, une recherche des études de tous autres types de schémas portant sur la procédure USgHIFU a été effectuée afin d'en extraire les complications imputables à cette technique. Onze études non comparatives (38-48) rapportant ce type de données ont été identifiées. Les données relatives aux complications extraites de ces études non comparatives sont détaillées en annexe 13.

Complications postopératoires immédiates mineures

Au total, seize études, comparatives ou non, décrivaient des complications postopératoires mineures. Les complications les plus fréquentes et rapportées dans la plupart de ces études (12/16 études) étaient **les douleurs dans la zone de traitement ou les zones proches** (abdominales, pelviennes, dorsales, lombaires, sacrées) survenant juste après l'opération et dans les jours suivants (fréquences de 11 % à 87 % selon les études) et **des saignements ou pertes vaginales dans les jours suivant l'opération** (fréquences variant de 6 % à 31 % selon les études). Ces complications étaient décrites comme se résorbant spontanément en quelques jours.

Les lésions cutanées (brûlures de premier degré, érythèmes, œdème sous-cutané) étaient des complications mineures transitoires rapportées par 9/16 études à des fréquences variant de 0,2 à 35 %. Les autres complications mineures transitoires fréquemment décrites dans les études étaient des **symptômes de sciatique ou d'engourdissement ou faiblesse des membres inférieurs** (7/16 études - fréquences de 1 à 14 %), des **troubles des voies urinaires** (5/16 études - fréquences inférieures à 5 %) et des **troubles neurologiques** (4/16 études - fréquences de 0,9 à 15 %).

Les complications mineures plus rarement décrites étaient de types **troubles gastrointestinaux** (3/16 études), **fièvre** (3/16 études), **douleur et distension de l'anus** (2/15 études), **douleur sciatique** (2/15 études), **infection génitale** (1/16 études), **troubles cardiovasculaires** (1/16 études), **infection respiratoire** (1/16 études) et douleurs à l'aine (1/16 études). Ces troubles étaient également décrits comme transitoires et se résorbant spontanément ou avec un traitement simple.

Complications postopératoires immédiates majeures

Dix études comparatives ou non ont recensé les complications postopératoires immédiates majeures. **Ces complications définies comme majeures étaient rares**, avec 15/18 études qui n'en rapportaient aucune. Les complications majeures décrites dans les trois études restantes étaient **des brûlures cutanées au 1^{er} ou 2^{ème} degré** (29, 32, 40). Deux de ces études rapportaient également de **fortes fièvres** (32, 40). Il est à noter que ces deux types de complications étaient considérées comme étant des complications mineures par d'autres auteurs, en raison de leur caractère transitoire et ne nécessitant pas d'hospitalisation. L'étude non comparative de Liu *et al.*, publiée en 2018 (40), a décrit également d'autres types de complications majeures. Certaines d'entre elles étaient retrouvées dans d'autres études en tant que complications mineures (douleurs aux jambes, rétention urinaire, saignements vaginaux ; cystite aiguë, infection intra-utérine), mais cette étude a également décrit des complications non retrouvées dans les autres études qui étaient plutôt des complications de la pathologie fibromes que du traitement lui-même. Il s'agissait d'une hydronéphrose découverte après retrait d'un large fibrome cervical et une thrombocytopénie.

Complications postopératoires à moyen ou long terme mineures

Au total, seize études, comparatives ou non, ont été analysées. Seules six de ces seize études ont rapporté des complications postopératoires à moyen ou long terme mineures. La plus fréquemment décrite (4/6 études) était **l'expulsion vaginale de fibromes nécrotiques lors des règles dans les 3 à 8 mois suivant** l'intervention (fréquence variant de 22 à 58 % selon les études). Deux études ont rapporté d'autres complications mineures : des douleurs dorsales et pelviennes modérées subsistant les trois premiers mois (une étude, deux patientes) et une irritation transitoire du nerf sciatique (une étude, deux patientes).

Complications postopératoires à moyen ou long terme majeures

Au total, seize études, comparatives ou non, ont été analysées. Seules trois études sur seize ont rapporté des **complications postopératoires majeures relativement rares**. L'étude comparative de Chen *et al.*, publiée en 2018 (29), a décrit **trois cancers** survenus à 6 et à 12 mois en postopératoire mais qui, d'après les auteurs, ne seraient pas des conséquences d'une dissémination de cellules cancéreuses lors du traitement des fibromes par USgHIFU. Deux études non comparatives ont décrit des complications qui n'avaient pas été identifiées *via* les études comparatives. Une large étude rétrospective incluant 17 402 patientes (40) a décrit **trois perforations des intestins** survenues 3 à 12 jours après l'opération et traitées par chirurgie, **deux thromboses veineuses profondes** traitées par médicaments et **quatre atteintes rénales** traitées par médicaments ou ayant nécessité la dialyse d'une patiente. Une autre complication majeure postopératoire non retrouvée par ailleurs était décrite dans l'étude non comparative de Xie *et al.* publiée en 2015 (47). Il s'agissait de **douleurs aux jambes liées à une irritation du nerf sacré et ayant duré jusqu'à 2 mois** chez une patiente.

3.2.4.5. Synthèse des données de sécurité

La sécurité de l'USgHIFU comparativement à la myomectomie a été évaluée au travers des complications postopératoires immédiates et à plus long terme.

Les complications postopératoires immédiates ont été évaluées dans huit études comparatives dont un essai contrôlé randomisé. Ce dernier a été jugé à risque incertain de biais et les sept autres études ont été jugées à risque élevé de biais. Toutes ces études ont de plus été jugées comme présentant des réserves sérieuses quant à leur applicabilité (contexte asiatique non extrapolable au contexte français notamment). Par ailleurs, les données de ces huit études étaient hétérogènes entre elles en termes de populations, de comparateurs et d'indicateurs mesurés (différentes définitions des complications). Pour ces deux raisons, leurs résultats n'ont pas été combinés dans une méta-analyse. Quatre des huit études rapportaient un risque de survenue de complications postopératoires immédiates significativement plus faible dans le groupe traité par USgHIFU que dans celui traité par myomectomie, et les quatre autres rapportaient des résultats allant dans le même sens, sans que les différences n'apparaissent significatives (risques relatifs inférieurs à 1). **La différence de nature des complications postopératoires immédiates rapportées dans ces études comparatives est en faveur des bénéfices revendiqués pour l'USgHIFU en sa qualité de procédure non invasive (limitation du risque d'hémorragie, de complications de l'anesthésie ou encore d'infection de la zone traitée), comparativement à la myomectomie.** Prises dans leur ensemble, ces études présentent des résultats homogènes mais des limites méthodologiques sérieuses (il n'est notamment pas clair que le recueil des complications ait été réalisé de manière exhaustive) et l'absence de données françaises concernant les données de sécurité ajoute une incertitude importante quant à l'applicabilité de ces résultats à la population cible de la présente évaluation. Au regard de ces éléments, **les faits publiés suggèrent, avec un faible niveau d'évidence, que l'USgHIFU engendrerait moins d'effets secondaires que la myomectomie vis-à-vis des complications postopératoires immédiates mais les données restent insuffisantes à ce stade pour pouvoir conclure avec certitude** (Tableau 8).

Les complications postopératoires à moyen ou long terme ont été étudiées dans sept des huit études évoquées ci-dessus. **Les données comparatives, de faible niveau d'évidence, rapportaient peu de complications postopératoires à moyen ou long terme avec les deux types de traitement**

(absence d'événement recensé dans 3/7 études). **Aucune éventuelle différence de nocivité à moyen ou long terme n'a pu être dégagée des résultats analysés** (résultats hétérogènes dans les quatre autres études) (Tableau 8).

Au-delà de l'analyse comparative, le recensement des complications associées à l'USgHIFU à partir des données des études comparatives et non comparatives indique que les événements pouvant survenir en postopératoire immédiat ou sur le plus long terme sont majoritairement transitoires et se résorbent spontanément ou avec des traitements simples non invasifs. Par ailleurs, peu d'événements graves liés au traitement lui-même étaient décrits dans les études disponibles. Toutefois, les événements les plus graves et les plus rares ont été décrits dans la plus large étude rétrospective recensée incluant 17 402 patientes (40) (3/17 402 perforations des intestins ayant nécessité une chirurgie, 1/17 402 thrombose veineuse profonde traitée par médicament et 3/17 402 atteintes rénales traitées par médicament ou dialyse). Ces événements graves ne sont pas à négliger dans un contexte où les données disponibles sont de faible qualité méthodologique (recensement potentiellement incomplet des complications, puissance limitée pour détecter des événements rares et contexte éloigné du contexte français notamment). **Le recensement des complications décrites dans les études non comparatives rapporte une faible fréquence de survenue des complications après USgHIFU. Néanmoins, l'identification de rares événements graves pouvant survenir à moyen / long terme pose question quant au caractère mini-invasif de l'intervention et nécessite d'être approfondi dans des études de haut niveau de preuve.**

Dans leur ensemble, les données de sécurité sont de faible niveau d'évidence. Bien que ces données aient rapporté une moindre fréquence de survenue des complications associées à l'USgHIFU comparativement à la myomectomie et une moindre gravité des complications post-opératoires immédiates, elles sont de faible validité (limites méthodologiques et réserves sérieuses sur leur applicabilité) et restent insuffisantes pour conclure à ce jour à une moindre nocivité de l'USgHIFU comparativement à la myomectomie. Notamment, l'identification de complications post-opératoires graves pouvant survenir à moyen / long terme sur des zones non ciblées par l'HIFU soulève une question de sécurité qui nécessite d'être approfondie.

Tableau 8 : Résumé des preuves : sécurité de l'USgHIFU comparativement à la myomectomie pour le corpus d'études disponibles

Critères d'évaluation	Critères principaux de sécurité	
	Complications postopératoires immédiates	Complications postopératoires sur le moyen / long terme
Nombre d'études	8	7
Risque de biais global	✘	✘
Hétérogénéité des résultats	✔	✘
Applicabilité	✘	✘
Résumé des résultats	↘	↑↓
Niveau d'évidence des résultats	✘	✘

Symboles utilisés : ✔ risque de biais faible ou réserve d'applicabilité faible ou absence d'hétérogénéité des résultats ou niveau d'évidence des résultats élevé / ✘ risque de biais élevé ou réserve d'applicabilité élevée ou hétérogénéité des résultats ou niveau d'évidence des résultats faible / ↘ indice d'un avantage inférieur de l'ablation USgHIFU par rapport à la myomectomie / ↑↓ pas d'indice, d'un avantage inférieur ou supérieur de l'ablation USgHIFU par rapport à la myomectomie, résultats hétérogènes.

3.2.5. Opinions externes recueillies

3.2.5.1. Avis des experts professionnels

En résumé : **les avis des experts consultés étaient divergents** vis-à-vis de l'appréciation de la balance bénéfique/risque de l'USgHIFU comparativement à la myomectomie.

Cette partie présente la synthèse de l'avis des experts consultés. La retranscription intégrale de ces avis est disponible en annexe 14.

Les experts consultés n'avaient pas connaissance d'essais ou d'études pertinents comparant l'USgHIFU à la myomectomie qui n'aient pas été identifiés. **Ils conviennent que les dix études disponibles sont de faible qualité méthodologique, associées à des risques élevés de biais et à des réserves importantes vis-à-vis de leur applicabilité à répondre à la question de la balance bénéfique/risque de l'USgHIFU comparativement à la myomectomie dans le contexte de soins français.**

Concernant l'évaluation de l'efficacité de l'USgHIFU comparativement à la myomectomie, la majorité des experts consultés était d'accord pour dire que « **l'ensemble des faits publiés dans les études portant sur le critère principal substitutif d'efficacité (amélioration des symptômes associés aux fibromes) sont de faible niveau d'évidence et ne permettent pas de statuer sur une différence d'efficacité ou non entre l'USgHIFU et la myomectomie vis-à-vis de ce critère** ». Allant dans ce sens, plusieurs experts ont insisté sur la faible qualité méthodologique des études et sur la nécessité de disposer d'essais contrôlés randomisés bien menés, portant sur des populations occidentales, évaluant les symptômes associés aux fibromes individuellement et considérant un suivi suffisamment long pour évaluer la durabilité de l'efficacité du traitement. Plus précisément, les limites des données de la littérature suivantes ont été soulignées :

- deux experts (gynécologue et radiologue) ont insisté sur le fait que les études disponibles ne portent que sur des populations chinoises et que leurs résultats ne sont pas transposables aux populations occidentales et françaises ;
- trois experts (gynécologue et radiologues) ont souligné qu'il est regrettable qu'aucune étude ne porte sur les critères principaux définis pour l'évaluation (réduction des saignements et réduction des douleurs/gênes associés aux fibromes). Deux d'entre eux ont insisté sur le fait qu'il y a un manque sérieux de données comparatives sur les symptômes associés aux fibromes pris individuellement (notamment saignements et douleurs), auxquelles ne peuvent se substituer des données issues de l'utilisation de scores composites de symptômes ;
- un expert (radiologue) a souligné le problème de l'hétérogénéité des techniques de myomectomie auxquelles est comparé l'USgHIFU dans les études et la difficulté de comparer les résultats selon chaque voie d'abord ;
- au-delà des résultats relatifs aux critères principaux d'efficacité, deux experts (radiologues) ont souligné que les résultats portant sur le critère secondaire d'efficacité relatif aux réinterventions suggèrent une efficacité de l'USgHIFU transitoire nécessitant de confirmer cette hypothèse dans des études de meilleure qualité.

Position d'incertitude : un expert a jugé incertaine l'affirmation évoquée ci-dessus (phrase en gras). Il confirme que les données sont en effet trop peu nombreuses et de trop faible niveau de preuve pour permettre de statuer que l'USgHIFU, appliqué à l'aide d'unités thérapeutiques JC ou JC 200, est meilleur ou équivalent au *gold standard* que constitue la myomectomie. Il estime toutefois que ces données suggèrent fortement une efficacité de l'USgHIFU, dont la significativité clinique est probablement similaire à celle de la myomectomie (toutes techniques confondues).

Concernant l'évaluation de la sécurité relative aux complications postopératoires immédiates, la majorité des experts était d'accord pour dire que, d'après l'ensemble des faits publiés dans les études comparatives « **la différence de nature des complications postopératoires immédiates rapportées dans les études comparatives est en faveur des bénéfiques revendiqués pour l'USgHIFU en sa qualité de procédure non invasive (limitation du risque d'hémorragie, de complications de l'anesthésie ou encore d'infection de la zone traitée), comparativement à la myomectomie** ». La majorité était également d'accord pour dire que ces faits (relatifs aux complications postopératoires immédiates) « **suggèrent, avec un faible niveau d'évidence, que l'USgHIFU présenterait des effets secondaires moins sévères que la myomectomie, et ceci, tant pour les complications mineures que majeures** ». Une incertitude et un désaccord ont toutefois été exprimés par deux experts gynécologues.

Position d'incertitude : un expert gynécologue a exprimé une incertitude vis-à-vis de la première affirmation, du fait des limites méthodologiques des études sur lesquelles cette affirmation repose.

Position de désaccord : un expert gynécologue a exprimé un désaccord fort vis-à-vis de ces deux phrases de synthèse. Il estime que, compte tenu des biais importants des études disponibles et de l'absence d'essai contrôlé randomisé de bonne qualité, il ne peut être conclu que l'USgHIFU présenterait des effets secondaires moins sévères que la myomectomie. Il précise qu'il peut seulement être dit qu'il n'y a pas suffisamment de preuves pour conclure à une moindre nocivité de l'USgHIFU.

Concernant l'évaluation de la sécurité relative aux complications postopératoires à moyen / long termes à partir de l'ensemble des faits publiés dans les études comparatives, la majorité des experts était d'accord pour dire qu'« **avec un faible niveau d'évidence, ces données indiquent que les complications postopératoires à moyen ou long terme seraient globalement rares avec l'USgHIFU et la myomectomie (absence d'événement recensé dans trois sur sept études). Aucune éventuelle différence entre les deux techniques n'a pu être dégagée des résultats analysés (résultats hétérogènes dans les quatre autres études)** ». Une incertitude et un désaccord ont toutefois été exprimés par un expert radiologue et un expert gynécologue.

Position d'incertitude : un expert radiologue a exprimé une incertitude vis-à-vis de cette affirmation. Il est en accord avec le fait que les complications graves rapportées après le traitement par USgHIFU semblent plus rares qu'après myomectomie dans les études comparatives, mais il souligne que les complications graves identifiées dans les études non comparatives peuvent être plus dangereuses (telles que les perforations digestives ou une insuffisance rénale aiguë), voire fatales si diagnostiquées tard (complications survenant une fois la patiente rentrée à la maison et pouvant avoir des manifestations cliniques variées et insidieuses). Il précise en comparaison que la complication la plus menaçante après myomectomie est la perte sanguine durant l'intervention qui peut être traitée, le cas échéant, par la transfusion ou l'hystérectomie d'hémostase.

Position de désaccord : un expert gynécologue a exprimé un désaccord fort vis-à-vis de cette phrase de synthèse. Comme précédemment, il insiste sur le fait qu'il peut être seulement dit qu'il n'y a pas suffisamment de preuves pour conclure à des effets secondaires moins graves pour l'USgHIFU.

Concernant le recensement des complications de l'USgHIFU rapportées dans les études comparatives et non comparatives, les avis des experts étaient hétérogènes sur le fait de dire que « **ce recensement apporte des informations complémentaires en faveur d'une moindre sévérité et d'une faible fréquence des complications pour l'USgHIFU** ». En effet, une incertitude et deux désaccords ont été exprimés par des experts radiologue et gynécologues.

Position d'incertitude : un expert gynécologue a exprimé une incertitude vis-à-vis de cette affirmation en indiquant que l'absence de publication des événements indésirables dans des séries

majoritairement chinoises, dont la qualité de recueil des données est incertaine, n'est pas rassurante. Cet expert a notamment souligné la question que pose l'observation de symptômes neurologiques de type sciatique après USgHIFU, probablement liés à un dépôt d'énergie dans une zone non souhaitée. Pour cet expert, cette observation soulève deux points : i) le manque de publications sur les unités JC ou JC200 modélisant la diffusion des ultrasons dans le pelvis, et ii) l'importance de la réalisation du traitement sans anesthésie générale de manière à permettre à la patiente de signaler tout désagrément et ainsi, limiter au maximum ces effets. Selon lui, l'utilisation des unités JC ou JC200 sous anesthésie générale pourrait entraîner de graves conséquences du fait que la patiente ne peut alors pas signaler ces symptômes lorsqu'ils débutent.

Positions de désaccords : un expert gynécologue a exprimé un désaccord fort vis-à-vis de cette affirmation, du fait de l'incertitude sur l'exhaustivité des complications décrites dans la littérature. Un second expert (radiologue) a également exprimé un désaccord en raison des complications graves et potentiellement fatales recensées à moyen terme suite à l'USgHIFU, notamment l'atteinte d'organes non ciblés par les HIFU. Ces complications ne sont pas en accord avec les qualités attendues d'une procédure mini-invasive et interrogent sur les conditions de réalisation de l'USgHIFU en toute sécurité.

NB : Cette affirmation (*cf.* phrase en gras ci-dessus), jugée trop incertaine suite à l'interrogation des experts, a été retirée des conclusions du rapport.

Tenant compte de l'ensemble des faits réunis, **les experts professionnels avaient des avis divergents vis-à-vis du jugement de la balance bénéfique/risque de l'USgHIFU comparativement à la myomectomie** :

- six experts jugent cette balance bénéfique/risque favorable (radiologue, gynécologues, médecin généraliste, anesthésiste et manipulateur en électroradiologie) sur la base de données limitées orientant vers une efficacité équivalente mais des complications moindres comparativement à la myomectomie ;
- trois experts (gynécologue, radiologue, médecin généraliste) la jugent non évaluable au vu des données disponibles à ce jour et recommandent la réalisation d'études de types essais contrôlés randomisés pour répondre aux hypothèses ayant émergé des données actuelles ;
- un expert (radiologue) la juge défavorable au regard des données disponibles et des incertitudes sur l'efficacité et la sécurité qui doivent être levées *via* la réalisation d'études contrôlées randomisées de bonne qualité.

3.2.5.2. Préférences des patientes

Cette partie présente la synthèse de l'avis des patientes consultées. La retranscription intégrale de ces avis est disponible en annexe 15.

Les patientes consultées n'avaient pas connaissance d'essais ou d'études pertinents qui n'aient pas été identifiés.

Les patientes conviennent que les études disponibles sont de faible qualité méthodologique, associées à des risques élevés de biais et à des réserves importantes vis-à-vis de leur applicabilité à répondre à la question posée. Elles soulignent la non-représentativité de la population française et des spécificités des fibromes, variables selon l'origine ethnique des femmes.

Les patientes interrogées considèrent la balance bénéfique/risque de l'USgHIFU favorable comparativement à la myomectomie. Elles soulignent que, même si les études mentionnées dans le rapport ne démontrent pas de différence notable en termes d'efficacité par rapport aux autres solutions, les bénéfices qu'apporteraient aux patientes la faible sévérité et fréquence des effets indésirables (à

condition que l'acte soit réalisé par un praticien formé et qualifié) doivent en faire une alternative proposée à toutes les patientes éligibles et prise en charge par l'Assurance maladie.

3.3. Balance bénéfique/risque de l'USgHIFU comparativement à l'embolisation des artères utérines (Question 1b)

3.3.1. Caractéristiques des études

Aucune étude comparant l'USgHIFU à l'embolisation des artères utérines n'a été identifiée dans la revue systématique réalisée.

3.3.2. Opinions externes recueillies

3.3.2.1. Avis des experts professionnels

Les experts consultés n'avaient pas connaissance d'essais ou d'études pertinents qui n'aient pas été identifiés et n'ont pas émis de commentaire sur cette partie. La retranscription intégrale de l'avis des experts consultés est disponible en annexe 14.

3.3.2.2. Préférences des patientes

Les patientes consultées n'avaient pas connaissance d'essais ou d'études pertinents qui n'aient pas été identifiés et n'ont pas émis de commentaire sur cette partie. La retranscription intégrale de l'avis des patientes consultées est disponible en annexe 15.

3.4. Balance bénéfique/risque du MRgHIFU comparativement à la myomectomie (Question 2a)

3.4.1. Caractéristiques de l'étude identifiée

Une seule étude observationnelle comparant le traitement par MRgHIFU à la myomectomie a été identifiée suite à la recherche bibliographique réalisée.

Il s'agit d'une cohorte israélienne rétrospective (49) montée à partir des dossiers médicaux de patientes traitées par myomectomie dans un centre chirurgical, ou par MRgHIFU dans un autre centre disposant de la technologie MRgHIFU. Les critères d'inclusion et d'exclusion des patientes n'étaient pas précisés, à l'exception du fait que les patientes dont les dossiers médicaux étaient incomplets n'étaient pas incluses dans l'étude. La population d'étude était constituée de 132 patientes et les fibromes traités étaient de types FIGO 1 à 6, uniques ou multiples. L'unité thérapeutique utilisée pour la procédure de traitement par MRgHIFU était l'ExAblate® 2100. La procédure de traitement par MRgHIFU était comparée à la myomectomie réalisée par laparoscopie ou robot-assistée. Cette étude n'étudiait pas spécifiquement les deux critères principaux d'efficacité définis pour l'évaluation (amélioration des saignements d'une part, et amélioration des douleurs/gênes d'autre part), mais s'intéressait à l'amélioration globale des symptômes, évaluée par un score composite, critère qui a été retenu comme substitut du critère principal d'efficacité. Les réinterventions, critère secondaire d'efficacité défini pour l'évaluation, étaient également évaluées dans cette étude. En revanche, les complications n'étaient pas traitées.

3.4.2. Validité de l'étude

Les réserves sur la validité de l'étude vis-à-vis de l'évaluation de l'amélioration des symptômes et des réinterventions ont été jugées sérieuses. En effet, le risque global de biais méthodologiques (évalué en s'appuyant sur la grille Cochrane ROBINS-I) a été jugé sérieux, en raison notamment de risques importants de biais de sélection (sélection *a posteriori* sur dossiers médicaux) et de confusion (absence d'analyse des facteurs de confusion éventuels face à des populations différentes entre les deux groupes). De plus, les réserves sur l'applicabilité des résultats ont été jugées sérieuses du fait que l'étude ait été réalisée dans un contexte éloigné du contexte français et de l'absence d'information sur les critères d'inclusion et d'exclusion des patientes.

3.4.3. Résultats de l'étude identifiée

3.4.3.1. Critère principal d'évaluation de l'efficacité

Amélioration des symptômes associés aux fibromes

Cette étude israélienne a évalué l'amélioration des symptômes chez 68 patientes traitées par MRgHIFU et 64 patientes traitées par myomectomie, en utilisant le score de sévérité des symptômes de l'échelle UFS-QoL¹¹. Ce score a été recueilli auprès des patientes lors d'interviews téléphoniques réalisées à des délais médians de suivi postopératoire de 36,5 mois dans le groupe MRgHIFU et de 31 mois dans le groupe myomectomie.

Les résultats de l'étude rapportaient que **les scores médians de sévérité des symptômes mesurés lors des interviews étaient similaires dans les deux groupes de traitements** (score¹²_{MRgHIFU} = 16 [12,5 ; 19,2] et score_{Myomectomie} = 16 [12,2 ; 21], p = 0,62). Le recueil des scores à des temps de suivi très variables selon les patientes et entre les deux groupes et l'ensemble des limites méthodologiques de l'étude ne permettent toutefois pas d'accorder de confiance à ces résultats et de tirer de conclusion vis-à-vis de l'efficacité comparative des traitements.

3.4.3.2. Critères secondaires d'évaluation de l'efficacité

Réinterventions

Le nombre de réinterventions, quel que soit le traitement secondaire, a été recueilli suite aux interviews téléphoniques réalisées auprès des patientes dans un délai médian de 36,5 mois postopératoires dans le groupe MRgHIFU et de 31 mois dans le groupe myomectomie.

Avec neuf réinterventions déclarées dans le groupe MRgHIFU (13,2 %) et cinq dans le groupe myomectomie (7,8 %), **le risque de réinterventions entre les deux traitements n'apparaissait pas différent** (RR = 1,69 [0,60 ; 4,79]). Les délais de suivi postopératoire au moment du recueil des complications, très variables selon les patientes, ajoutés à l'ensemble des limites méthodologiques de l'étude, ne permettent toutefois pas d'accorder de confiance à ces résultats.

Au total, cette étude est de faible niveau d'évidence. Aucune conclusion générale sur l'efficacité du MRgHIFU comparativement à la myomectomie ne peut être tirée de ses seuls résultats.

¹¹ Pour rappel, il s'agit d'un score composite de symptômes qui combine les saignements, la fatigue, les sensations de pression/tension pelviennes et les troubles urinaires.

¹² Score médian [premier quartile - troisième quartile].

3.4.4. Opinions externes recueillies

3.4.4.1. Avis des experts professionnels

Les experts consultés n'avaient pas connaissance d'essais ou d'études pertinents comparant le MRgHIFU à la myomectomie qui n'aient pas été identifiés. Ils conviennent que l'unique étude disponible est de faible qualité méthodologique, associée à des risques élevés de biais et à des réserves importantes vis-à-vis de son applicabilité à répondre à la question posée. Ils n'ont pas émis de commentaires vis-à-vis de l'interprétation des résultats de cette étude. La retranscription intégrale de l'avis des experts consultés est disponible en annexe 14.

3.4.4.2. Préférences des patientes

Les patientes consultées n'avaient pas connaissance d'essais ou d'études pertinents comparant le MRgHIFU à la myomectomie qui n'aient pas été identifiés. Elles n'ont pas émis de commentaire sur cette partie. La retranscription intégrale de l'avis des patientes consultées est disponible en annexe 15.

3.5. Balance bénéfique/risque du MRgHIFU comparativement à l'embolisation des artères utérines (Question 2b)

3.5.1. Caractéristiques des études identifiées

À l'issue de la revue systématique de la littérature, **cinq publications comparant le traitement par MRgHIFU à celui par embolisation des artères utérines (EAU) ont été identifiées**. Ces cinq publications sont associées à trois études (deux des trois études ont donné lieu chacune à deux publications). Les caractéristiques de ces publications sont synthétisées dans le Tableau 9.

Ces cinq publications correspondent à :

- une étude nord-américaine combinant une population de patientes incluses dans un essai contrôlé randomisé et une population de patientes ayant refusé de participer à l'essai mais ayant accepté d'être suivies dans le cadre d'une cohorte prospective après avoir pu choisir leur traitement (50) ;
- une analyse rétrospective d'un échantillon de la population des patientes incluses dans l'essai contrôlé randomisé américain évoqué ci-dessus (51) ;
- une analyse de suivi à deux ans (52) d'une cohorte allemande constituée à partir de dossiers médicaux de patientes traitées dans un centre hospitalier ;
- une analyse de suivi à cinq ans (53) de cette même cohorte allemande ;
- une cohorte rétrospective néerlandaise constituée à partir des dossiers médicaux de patientes traitées dans deux centres hospitaliers des Pays-Bas (un centre réalisant le traitement MRgHIFU et un réalisant le traitement par EAU) (54).

Les trois études ayant donné lieu à ces cinq publications **ont inclus un total de 282 femmes âgées de 18 ans et plus et pré-ménopausées**. L'étude nord-américaine (50, 51) n'a inclus que des patientes de 25 ans et plus qui n'avaient jamais eu de précédente intervention pour fibromes.

Concernant les types de fibromes traités, aucune des trois études analysées n'a inclus spécifiquement des patientes avec les caractéristiques de fibromes telles que définies dans les critères PICOTS de la présente évaluation. L'étude nord-américaine a inclus des fibromes de types FIGO 1 à 6 avec une restriction à un maximum de six fibromes de plus de 3 cm de diamètre. L'étude allemande a inclus des

fibromes de types FIGO 1 à 7, de taille maximale de 10 cm et un maximum de cinq fibromes à traiter. L'étude néerlandaise était restreinte aux fibromes de types FIGO 1 à 3, de diamètre maximum de 12 cm avec une restriction à un maximum de cinq fibromes à traiter (Tableau 9).

L'unité thérapeutique de MRgHIFU utilisée était la ExAblate® 2000 dans les études nord-américaine et allemande, tandis qu'il s'agissait de la Sonavelle® dans l'étude néerlandaise. La principale différence entre ces deux types d'unités est le processus d'ablation : les unités ExAblate® agissent *via* des sonifications point par point, tandis que le système Sonalleve® agit *via* des sonifications volumétriques (voir plus loin § 3.7 sur les conditions de réalisation de l'acte).

Concernant les effets étudiés, **une étude renseignait le critère principal d'efficacité défini pour l'évaluation relatif à l'amélioration des douleurs/gênes associées aux fibromes. Aucune étude ne portait sur le critère principal d'évaluation relatif à l'amélioration des saignements associés aux fibromes**, mais trois études ont évalué l'amélioration globale des symptômes associés aux fibromes. Ce critère global a été retenu comme critère principal substitutif d'évaluation de l'efficacité en l'absence de données spécifiques aux saignements. Par ailleurs, les trois études renseignaient au moins un des critères d'efficacité secondaires définis pour l'évaluation : la qualité de vie (trois études), les réinterventions (trois études), la fonction sexuelle (une étude), la santé reproductive (une étude) et la réduction du volume des fibromes (une étude). Enfin, **aucune des trois études n'a étudié les complications**. Les délais de suivi des patientes étaient de 24 mois ou plus pour tous les critères étudiés, à l'exception de l'étude néerlandaise qui n'a analysé les critères d'amélioration des symptômes et de la qualité de vie qu'à trois mois en postopératoire.

Tableau 9 : Caractéristiques des études comparatives retenues pour évaluer l'efficacité et la sécurité du traitement par MRgHIFU par rapport à l'embolisation des artères utérines

PUBLICATIONS			POPULATION				FIBROMES TRAITÉS				CRITÈRES ÉTUDIÉS						
1er auteur, année, réf.	Schéma d'étude	Pays	N =	Désir de grossesse	de Suivi (mois)	N =	Types FIGO	Tailles	Unité thérapeutique	Symptômes*	Douleurs*	Complications*	Qualité de vie	Santé sexuelle	Réinterventions	Grossesses	Réduction du volume
Laughlin-Tommaso, 2019 (50)	ECR + CP	États-Unis	83	nr	36	max 6 ≥ 3cm	1 à 6	nr	Exablate 2000	x	x		x	x	x		
Laughlin-Tommaso, 2022 (51)	CR	États-Unis	22	nr	36	max 6 ≥ 3cm	1 à 6	nr	Exablate 2000								x
Froeling, 2013a (52)	CP	Allemagne	80	NON	24	≤ 5	1 à 7	< 10 cm	Exablate 2000	x			x		x	x	
Froeling, 2013b (53)	CP	Allemagne	80	NON	5 ans	≤ 5	1 à 7	< 10 cm	Exablate 2000	x			x		x	x	
Ikink, 2014 (54)	CR	Pays-Bas	119	nr	32 [¥]	≤ 5	1 à 3	≤ 12 cm	Sonalleve	x			x		x		

Abréviations : ECR = essai contrôlé randomisé / CP = cohorte prospective / CR = cohorte rétrospective / nr = non rapporté ; * Critères principaux de l'évaluation ; ¥ ce délai de suivi est relatif à l'étude des réinterventions mais les critères d'amélioration des symptômes et de qualité de vie n'ont été étudiés qu'avec un suivi de 3 mois).

3.5.2. Évaluation du risque de biais des études incluses

L'évaluation du risque de biais des quatre études observationnelles prospectives et rétrospectives incluses a été effectuée en s'appuyant sur la grille Cochrane ROBINS-I. Cette évaluation des biais est détaillée en annexe 16.

L'étude prospective nord-américaine de Laughlin-Tommaso *et al.* (50) a été jugée comme présentant globalement **un risque sérieux de biais**.

L'étude prospective allemande sur laquelle se basent les deux publications de Froeling *et al.* (52, 53) a été jugée à **risque sérieux de biais**.

L'étude rétrospective néerlandaise de Iking *et al.* (54) a été jugée comme présentant globalement **un risque sérieux de biais**.

L'étude rétrospective nord-américaine de Laughlin-Tommaso *et al.* (51) qui correspond à une analyse rétrospective d'une sous-population incluse dans un essai contrôlé randomisé et a été jugée comme présentant **un risque sérieux de biais**.

3.5.3. Résultats des études

3.5.3.1. Critères principaux d'évaluation de l'efficacité

Amélioration des douleurs/gênes associées aux fibromes

Seule l'étude prospective de Laughlin-Tommaso *et al.* (50) a évalué ce critère.

Validité de l'étude

Les réserves sur la validité de cette étude vis-à-vis de l'évaluation de l'amélioration des douleurs associées aux fibromes ont été jugées sérieuses. En effet, cette étude prospective fournissait des résultats bruts pour lesquels **le risque de biais méthodologiques a été jugé sérieux**. Ce risque était confirmé par les résultats des analyses ajustées qui n'étaient pas détaillés dans l'article mais qui venaient modifier les conclusions apportées par les résultats bruts. Par ailleurs, **les réserves sur l'applicabilité de ces résultats ont été jugées sérieuses**, notamment du fait que l'étude ait été réalisée dans un contexte éloigné du contexte français.

Résultats de l'étude

Cette analyse prospective, basée sur une population mixte de patientes incluses dans un essai contrôlé randomisé et de patientes incluses dans une cohorte observationnelle parallèle, incluait 43 patientes traitées par MRgHIFU et 40 patientes traitées par EAU. La sévérité de la douleur y a été évaluée en préopératoire (T0) et à 6, 12 et 24 mois en postopératoire en utilisant deux types de mesures :

- le score de douleur du McGill Pain Questionnaire. Il s'agit d'un score composite non spécifique à la pathologie des fibromes évaluant la douleur ressentie par la patiente en tenant compte de trois dimensions : l'intensité sensorielle de la douleur, la description de la douleur et l'impact émotionnel de la douleur. Ce score subjectif varie de 0 à 78 et est d'autant plus élevé que la douleur est sévère ;
- le score de douleur de l'échelle visuelle analogique (EVA) qui varie de 0 « pas de douleur » à 100 « douleur maximale imaginable ».

Les résultats de l'étude rapportaient que les scores médians de douleur des deux métriques utilisées étaient améliorés à tous les temps de suivi en comparaison à T0 dans les deux groupes. La comparaison entre les deux traitements rapportait que les médianes des deux scores étaient significativement plus faibles (reflétant une moindre douleur) à 6 et 12 mois chez les patientes ayant été traitées par

EAU comparativement à celles traitées par MRgHIFU ($p_{6\text{mois}} = 0,01$ et $p_{12\text{mois}} = 0,01$). Les auteurs indiquaient toutefois que ces différences disparaissaient après ajustement des analyses sur les scores de douleur à T0 (données chiffrées non rapportées par les auteurs) **suggérant une absence de différence d'efficacité des traitements vis-à-vis de l'amélioration des scores de douleur**. A 24 mois de suivi, les scores médians ne différaient pas entre les deux groupes (Tableau 10).

Amélioration des symptômes liés aux fibromes

Trois études ont étudié l'amélioration globale des symptômes associés aux fibromes à partir du score composite de sévérité des symptômes de l'échelle UFS-QoL. Les résultats de ces trois études (deux prospectives et une rétrospective) sont synthétisés dans le Tableau 10.

Validité des études

Pour l'évaluation de l'amélioration des symptômes, les réserves sur la validité des études ont été jugées sérieuses. En effet, les risques de biais méthodologiques associés aux résultats de ces études ont été jugés sérieux (cf. § 3.5.2). De plus, les réserves sur l'applicabilité des résultats ont été jugées sérieuses en raison :

- d'un contexte éloigné du contexte français pour l'étude nord-américaine (50) ;
- d'une restriction des analyses aux patientes qui n'avaient pas eu de réinterventions au moment des suivis pour les deux publications de l'étude allemande (52, 53) ;
- des types restreints de fibromes traités qui ne correspondent que partiellement aux types de fibromes ciblés par la présente évaluation pour l'étude néerlandaise (54).

Résultats des études

- L'étude prospective nord-américaine de Laughlin-Tommaso *et al.* (50) a recueilli le score de sévérité des symptômes à T0 et à 6, 12 et 24 mois en postopératoire chez les 43 patientes traitées par MRgHIFU et les 40 patientes traitées par EAU. Les scores de symptômes s'amélioraient à tous les temps de suivi par rapport à T0 dans les deux groupes de traitements. En revanche, **les scores moyens de sévérité des symptômes étaient significativement plus faibles (traduisant une moindre sévérité des symptômes) chez les femmes traitées par EAU que chez celles traitées par MRgHIFU, et ceci, à tous les temps de suivi** ($DM_{6\text{mois}} = 18,1 [10,8 ; 25,3]$; $DM_{12\text{mois}} = 20,3 [9,7 ; 30,9]$ et $DM_{24\text{mois}} = 17,9 [5,5 ; 30,3]$) (Tableau 10). Les auteurs précisait que ces différences persistaient après ajustement des analyses sur les scores à T0 (valeurs ajustées non rapportées dans la publication). Les experts interrogés ont jugé que ces différences de scores étaient cliniquement significatives au-delà de la significativité statistique.
- La première analyse de l'étude allemande (52) a évalué le score de sévérité des symptômes en post-opératoire sur le moyen terme avec un délai médian de mesure du score qui était de 13,3 mois et très variable selon les patientes (premier quartile (Q1) de la distribution = 2,5 mois et troisième quartile (Q3) de la distribution = 24 mois). Cette analyse a été restreinte aux patientes ayant répondu au questionnaire sur la période de suivi (50 patientes dans le groupe MRgHIFU et 30 dans le groupe EAU) et n'ayant pas eu de réinterventions au cours de cette même période (soit au final 35 patientes dans le groupe MRgHIFU et 26 dans le groupe EAU). Les données de l'étude rapportaient que les scores médians mesurés lors du suivi à moyen terme s'amélioraient significativement par rapport à T0 dans les deux groupes. **La comparaison des deux groupes de traitement ne rapportait pas de différence entre les scores médians de sévérité des symptômes, que ce soit à T0 ou lors du suivi** (Tableau 10). Toutefois, au-delà des biais méthodologiques de l'étude, les délais très variables de mesure des scores

entre les patientes d'un même groupe et l'absence de précision sur d'éventuelles différences de délais de suivi entre les deux groupes rendent l'interprétation de ces résultats difficile.

La seconde analyse de l'étude allemande (53) a étudié le score de sévérité des symptômes en postopératoire sur le long terme. Ce score a été mesuré à un suivi médian de 60,7 mois [Q1 = 48,4 ; Q3 = 67,3] dans le groupe MRgHIFU et de 61,9 mois [Q1 = 46,6 ; Q3 = 81,3] dans le groupe EAU. L'analyse a été restreinte aux patientes ayant répondu au questionnaire sur la période de suivi (36 dans le groupe MRgHIFU et 41 dans le groupe EAU) et n'ayant pas eu de réinterventions sur cette même période (soit au final douze patientes dans le groupe MRgHIFU et 36 dans le groupe EAU). Les données de l'étude rapportaient que, dans cette population de patientes, les scores médians mesurés lors du suivi s'amélioraient significativement par rapport à T0 dans les deux groupes de traitement. **Par ailleurs, le score de sévérité des symptômes mesuré sur le long terme était significativement plus faible** (reflétant une moindre sévérité des symptômes) **chez les femmes traitées par EAU que chez celles traitées par MRgHIFU** (score médian¹³_{MRgHIFU} = 50 [39,8 ; 63,3], score médian_{EAU} = 6,3 [2,3 ; 25] ; p = 0,019). Ce score ne différait pas entre les deux groupes à T0 (Tableau 10). Toutefois, comme pour la première analyse, au-delà des biais méthodologiques de l'étude qui ont été jugés sérieux, les délais très variables de mesure des scores entre les patientes d'un même groupe et l'absence de précision sur d'éventuelles différences de délais de suivi entre les deux groupes rendent l'interprétation de ces résultats difficile.

- L'étude rétrospective néerlandaise (54) restreinte aux fibromes de types FIGO 1 à 3 a évalué, chez 51 patientes traitées par MRgHIFU et 68 traitées par EAU, le score de sévérité des symptômes à T0 et seulement à trois mois en postopératoire. La différence d'amélioration relative des scores à trois mois entre les deux groupes de traitement a été évaluée à travers une analyse multivariée ajustée sur plusieurs facteurs de confusion d'importance. Les résultats de cette analyse suggéraient que **le traitement par EAU conduisait, à trois mois en postopératoire, à une réduction significativement plus importante du score de sévérité des symptômes, comparativement au traitement par MRgHIFU** (DM¹⁴_{3mois/T0} = -13 [-19,1 ; -7,02]) (Tableau 10). Les experts interrogés qui se sont prononcés sur ce sujet ont jugé que ces différences de scores étaient cliniquement significatives au-delà de la significativité statistique.

¹³ Score médian [premier quartile - troisième quartile].

¹⁴ Différence de moyennes [Intervalle de confiance à 95 %].

Tableau 10 : Résumé des résultats : efficacité du MRgHIFU comparativement à l'embolisation des artères utérines – symptômes liés aux fibromes

PUBLICATIONS 1er auteur, année, réf.	POPULATION		ESTIMATION DE LA DIFFÉRENCE D'EFFICACITÉ					VALIDITÉ	
	Mesure utilisée	Délai de mesure	Groupe MRgHIFU		Groupe EAU		Différence d'efficacité Différence de moyennes [IC 95 %] ou p de comparaison de médianes	Risque de biais	Applicabilité
			N =	Valeur de la métrique	N =	Valeur de la métrique			
DOULEURS LIÉES AUX FIBROMES									
Laughlin-Tommaso, 2019 (50)	Score du McGill pain questionnaire ^a	T0	43	Score médian* : 10 [6-17]	40	Score médian* : 7 [2-12]			
		6 mois	33	3 [1-9]	34	1 [0-3]	p = 0,008		
		12 mois	26	4 [1-13]	29	1 [0-3]	p = 0,01	×	×
		24 mois	19	3 [0-15]	22	1 [0-4]	p = 0,18		
Laughlin-Tommaso, 2019 (50)	Score de l'échelle visuelle analogique ^b	T0	43	Score médian* : 38 [21-66]	40	Score médian* : 24,5 [4,5-55,4]			
		6 mois	33	15 [4-34]	34	3 [0-11]	p = 0,004		
		12 mois	26	16[2-34]	29	3 [0-12]	p = 0,008	×	×
		24 mois	19	5[2-32]	22	3,5 [0-9]	p = 0,21		
SYMPTÔMES LIÉS AUX FIBROMES									
Laughlin-Tommaso, 2019 (50)	Score de sévérité des symptômes UFS-QoL ^c	T0	43	Score moyen** : 53,9 ± 19,8	40	Score moyen* : 53,1 ± 19,8			
		6 mois	33	31,3 ± 18,7	34	13,2 ± 10,2	18,1 [10,8 ; 25,3]		
		12 mois	26	34,1 ± 24,7	29	13,8 ± 12,8	20,3 [9,7 ; 30,9]	×	×
		24 mois	19	31,2 ± 22,9	22	14,2 ± 16,5	17,9 [5,5 ; 30,3]		
Froeling, 2013a (52)	Score de sévérité des symptômes UFS-QoL ^c	T0	35	Score médian* : 43,8 [18,8-53,1]	26	Score médian*** : 46,9 [31,3-56,3]			
		Suivi médian de 13,3 mois	35	↓ 25 [15,6-34,4]	26	↓ 14,1 [7-30,5]	p = 0,061	×	×

PUBLICATIONS	POPULATION		ESTIMATION DE LA DIFFÉRENCE D'EFFICACITÉ					VALIDITÉ	
			Groupe MRgHIFU		Groupe EAU		Différence d'efficacité Différence de moyennes [IC 95 %] ou p de compa- raison de médianes	Risque de biais	Applica- bilité
			1er auteur, an- née, réf.	Mesure utilisée	Délai de me- sure	N =			
Froeling, 2013b (53)	Score de sévérité des symptômes UFS-QoL ^c	T0 Suivi médian de 60,7(HIFU) et 61,9(EAU) mois	12	Score médian*: 43,8 [18,8-53,1]	36	Score médian* : 46,9 [31,3-56,3]	p = 0,019	✘	✘
			12	↓ 50 [39,8-53,3]	36	↓ 6,3 [2,3-25]			
Ikink, 2014 (54)	Score de sévérité des symptômes UFS-QoL ^c	T0 3 mois	51	Score médian*: 53,1 [40,6-68,8]	68	Score médian*: 65,3 [56,3-74,2]	-13 [-19,1 ; -7,02] [‡]	✘	✘
			51	34,4 [21,9-46,9]	68	21,9[9,4-34,4]			

^a Score composite du McGill Pain Questionnaire combinant l'évaluation de l'intensité sensorielle de la douleur, la description de la douleur et l'impact émotionnel de la douleur. Score de 0 à 78 augmentant avec la sévérité de la douleur / ^b Score de l'échelle visuelle variant de 0 « pas de douleur » à 100 « douleur maximale imaginable » / ^c Score composite de l'échelle UFS-QoL combinant saignements, fatigue, pression/tension pelvienne, troubles urinaires. Score de 0 à 100 augmentant avec la sévérité des symptômes.

Indicateurs statistiques : *score médian [intervalle inter-quartiles] / **score moyen (moyenne ± écart-type) / [‡] différence moyenne entre les évolutions moyennes des scores à 3 mois par rapport à T0 et intervalle de confiance ajustée sur l'âge, l'intensité du signal du fibrome à l'IRM, le diamètre maximal des fibromes et le score de sévérité des symptômes à T0

Symboles utilisés : ↓, diminution significative du score par rapport à la période préopératoire / ✘, risque de biais élevé ou réserve d'applicabilité élevée.

3.5.3.2. Critères secondaires d'évaluation de l'efficacité

Les résultats des études sur les critères secondaires sont synthétisés en annexe 17.

Qualité de vie

Trois publications (une issue de l'étude américaine et deux issues de l'étude allemande) rapportaient des données sur ce critère.

Validité des études

Les réserves sur la validité des publications retenues vis-à-vis de l'évaluation de la qualité de vie ont été jugées sérieuses. En effet, ces études fournissaient des résultats bruts pour lesquels **le risque de biais méthodologiques a été jugé sérieux** (cf. § 3.6.2). De plus, **les réserves sur l'applicabilité des résultats de ces études ont été jugées sérieuses** en raison :

- d'un contexte éloigné du contexte français pour l'étude nord-américaine (50) ;
- d'une restriction des analyses aux patientes qui n'avaient pas eu de réintervention au moment des suivis pour les deux publications issues de l'étude allemande (52, 53).

Résultats des études

L'étude nord-américaine de Laughlin-Tommaso *et al.* (50) a recueilli le score de qualité de vie de l'échelle UFS-QoL à T0 et à 6, 12 et 24 mois en postopératoire chez les 43 patientes traitées par MRgHIFU et les 40 patientes traitées par EAU. Les scores moyens de qualité de vie se sont améliorés à tous les temps de suivi par rapport à T0 dans les deux groupes de traitements. La comparaison entre les deux groupes a rapporté que **les scores moyens de qualité de vie étaient significativement plus élevés (traduisant une meilleure qualité de vie) chez les femmes traitées par EAU que chez celles traitées par MRgHIFU, et ceci, à tous les temps de suivi** ($DM_{6\text{mois}}^{15} = -14,2 [-22,1 ; -6,3]$; $DM_{12\text{mois}} = -20,2 [-29,4 ; -11,0]$ et $DM_{24\text{mois}} = -20,6 [-33,3 ; -7,9]$) (annexe 17). Les auteurs précisait que ces différences persistaient après ajustement des analyses sur les scores à T0 (valeurs ajustées non rapportées dans la publication).

La première analyse de l'étude allemande (52) a évalué le score de qualité de vie de l'échelle UFS-QoL en postopératoire sur le moyen terme (délai médian de mesure du score de 13,3 mois [Q1 = 2,5 mois et Q3 = 24 mois]). Cette analyse a été restreinte aux patientes ayant répondu au questionnaire sur la période de suivi et n'ayant pas eu de réintervention au cours de cette même période (soit au final 34 patientes dans le groupe MRgHIFU et 28 patientes dans le groupe EAU). Les données de l'étude rapportaient que les scores médians mesurés lors du suivi augmentaient significativement par rapport à T0 dans les deux groupes, traduisant une meilleure qualité de vie. **Par ailleurs, le score médian de qualité de vie ne différait pas à T0 entre les deux groupes mais était significativement meilleur lors du suivi dans le groupe EAU comparativement au groupe MRgHIFU.** Toutefois, au-delà des biais méthodologiques de l'étude, les délais très variables de mesure des scores entre les patientes d'un même groupe et l'absence de précision sur d'éventuelles différences de délais de suivi entre les deux groupes rendent l'interprétation de ces résultats difficile.

La seconde analyse de l'étude allemande (53) a étudié le score de qualité de vie en postopératoire sur le long terme. Ce score a été mesuré à un suivi médian de 60,7 mois [Q1 = 48,4 ; Q3 = 67,3] dans le groupe MRgHIFU et de 61,9 mois [Q1 = 46,6 ; Q3 = 81,3] dans le groupe EAU. L'analyse a été restreinte aux patientes ayant répondu au questionnaire sur la période de suivi et n'ayant pas eu de réinterventions sur cette même période (onze patientes dans le groupe MRgHIFU et 35 dans le groupe

¹⁵ Différence de moyennes et [intervalle de confiance à 95 %].

EAU). Les données de l'étude rapportaient que, dans cette population de patientes, les scores médians mesurés lors du suivi s'amélioraient significativement par rapport à T0 dans les deux groupes. Le score de qualité de vie ne différait pas à T0 entre les deux groupes **mais le score mesuré sur le long terme était significativement meilleur chez les femmes traitées par EAU que chez celles traitées par MRgHIFU** (score médian_{MRgHIFU} = 87,9 [83,2 ; 97,4], score médian_{EAU} = 100 [91,8 ; 100] ; p = 0,049) (annexe 17). Toutefois, le déséquilibre d'effectifs entre les deux groupes de traitement et, comme pour la première analyse, les délais très variables de mesure des scores entre les patientes d'un même groupe et l'absence de précision sur d'éventuelles différences de délais de suivi entre les deux groupes rendent l'interprétation de ces résultats difficile.

Santé sexuelle

Seule l'étude nord-américaine de Laughlin-Tommaso *et al.* (50) s'est intéressée à ce critère.

Validité de l'étude

Les réserves sur la validité de cette étude vis-à-vis de l'évaluation de la santé sexuelle ont été jugées sérieuses pour les mêmes raisons que celles évoquées plus haut pour les autres critères de jugement.

Résultats de l'étude

Dans cette étude prospective, la santé sexuelle a été évaluée à partir du score de la *Female Sexual Function Index full scale*. Ce score a été mesuré par auto-questionnaire chez les 43 patientes traitées par MRgHIFU et les 40 patientes traitées par EAU à T0 puis à 6, 12 et 24 mois en postopératoire. Les scores moyens se sont améliorés par rapport à T0 à tous les temps de suivi dans le groupe MRgHIFU, tandis que dans le groupe EAU ils se sont améliorés à 6 et 12 mois mais pas à 24 mois (score moyen équivalent à celui mesuré à T0). **Les données comparatives brutes rapportaient que les scores moyens de santé sexuelle ne différaient pas entre les deux groupes de traitement, que ce soit à T0 ou lors des différents suivis postopératoires.** Aucune mention d'une éventuelle analyse ajustée n'était faite par les auteurs.

Réinterventions

Quatre publications (associées à trois études) ont étudié les réinterventions.

Validité des études

Pour l'évaluation des réinterventions, **les réserves sur la validité des études ont été jugées sérieuses** pour les mêmes raisons que celles évoquées plus haut pour le critère relatif à la qualité de vie.

Résultats des études

L'étude nord-américaine de Laughlin-Tommaso *et al.* (50) a recueilli par interview à 36 mois en postopératoire le nombre de réinterventions réalisées chez les patientes. Sur les 43 patientes du groupe MRgHIFU, treize (30 %) ont déclaré avoir eu une réintervention contre cinq sur les 40 patientes traitées par EAU (13 %). En utilisant un modèle considérant la ménopause comme risque compétitif, les auteurs ont rapporté que **le risque de réinterventions était plus élevé chez les patientes traitées par MRgHIFU que chez celles traitées par EAU** (HR = 2,81 [1,01 ; 7,79]) (annexe 17). Néanmoins, il s'agissait d'un résultat brut et **le risque n'est plus apparu significativement différent dès lors que les analyses ont été ajustées sur l'âge** (HR¹⁶ = 2,38 [0,82 ; 6,93]) ou le score de douleur à T0 (HR = 3,70 [0,93 ; 14,69]). Ces variations de résultats **rendent difficile l'établissement d'une**

¹⁶ Rapport de risques et [Intervalle de confiance à 95 %].

conclusion vis-à-vis d'une différence de risque de réintervention entre les deux traitements, bien qu'une confiance plus grande pourrait être accordée aux résultats ajustés ne rapportant pas de différence.

La première analyse de l'étude allemande (52) a recueilli le nombre de réinterventions en interrogeant les patientes à un délai postopératoire médian de 13,3 mois [Q1 = 2,5 ; Q3 = 24]. Seules les patientes ayant répondu ont été incluses dans l'analyse. Quinze des 50 patientes (30 %) traitées par MRgHIFU ont déclaré avoir subi une réintervention contre deux des 30 patientes (6,7 %) traitées par EAU. D'après ces données, **le risque brut de réinterventions à moyen terme était significativement plus élevé chez les patientes traitées par MRgHIFU que chez celles traitées par EAU** (RR = 4,5 [1,1 ; 18,3]) (annexe 17). Toutefois, comme pour toutes les analyses de cette étude, au-delà des biais méthodologiques de l'étude, les délais très variables de recueil de cette donnée entre les patientes d'un même groupe et l'absence de précision sur d'éventuelles différences de suivi entre les deux groupes rendent l'interprétation de ces résultats difficile.

La seconde analyse de l'étude allemande (53) a étudié les réinterventions survenues en postopératoire sur le long terme en interrogeant les patientes à un délai médian de 60,7 mois [Q1 = 48,4 ; Q3 = 67,3] dans le groupe MRgHIFU et de 61,9 mois [Q1 = 46,6 ; Q3 = 81,3] dans le groupe EAU. Seules les patientes ayant répondu ont été incluses dans l'analyse. Avec 24 des 36 patientes traitées par MRgHIFU (66,7 %) et cinq des 41 patientes traitées par EAU (12,2 %) ayant déclaré avoir eu une réintervention, **le risque de réinterventions sur le long terme était significativement plus élevé suite à un traitement par MRgHIFU qu'après un traitement par EAU** (RR = 5,5 [2,3 ; 12,8]) (annexe 17). Toutefois, comme pour la première analyse, le délai très variable de recueil de cette donnée auprès des patientes du même groupe et l'absence de précision sur d'éventuelles différences de suivi entre les deux groupes rendent l'interprétation de ces résultats difficile.

L'étude rétrospective néerlandaise (54) restreinte aux fibromes de types FIGO 1 à 3 a recueilli, à partir des dossiers médicaux des patientes et d'interviews téléphoniques, le nombre de patientes ayant eu une réintervention dans les 12 mois en postopératoire. Les données rapportaient que 24 des 51 patientes traitées par MRgHIFU (47 %) ont eu une réintervention dans un délai médian postopératoire de 15 mois [Q1 = 9 ; Q3 = 26]. Parmi les 68 patientes traitées par EAU, cinq (7 %) ont eu une réintervention dans un délai postopératoire médian de 24 mois [Q1 = 14 ; Q3 = 32]. À 12 mois, les taux de réinterventions étaient de 43 % (15/35) dans le groupe MRgHIFU et 19 % (3/16) dans le groupe EAU. Les auteurs ont rapporté que **le risque brut de réinterventions à 12 mois était significativement plus élevé chez les patientes traitées par MRgHIFU comparativement à celles traitées par EAU** (RR = 7,1 [2,00 ; 25,3]) (annexe 17).

Réduction du volume des fibromes

Seule l'analyse basée sur une sous-population de l'essai contrôlé randomisé nord-américain a étudié ce critère. Les résultats sont détaillés en annexe 17.

Validité de l'étude

Les réserves sur la validité de cette analyse ont été jugées sérieuses. En effet, les risques de biais méthodologiques ont été jugés sérieux, du fait notamment du caractère rétrospectif de l'étude qui est basée sur la sélection *a posteriori* d'une sous-population de patientes de l'essai. Par ailleurs, **les réserves sur l'applicabilité de ces résultats ont été jugées sérieuses**, du fait du contexte de réalisation de l'étude qui est éloigné du contexte français.

Résultats de l'étude

Cette analyse (51) a été menée sur des patientes incluses dans un essai contrôlé randomisé pour lesquelles les données d'imagerie étaient complètes à 24 et 36 mois en postopératoire, soit

respectivement 22 et quatorze patientes (l'essai contrôlé randomisé initial avait inclus un total de 37 patientes). Le ratio de volume non perfusé des fibromes a été mesuré à partir des données d'imagerie. Un ratio plus élevé reflète une plus grande efficacité du traitement. À 24 mois, le ratio médian chez les patientes traitées par MRgHIFU était de 10 [0-56]¹⁷ tandis qu'il était de 92 [85-94] chez les patientes traitées par EAU. **Le ratio de volume non perfusé était significativement plus faible à 24 mois, reflétant une moins bonne efficacité du traitement, dans le groupe MRgHIFU comparativement au groupe EAU (p = 0,001). A 36 mois, la différence entre les médianes était du même ordre (7 [0-47] dans le groupe MRgHIFU versus 84 [79-89] dans le groupe EAU) mais n'apparaissait pas significative (p = 0,072).** Les très faibles effectifs peuvent toutefois être à l'origine d'un manque de puissance.

Santé reproductive

Seules les deux publications issues de l'étude observationnelle allemande (52, 53) ont documenté les grossesses et issues de grossesse. Il est à noter que dans cette étude, le désir de grossesse était un critère d'exclusion.

Comme cela a été présenté lors de la définition des critères PICOTS (cf. note de cadrage (22) et annexe 6), ces données ne doivent être lues que de façon purement descriptive pour documenter les grossesses pouvant survenir suite aux traitements par MRgHIFU et EAU ainsi que leurs issues. Ces données ne visent en aucun cas à effectuer des comparaisons directes entre les deux groupes de traitement. En effet, aucune conclusion comparative ne pourrait être tirée du fait de la multiplicité des facteurs mesurables et non mesurables influençant les grossesses et leurs issues et ce, d'autant plus que l'étude n'avait pas pour objectif d'étudier spécifiquement ce critère.

Dans la première analyse de l'étude allemande (52), sur un total de 50 patientes traitées par MRgHIFU, dix grossesses ont été déclarées chez neuf patientes dans un délai de 24 mois en postopératoire. Parmi ces grossesses, sept (70 %) ont donné lieu à une naissance. Sur ce même délai de suivi, aucune grossesse n'a été rapportée parmi les 30 patientes traitées par EAU.

Dans la seconde analyse de cette même étude (53), le nombre cumulé de grossesses après un délai de suivi postopératoire médian de 60,7 [48,4-67,3] mois pour les patientes traitées par MRgHIFU et de 61,9 [46,8-81,3] mois pour les patientes traitées par EAU était identique à celui rapporté dans la publication précédente. Sur la totalité du suivi postopératoire, aucune grossesse n'a été observée dans le groupe EAU et dix grossesses pour sept naissances ont été observées dans le groupe MRgHIFU. Ces naissances ont eu lieu dans un délai médian de 16,1 [8,5-23,8] mois en postopératoire.

3.5.3.3. Synthèse des données d'efficacité

L'efficacité du MRgHIFU comparativement à l'EAU a été évaluée au travers de deux critères principaux d'efficacité (l'amélioration des douleurs et l'amélioration des symptômes) et de plusieurs critères secondaires (la qualité de vie, la santé sexuelle, les réinterventions, la réduction du volume des fibromes et la santé reproductive). Les données disponibles étaient issues d'études américaines et européennes de faible qualité méthodologique et aucune étude comparative française n'a été identifiée.

L'amélioration des douleurs n'a été évaluée que dans une seule étude comparative. Cette dernière rapportait que la sévérité des douleurs perçues par les patientes était améliorée suite au traitement par MRgHIFU et suite au traitement par EAU. **Les résultats comparatifs suggéraient, quant à eux, que le MRgHIFU pourrait être d'une efficacité moins importante que l'EAU vis-à-vis de l'amélioration des douleurs. Le niveau d'évidence de ces résultats est néanmoins faible** en raison : i) de

¹⁷ Médiane [premier quartile - troisième quartile].

la disponibilité d'une unique étude dont les résultats bruts ne sont pas confirmés par les résultats ajustés sur le score initial de douleur, ii) de la faible qualité méthodologique de celle-ci et iii) des réserves sérieuses sur l'applicabilité de ses résultats (Tableau 11).

L'amélioration des symptômes a été évaluée dans quatre publications dont la qualité méthodologique est limitée. Par ailleurs, ces publications étaient hétérogènes en termes de populations (caractéristiques des fibromes, origine géographique) et d'indicateurs mesurés (délais de suivi et métriques statistiques rapportées). Pour ces deux raisons, les résultats de ces études n'ont pas été combinés dans une méta-analyse. Prises individuellement, ces quatre publications rapportaient que la sévérité des symptômes était améliorée en postopératoire, que ce soit après traitement par MRgHIFU ou par EAU. Leurs résultats comparatifs rapportaient cependant que les scores de sévérité des symptômes étaient significativement plus faibles en postopératoire après traitement par EAU que par MRgHIFU. Prises dans leur ensemble, ces quatre publications présentent des résultats homogènes mais des risques élevés de biais et des réserves sérieuses quant à leur applicabilité à répondre à la question d'évaluation (Tableau 11). Au regard de ces éléments, **les faits publiés dans les études portant sur l'amélioration des symptômes associés aux fibromes suggèrent, avec un faible niveau d'évidence, que le MRgHIFU pourrait être moins efficace que l'EAU vis-à-vis de ce critère.**

Plusieurs critères secondaires d'efficacité définis pour l'évaluation ont également pu être analysés *via* les données de la littérature. **Concernant la qualité de vie**, les résultats des trois études comparatives identifiées étaient concordants. **Avec un faible niveau de confiance, ils suggèrent que l'amélioration de la qualité de vie serait plus importante suite au traitement par EAU que suite au traitement par MRgHIFU** (Tableau 11). **La santé sexuelle** a été étudiée dans une analyse rétrospective d'une sous-population d'un essai contrôlé randomisé américain. Ces résultats sont de faible niveau d'évidence et **ne sont pas en faveur d'une différence d'efficacité entre le MRgHIFU et l'EAU vis-à-vis de la santé sexuelle** (Tableau 11). **Les réinterventions** ont été étudiées dans quatre études qui rapportaient, de façon homogène et sur différentes périodes de suivi, **un risque de réinterventions plus élevé à la suite d'un traitement par MRgHIFU qu'à la suite d'un traitement par EAU**. Toutefois, la seule étude qui a effectué des analyses complémentaires ajustées sur des facteurs de confusion d'importance indiquait que les résultats ajustés n'étaient plus en faveur d'une différence entre les deux traitements. Cette absence de concordance entre résultats bruts et ajustés associée à la faible qualité méthodologique des études laisse une **incertitude importante quant au risque de réintervention plus élevé pour le MRgHIFU que pour la myomectomie (faible niveau d'évidence)** (Tableau 11). Les résultats relatifs à la réduction du volume des fibromes sont issus de l'analyse rétrospective des données de l'essai contrôlé randomisé. Ils sont de faible niveau d'évidence (Tableau 11) **et ne permettent pas de se prononcer sur une différence ou non d'efficacité entre le MRgHIFU et l'EAU pour ce critère**. Enfin, les données relatives aux grossesses et leurs issues extraites d'une unique étude permettent de documenter que **des grossesses dont l'issue est favorable sont possibles chez des patientes traitées par MRgHIFU**, y compris dans une population qui n'avait pas préalablement de désir de grossesse. Cela n'est pas le cas chez les femmes traitées par EAU chez lesquelles aucune grossesse n'a été rapportée. Ces données ne doivent néanmoins être lues que comme des données descriptives de la population de l'étude concernée, et il n'est pas possible de généraliser les résultats observés à la population cible de l'évaluation.

Globalement, les résultats relatifs aux critères secondaires d'efficacité apportent, avec un faible niveau d'évidence, des indices supplémentaires pour suggérer que le MRgHIFU pourrait être moins efficace que l'EAU. Les résultats descriptifs vis-à-vis des possibilités de grossesse suite au MRgHIFU semblent quant à eux encourageants mais ne permettent pas de tirer de conclusion sur le sujet.

Au total, les faits publiés rapportent des éléments allant dans le sens d'une moindre efficacité du MRgHIFU comparativement à l'embolisation des artères utérines, tant en ce qui concerne les critères principaux que les critères secondaires définis pour la présente évaluation. Ces résultats présentent toutefois une faible validité en raison de limites méthodologiques et de réserves sérieuses sur leur applicabilité. Ils sont de faible niveau d'évidence et sont insuffisants à ce stade pour conclure sur une efficacité équivalente, inférieure ou supérieure du MRgHIFU comparativement à l'embolisation des artères utérines.

Tableau 11 : Résumé du niveau d'évidence : efficacité du MRgHIFU comparativement à l'EAU pour le corpus d'études disponibles

Critères d'évaluation	Critères principaux d'efficacité		Critères secondaires d'efficacité			
	Douleurs	Symptômes	Qualité de vie	Santé sexuelle	Réinterventions	Réduction du volume perfusé des fibromes
Nombre d'études	1	4	3	1	4	1
Risque de biais global	✗	✗	✗	✗	✗	✗
Hétérogénéité entre les études	NA	✓	?	NA	?	NA
Applicabilité	✗	✗	✗	✗	✗	✗
Résumé des résultats	↘	↘	↘	↔	↕	↕
Niveau d'évidence des résultats	✗	✗	✗	✗	✗	✗

Abréviation : NA = non applicable. Symboles utilisés : ✓ risque de biais faible ou réserve d'applicabilité faible ou absence d'hétérogénéité des résultats ou niveau d'évidence des résultats élevé ; ? risque de biais incertain ou réserve d'applicabilité incertaine ou niveau d'évidence des résultats incertain ; ✗ risque de biais élevé ou réserve d'applicabilité élevée ou hétérogénéité des résultats ou niveau d'évidence des résultats faible ; ↘ indice d'un avantage inférieur de l'ablation MRgHIFU par rapport à l'EAU ; ↔ pas d'indice d'un avantage inférieur ou supérieur de l'ablation MRgHIFU par rapport à l'EAU, résultats homogènes ; ↕ pas d'indice, d'un avantage inférieur ou supérieur de l'ablation MRgHIFU par rapport à l'EAU, résultats hétérogènes.

3.5.3.4. Critères d'évaluation de la sécurité

Aucune des études comparatives identifiées ne renseignait la survenue de complications, qu'elles soient postopératoires immédiates ou postopératoires sur le plus long terme.

3.5.3.5. Recensement des complications pouvant être associées au traitement par MRgHIFU

Au-delà de l'absence de données comparatives et afin de recenser **les différents types de complications pouvant survenir en pratique courante lors ou après un traitement par MRgHIFU**, une recherche des études non comparatives et de tous types de schémas portant sur la procédure MRgHIFU a été effectuée. Vingt-six études non comparatives portant sur des patientes répondant aux caractéristiques définies dans cette évaluation et rapportant ce type de données ont ainsi été identifiées.

Ces études ont été publiées entre les premières années de diffusion de ce traitement et aujourd'hui (2007-2023) et ont inclus entre dix-huit et 280 patientes traitées par MRgHIFU. Une de ces études est issue de données françaises (55) et sept ont été réalisées dans quatre autres pays d'Europe (Allemagne (56, 57), Royaume-Uni (58, 59), Pays-Bas (60, 61) et Pologne (62)). Une étude multicentrique combine les données de patientes traitées dans des centres aux États-Unis, en Israël, en Allemagne et en Royaume-Uni (63). Les données des dix-sept autres études sont issues de populations israéliennes (64, 65), nord-américaines (66-70) ou asiatiques (71-80). Contrairement aux études sur l'USgHIFU, aucune étude n'a clairement défini le degré de sévérité des complications (*i.e.* mineure ou majeure).

Complications postopératoires immédiates

Les types de complications peropératoires décrites dans ces études ainsi que leurs fréquences de survenue sont détaillées en annexe 18.

D'après les données de ces études, il apparaît que les **brûlures cutanées de premier degré au niveau abdominal étaient les complications les plus fréquemment associées au traitement par MRgHIFU**. Elles ont été rapportées dans dix-neuf des 26 études avec des fréquences de survenue allant de 0,5 à 16 % avec une fréquence inférieure à 5 % dans quinze des dix-neuf études. **Les brûlures cutanées de second degré**, plus sévères, étaient plus rares. Elles ont été rapportées dans cinq études à des fréquences de 0,3 % à 6 %. Ces brûlures ont été généralement considérées par les auteurs comme des complications mineures, à l'exception d'une étude anglaise dans laquelle une **brûlure de second degré a été jugée comme une complication majeure** du fait qu'elle ait nécessité une chirurgie (58).

Les douleurs étaient également des complications très fréquemment rapportées en postopératoire immédiat (17/26 études). La majorité de ces études (14/17) décrivaient des douleurs localisées dans les zones abdominales et/ou pelviennes à des fréquences variant très largement entre 1,6 % et 62 %, selon les études. Les autres types de douleurs décrites sont localisées dans les zones dorsales (six études – fréquences variant entre 1,4 % et 40 %), lombaires et/ou sacrées (trois études – fréquences variant entre 2,8 % et 7,2 %), ou des membres inférieurs (huit études – fréquences variant de 0,6 % à 30 %). Les douleurs des membres inférieurs étaient souvent décrites en association avec des fourmillements ou des faiblesses des jambes. La majorité des douleurs s'était résolue dans les heures ou la semaine suivant le traitement. Seule une étude allemande (57) décrivait des **douleurs sévères durant la procédure chez trois patientes (1,7 %) qui ont nécessité un arrêt du traitement**.

Les autres complications fréquemment décrites dans les études étaient **des pertes vaginales associées ou non à des saignements dans les jours suivants la procédure** (dix études – fréquences de 0,3 % à 28 % selon les études), **des troubles urinaires** de types rétention, infections ou hématurie (dix études – fréquences de 0,8 % à 24 %) et **des troubles gastrointestinaux** incluant nausées, vomissements ou encore diarrhées (six études – fréquences de 0,8 % à 20 %). Toutes ces complications étaient décrites comme mineures et se sont résolues en quelques jours. Seule l'étude française rapportait une complication urinaire plus sévère qui était une **pyélonéphrite** qui a nécessité un traitement par antibiotiques pendant 10 jours (55).

Quatre études décrivaient une fièvre à une fréquence inférieure à 6 %. Quatre autres décrivaient des symptômes de types **névralgie sciatique** à des fréquences inférieures à 3 % et qui s'étaient résolus dans le mois suivant la procédure.

D'autres complications ont été rapportées plus rarement. Il s'agissait de complications de types **expulsion vaginale du fibrome** (une étude, une patiente), **œdèmes des couches graisseuses sous-cutanées ou musculaires** (trois études – fréquences de 1 à 17 %), **neurapraxie sans précision de**

la zone concernée (une étude, deux patientes), **malaise ou autres troubles systémiques** (deux études - fréquences de 2 à 17 %), **distension abdominale** (une étude, quatre patientes) et **œdème des jambes** (une étude, une patiente). Des complications apparaissant plus sévères ont également été rapportées de façon ponctuelle. L'étude française (55) a décrit une situation d'infection du fibrome nécrosé qui a nécessité un traitement par antibiotiques de 14 jours. L'étude multicentrique a décrit, quant à elle, trois situations de **transfusion** et trois situations de **troubles cardiovasculaires** mais sans fournir plus de précision sur le contexte ou la gravité (63).

Les profils de complications décrites n'apparaissent pas particulièrement différents entre les études réalisées dans des contextes européens ou dans celles réalisées dans des contextes plus éloignés du contexte français. Les fréquences des complications variaient en revanche très fortement d'une étude à l'autre, sans gradient particulier entre les études les plus anciennes et les plus récentes. Au-delà de variations inhérentes aux populations traitées, cela peut s'expliquer par la variabilité de définition des complications par les auteurs ou des différences de modes de recueil assurant une plus ou moins grande complétude des données.

Complications postopératoires sur le moyen et long terme

Cinq des 26 études identifiées ont décrit des complications postopératoires (annexe 18). **Ces complications postopératoires étaient rares**. Toutes ont été décrites à des fréquences inférieures à 10 % et inférieures à 2 % pour la plupart.

Parmi les complications décrites, certaines étaient des complications de mêmes types que celles rapportées en postopératoire immédiat mais survenant ou durant plus tardivement, au-delà d'un mois postopératoire : **sciatiques** ayant duré six semaines (69) et 12 mois (67) ; **douleurs lombaires** résolues dans les 12 mois (65) et **neuropathie persistante** sans précision de la localisation (59). Une étude américaine de 2007 a décrit des paresthésies au niveau du membre supérieur liées à la canule intraveineuse chez une patiente et des **règles abondantes** dans les mois suivants l'opération chez une autre patiente (66).

Trois études décrivaient également des complications postopératoires qui peuvent être jugées sévères : une **endométrite avec infection** apparue six semaines après l'intervention et traitée par hystérectomie (69), de **forts saignements menstruels** pendant les quatre mois suivant l'opération qui ont nécessité une hystéroscopie pour traiter le tissu nécrotique (56) et une **thrombose veineuse profonde** traitée par anticoagulants (67).

3.5.3.6. Synthèse des données de sécurité

En **raison de l'absence de données comparatives dans la littérature**, l'analyse de la sécurité du traitement par MRgHIFU n'a pu être effectuée que *via* une analyse descriptive des caractéristiques des complications pouvant être associées à ce traitement à partir des données d'études non comparatives de tous types de schémas. D'après cette analyse, les complications postopératoires immédiates pouvant survenir sont majoritairement transitoires et se résorbent spontanément ou avec des traitements simples non invasifs. Les complications postopératoires immédiates les plus sévères ont été rapportées dans quatre des 26 études pour un total de neuf patientes, et ne semblent par ailleurs pas avoir eu de conséquences délétères graves. Les complications postopératoires sur le plus long terme ont été décrites dans cinq des 26 études à des fréquences toutes inférieures à 10 %, et majoritairement inférieures à 2 %, avec des complications sévères rapportées dans trois études pour un total de trois patientes. Plusieurs limites à cette analyse descriptive peuvent toutefois être relevées. En premier lieu, le fait que les effectifs des études sont relativement faibles et qu'ils peuvent être insuffisants pour détecter des événements graves plus rares. De plus, il ne peut être exclu que ces études n'aient pas recensé et décrit de façon complète les complications survenues chez les patientes,

notamment dans la période postopératoire non immédiate, ou n'aient pas entièrement suivi les suites des complications recensées. Enfin, il est noté que certaines publications ne décrivent pas de manière complète les complications rapportées ni leur degré de sévérité.

L'évaluation de la sécurité du MRgHIFU est limitée par l'absence de données comparatives et par la disponibilité des seules données descriptives dont la qualité est incertaine. Ces données ne permettent pas d'émettre d'hypothèse quant à une différence ou non de nocivité entre le MRgHIFU et l'EAU.

3.5.4. Opinions externes recueillies

3.5.4.1. Avis des experts professionnels

En résumé : **les avis des experts consultés étaient divergents** vis-à-vis de la balance bénéfice/risque du MRgHIFU comparativement à l'embolisation des artères utérines.

Cette partie présente la synthèse de l'avis des experts consultés. La retranscription intégrale de chacun de ces avis est disponible en annexe 14.

Les experts consultés n'avaient pas connaissance d'essais ou d'études pertinents comparant le MRgHIFU à l'embolisation des artères utérines qui n'aient pas été identifiés. Ils conviennent que les cinq publications disponibles sont de faible qualité méthodologique, associées à des risques élevés de biais et à des réserves importantes vis-à-vis de leur applicabilité à répondre à la question de la balance bénéfice/risque du MRgHIFU comparativement à l'embolisation des artères utérines dans le contexte de soins français.

Concernant l'évaluation de l'efficacité du MRgHIFU comparative à l'embolisation des artères utérines, les experts consultés étaient majoritairement d'accord pour dire que « **les faits publiés dans les études portant sur l'amélioration des symptômes associés aux fibromes suggèrent, avec un faible niveau d'évidence, que le MRgHIFU pourrait être moins efficace que l'EAU vis-à-vis de ce critère** ». Ils étaient également en majorité d'accord sur le fait que « **globalement, les résultats relatifs aux critères secondaires d'efficacité apportent, avec un faible niveau d'évidence, des indices supplémentaires pour suggérer que le MRgHIFU pourrait être moins efficace que l'EAU** ». Un désaccord a toutefois été exprimé vis-à-vis de la seconde affirmation.

Position de désaccord : un expert gynécologue a exprimé un désaccord avec la seconde affirmation mais n'a pas explicité la raison de son désaccord.

Concernant l'absence de données relatives à la sécurité dans les études comparatives et au regard du recensement des complications dans les études non comparatives, il est ressorti que les avis des experts étaient hétérogènes sur le fait de dire que « **ce recensement laisse entrevoir que le MRgHIFU pourrait être peu nocif, tant en termes de fréquence de survenue des complications que de la nature de ces dernières mais que le manque de données suffisamment solides ne permet pas de confirmer cette hypothèse** ». En effet, une incertitude et deux désaccords ont été exprimés par des experts radiologues et gynécologue.

Position d'incertitude : un expert radiologue a exprimé une incertitude vis-à-vis de cette affirmation en raison de la nature des complications rapportées suite au traitement par MRgHIFU. Il souligne notamment qu'il est important de disposer de données issues d'études bien menées et de plus grands effectifs pour préciser ou non l'existence de séquelles permanentes du type des douleurs de sciatiques s'installant dans le temps (> 2 mois), qui iraient à l'encontre du caractère mini-invasif des HIFU.

Positions de désaccord : un expert radiologue a exprimé un désaccord sur le fait d'émettre des doutes sur la faible nocivité du MRgHIFU dès lors que les données sur l'USgHIFU décrites précédemment dans le rapport vont dans le sens d'une faible nocivité. Un expert gynécologue a exprimé un désaccord sur le fait que, d'après lui, la seule conclusion est qu'il n'y a pas de preuves suffisantes pour se prononcer sur la nocivité du MRgHIFU.

N.B. : Cette affirmation, jugée trop incertaine suite à l'interrogation des experts, a été retirée des conclusions du rapport.

Tenant compte de l'ensemble des faits réunis, **les avis des experts professionnels étaient divergents vis-à-vis du jugement de la balance bénéfique/risque du MRgHIFU comparativement à l'embolisation des artères utérines** :

- La position des trois radiologues est consensuelle. Ils jugent cette balance bénéfique/risque défavorable. Ces experts soulignent les limites suivantes du MRgHIFU :
 - bénéfices incertains et potentiellement inférieurs à ceux de l'EAU ;
 - limites concernant le nombre et types de fibromes pouvant être traités ;
 - risques potentiellement supérieurs à ceux de l'embolisation en raison de doutes subsistant sur la survenue de complications invalidantes sur le long terme ;
 - faible disponibilité de l'IRM en France nécessitant de prioriser la prise en charge diagnostique de certaines pathologies, notamment néoplasiques, avant de traiter des pathologies bénignes avec un guidage par IRM.
- Les positions des trois gynécologues sont hétérogènes :
 - un expert juge cette balance bénéfique/risque favorable sans apporter de précisions ;
 - deux experts la jugent non évaluable. L'un souligne le fait que cette technique est inappropriée à ce jour en l'absence de compromis sur les atouts complémentaires de l'IRM qui la rapproche alors beaucoup de l'USgHIFU. Le second insiste sur le fait que la conduite d'un essai contrôlé randomisé impliquant une population occidentale est indispensable pour évaluer le traitement.
- Les positions des professionnels des autres spécialités (anesthésiste, médecins généralistes et manipulateur en électroradiologie) sont consensuelles dans le sens d'une balance bénéfique/risque défavorable.

3.5.4.2. Préférences des patientes

Cette partie présente la synthèse de l'opinion des patientes consultées. La retranscription intégrale de leurs avis est disponible en annexe 15.

Les patientes conviennent que les études disponibles sont de faible qualité méthodologique, associées à des risques élevés de biais et à des réserves importantes vis-à-vis de leur applicabilité à répondre à la question posée.

Les patientes interrogées considèrent la balance bénéfique/risque du MRgHIFU comparativement à l'embolisation des artères utérines favorable. Elles estiment que le caractère moins invasif du MRgHIFU, tant physique que psychologique, est suffisant pour qu'il soit tout de même proposé aux patientes éligibles en parallèle de l'embolisation des artères utérines.

3.6. Conditions de réalisation spécifiques de l'USgHIFU (question 3)

Neuf études (trois européennes (41, 42, 81) et six chinoises (29, 39, 45, 47, 82, 83)) et un guide de procédure interventionnelle du *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) (18) apportant des informations sur les conditions de réalisation de l'USgHIFU ont été identifiés à l'issue de la revue de la littérature. En l'absence de données de pratique française, la description des conditions spécifiques de réalisation s'est basée en premier lieu sur les données européennes. Les données des neuf études réalisées en Chine - éloignées du contexte français - n'ont été extraites que si elles fournissaient des informations importantes non retrouvées dans les études européennes. Afin de positionner les conditions de réalisation dans le contexte français, les données issues de la littérature ont été complétées ou amendées par l'avis des experts.

3.6.1. Centres habilités à mettre en œuvre le traitement

Données de la littérature

Le guide du NICE indique que le traitement par USgHIFU doit être réalisé dans des centres spécialisés et par des professionnels formés à la technique (18). Aucune précision sur ce qui est entendu par centre spécialisé ou par formation des professionnels n'est fournie.

Aucune autre donnée spécifique aux centres habilités n'a été identifiée.

Opinion des experts consultés

Deux des experts consultés se sont exprimés sur le sujet. Le premier souligne la nécessité d'étudier la faisabilité d'implanter l'USgHIFU dans l'ensemble des structures de santé pour éviter la sanctuarisation de la pratique à un nombre limité de centres. Le second insiste sur l'importance d'habiliter des centres à évaluer la technique avant son déploiement, tout en soulignant également les préoccupations liées aux limitations d'accès en termes d'équité territoriale.

3.6.2. Composition de l'équipe médicale

Données de la littérature

La composition de l'équipe médicale est décrite dans une étude de cohorte prospective allemande (41). Elle était constituée de deux radiologues, un anesthésiste, un manipulateur en électroradiologie et un(e) infirmier(ère) anesthésiste. Aucune précision sur le rôle spécifique de chacun n'est fournie.

Opinion des experts consultés

Quatre des experts consultés se sont exprimés sur le sujet et insistent sur l'importance d'une approche multidisciplinaire impliquant des professionnels paramédicaux (infirmiers et manipulateurs en électroradiologie). Ils soulignent l'importance d'une formation approfondie du praticien opérateur en échographie abdominale et pelvienne par voie sus-pubienne. Un expert estime qu'il serait nécessaire d'établir des recommandations de bonne pratique pour la réalisation de cette intervention.

3.6.3. Conditions de sélection des patientes éligibles au traitement

Données de la littérature

Concernant les conditions de sélection des patientes, le guide du NICE (18), ainsi que deux des études européennes identifiées (41, 42), ont décrit que l'éligibilité de chaque patiente au traitement par USgHIFU **doit être discutée et décidée de façon consensuelle en comité pluridisciplinaire** incluant notamment des gynécologues et des radiologues.

Les critères d'éligibilité au traitement par USgHIFU décrits dans les études européennes identifiées étaient les suivants :

- caractéristiques des patientes :
 - âge de 18 ans ou plus,
 - absence de projet de grossesse dans les 2 mois suivant la procédure,
 - patientes non-répondantes aux traitements médicamenteux incluant progestérone, contraceptifs oraux et anti-inflammatoires,
 - distance entre la surface de la peau et la zone la plus profonde du fibrome de 11 cm maximum ;
- caractéristiques des fibromes :
 - **fibromes symptomatiques** (score d'au moins 20 sur l'échelle de sévérité des symptômes de l'UFS-QoL),
 - **fibromes accessibles au traitement par USgHIFU** (chemin de passage sûr pour le faisceau d'HIFU, absence de pincés chirurgicales ou de cicatrices sévères) ;
- concernant les types de fibromes pouvant être traités, l'étude italienne de Orsi *et al.* (42) **ne donne aucune limite de type FIGO ni de taille de fibrome**, tandis que l'étude allemande de Marinova *et al.* (41) **exclut les fibromes pédiculés sous-séreux (FIGO 7) et ceux de taille supérieure à 12 cm**, et l'étude espagnole de Rodriguez *et al.* (81) ne donne pas de limite de taille, mais exclut les fibromes de plus de 13 cm si leur nombre est supérieur à trois.

Les contre-indications au traitement décrites dans ces deux études européennes étaient les suivantes :

- grossesse ;
- pathologie gynécologique maligne dans les cinq dernières années ou suspectée à l'imagerie ;
- maladie inflammatoire pelvienne ;
- troubles immunologiques ;
- contre-indication à la sédation consciente ;
- lésion non suffisamment visible à l'échographie (par ex. du fait d'une cicatrice sur le chemin du faisceau) ;
- anomalie de coagulation ;
- allaitement.

Une précaution d'usage était également précisée : les règles en cours sont un motif de report de l'intervention.

Opinion des experts consultés

Les trois experts qui se sont exprimés sur ce sujet vont dans le sens de ces données et insistent sur le fait que la décision doit être multidisciplinaire, avec information de la patiente sur l'ensemble des options possibles et sur les incertitudes du traitement par USgHIFU sur le moyen terme (récidives, fertilité...) et avec prise en compte de son choix personnel. Un expert estime que l'inclusion des patientes devrait se faire dans un premier temps dans le cadre de protocoles de recherche clinique.

3.6.4. Examens d'imagerie et procédures préopératoires nécessaires

Deux des études européennes identifiées (41, 42) ont décrit les examens et procédures préopératoires suivantes :

Délai avant la procédure	Examen / procédure
Dans la semaine précédant le traitement	IRM avec produit de contraste pour calcul du volume des fibromes ciblés à partir des images pondérées T1 ou, d'après les experts consultés, avec une image pondérée T2 sans injection
Dans les deux jours précédant le traitement	Pré-traitement de « simulation » avec l'unité d'USgHIFU afin d'évaluer la capacité de détection des fibromes ciblés par l'échographe de guidage et d'évaluer la faisabilité technique (évaluation des éventuelles interférences sur le passage prévu du faisceau d'HIFU)
La veille du traitement	Préparation intestinale avec jeun 12h avant la procédure et prise de laxatifs

Opinion des experts consultés

Les experts ne se sont pas prononcés sur ce point.

3.6.5. Protocole de sédation intraveineuse et qualification de l'opérateur

Données de la littérature

La procédure de sédation est décrite dans les études européennes (41, 42, 81). Cette procédure consistait en une **sédation profonde en intraveineuse à partir de midazolam (1-10 mg) et fentanyl (25-100 µg) administrée par un anesthésiste** pour deux des études européennes (41, 42). Dans l'étude espagnole (81), elle consistait en une sédation intraveineuse à partir de remifentanyl et propofol.

Opinion des experts consultés

Les quatre experts qui se sont exprimés sur ce point conviennent que ces protocoles ne reflètent pas les pratiques françaises et que la procédure devra être définie par les anesthésistes en fonction des pratiques actuelles, et tenant compte des organisations des centres concernés.

3.6.6. Environnement (type de salle, équipement requis)

Données de la littérature

La réalisation d'un traitement par USgHIFU nécessite de disposer de l'unité thérapeutique d'USgHIFU qui existe en deux versions :

- **Versión JC** (Chongqing Haifu, HIFU-Tech, Chongqing, Chine) : dans cette unité l'énergie acoustique permettant l'ablation des fibromes est produite par un transducteur de diamètre de 20 cm, de distance focale de 15 cm et opérant à une fréquence de 0,8 MHz. La sonde de l'échographe diagnostique permettant un guidage en temps réel du traitement est localisée au centre du transducteur à ultrasons (42).
- **Versión JC200** (Chongqing Haifu, HIFU-Tech, Chongqing, Chine) : dans cette unité l'énergie acoustique permettant l'ablation des fibromes est produite par un transducteur de diamètre de 20 cm, de distance focale de 15 cm et opérant à une fréquence de 1MHz. La sonde de l'échographe diagnostique permettant un guidage en temps réel du traitement est localisée au centre du transducteur à ultrasons (83). Un des experts consultés indique qu'il existe également une version JC200-D, présentée par le fabricant comme une version pour la gynécologie, qui diffère peu de la version JC200.

Aucune information relative au type de salle de traitement n'a été retrouvée dans la littérature.

Opinion des experts consultés

Quatre experts se sont exprimés sur cette question. Ils ont souligné la nécessité d'une grande salle pouvant accueillir l'unité thérapeutique et le matériel d'anesthésie et ont suggéré son intégration dans une enceinte de bloc opératoire ou d'unité de radiologie interventionnelle. Ils insistent également sur l'importance de prévoir une salle de surveillance post-interventionnelle.

3.6.7. Chronologie de l'examen

Deux des études européennes (41, 42) ont décrit les étapes suivantes de réalisation du traitement :

Phase 1 : Installation de la patiente

- Préparation de la zone cutanée entre l'ombilic et la partie supérieure de la symphyse pubienne par rasage, dégraissage et dégazage afin d'éviter toute interférence qui pourrait générer une réflexion du faisceau d'HIFU et engendrer des brûlures cutanées ;
- pose de l'intraveineuse ;
- pose d'un cathéter de Foley de façon à pouvoir remplir la vessie d'eau distillée si besoin pendant l'intervention afin de déplacer l'utérus ;
- positionnement d'un ballon d'eau purifiée entre le transducteur à ultrasons - intégré à la table de traitement - et la patiente. Ce ballon permet, pendant la procédure, d'écarter les anses intestinales de la trajectoire du faisceau d'HIFU et d'éviter la présence de bulles d'air tout en réduisant l'épaisseur de la couche de graisse sous-cutanée ;
- positionnement précis de la patiente sur le ventre sur la table de traitement en s'assurant que la zone cutanée en regard du/des fibrome(s) à traiter soit en contact avec : i) avec le ballon d'eau et ii) l'eau dégazée contenue dans le réservoir intégré à la table de traitement dans lequel le transducteur à ultrasons est positionné (cf. illustration Tableau 1).
- Deux études chinoises précisaient en complément la mise en place d'une surveillance continue des fonctions vitales pendant la procédure : fréquence respiratoire, fréquence cardiaque, pression artérielle et saturation en oxygène à l'aide d'un moniteur d'électrocardiographie ambulatoire (47, 83).

Phase 2 : Réalisation du traitement

- Repérage des fibromes ciblés à l'imagerie échographique (en mode B et Doppler) ;
- planification du traitement à l'aide du logiciel intégré à l'unité thérapeutique de façon à définir la voie d'ablation la plus appropriée et la plus sûre ;
- division des fibromes ciblés en coupes axiales échographiques successives de 5 mm et enregistrement de cette division en tant que plan de traitement dans le logiciel ;
- ablation du fibrome en procédant coupe axiale par coupe axiale ;
- le faisceau d'HIFU est activé en de multiples points de la coupe axiale. Les sonications (c'est-à-dire les activations du transducteur pour délivrer l'énergie) sur chaque point focal sont répétées jusqu'à ce qu'un changement du tissu ciblé soit visible sur l'imagerie échographique ;
- une étude chinoise précise que le traitement commence par la coupe axiale la plus profonde (postérieure) du fibrome pour finir sur la plus superficielle en préservant une distance de 1,5 cm avec l'endomètre (39) ;
- une autre étude chinoise précise que pour éviter tout dommage thermique avec les structures adjacentes telles que les intestins, la vessie et l'endomètre, les points focaux d'ablation doivent être positionnés à 1 cm ou plus du bord du fibrome (45).

- D'après les données des deux études européennes qui utilisent l'unité thérapeutique JC, les durées de sonication sur chaque point focal sont de trois secondes et répétées au moins trois fois à des intervalles de 3-4 secondes. L'énergie des sonications est de 250 W en début de traitement et augmentent jusqu'à 400 W si nécessaire selon les changements d'échogénicité des tissus observés à l'échographie. L'apparence attendue post-sonication est celle d'une zone hyperéchogène. Un des experts consultés souligne que les modifications thermiques liées aux HIFU ne sont généralement pas visibles à l'échographie mais que ce sont les modifications mécaniques (cavitations) qui sont visibles, ces dernières n'étant un reflet que très imparfait de la réalité de l'énergie déposée. Il précise qu'il est probable que dans certaines conditions de traitement, l'énergie se dépose plus ou moins à distance de la « cible » affichées à l'écran.
- Deux études chinoises (47, 83) qui utilisent l'unité thérapeutique JC200 décrivent un temps de sonication de 1 à 2 secondes et des intervalles entre les sonications de 3 à 6 secondes.
- Arrêt du traitement lorsque la zone hyperéchogène couvre la majorité du volume des fibromes ciblés.

Phase 3 : Surveillance post-intervention et sortie de la patiente

Des éléments sur cette phase sont décrits dans deux études chinoises.

- La patiente est gardée en observation en position allongée pendant 30 minutes (82) à 2 heures (29) après la procédure.
- Sortie de la patiente avec un accompagnant après cette phase d'observation uniquement si les signes vitaux sont stables et que la patiente ne présente pas de signes de désorientation (29).

En l'absence de pratique française et compte tenu des données de la littérature limités et des incertitudes sur leur applicabilité au contexte français, les conditions spécifiques de réalisation de l'USgHIFU ne peuvent être définies en l'état actuel des connaissances.

3.7. Conditions de réalisation spécifiques du MRgHIFU (question 4)

Neuf études (une française (55), quatre européennes (13, 52, 60, 84), trois nord-américaines (16, 68, 85) et une asiatique (86)), et un guide de procédure interventionnelle du NICE (17) apportant des informations sur les conditions de réalisation ont été identifiées à l'issue de la revue de la littérature. La description des conditions spécifiques de réalisation s'est basée en premier lieu sur les données françaises puis sur les données européennes. Les données des études américaines et asiatiques - éloignées du contexte français - n'ont été extraites que si elles fournissaient des informations importantes non retrouvées dans les études européennes. Les conditions de réalisation décrites ci-dessous combinent les données issues de la littérature et les compléments apportés par le groupe d'experts. En parallèle du recueil de l'opinion du groupe d'experts, une audition d'un praticien de l'équipe de Bordeaux, seule équipe à réaliser la technique par MRgHIFU, a été menée de façon à renseigner les conditions de réalisation pratiquées au sein de cette équipe¹⁸.

3.7.1. Centres habilités à mettre en œuvre le traitement

Données de la littérature

Aucune donnée relative à ce sujet n'a été identifiée dans la littérature.

Opinion des experts consultés

Un des experts consultés souligne que le MRgHIFU est un acte chronophage en temps d'IRM, et son déploiement pourrait être entravé par l'accès limité aux IRM dont la grande majorité est dédiée exclusivement aux activités diagnostiques.

Savoir expérimental du CHU de Bordeaux

L'expert du CHU de Bordeaux préconise que le traitement soit déployé dans des équipes ayant déjà de bonnes connaissances des traitements des fibromes.

3.7.2. Composition de l'équipe médicale

Données de la littérature

Dans l'étude observationnelle française de Thiburce *et al.* réalisée au CHU de Bordeaux, le seul membre de l'équipe médicale mentionné est le radiologue opérateur du traitement (55). Dans la revue systématique canadienne du *Health Quality Ontario* (16), il est indiqué que l'équipe médicale est composée d'un radiologue interventionnel et d'un(e) infirmier(ère) dont le rôle est de surveiller les constantes et la douleur de la patiente au cours de la procédure.

Opinion des experts consultés

Un expert ajoute que la présence d'un manipulateur en électroradiologie formé à l'IRM est nécessaire. Un second expert souligne que la présence d'une équipe d'anesthésie doit être envisagée pour garantir la sécurité et le confort de la patiente sur toute la durée de la procédure.

Savoir expérimental du CHU de Bordeaux

L'expert du CHU de Bordeaux explique que l'équipe médicale réalisant la technique est composée d'un radiologue qui réalise l'acte et d'un manipulateur en électroradiologie qui assure la préparation de

¹⁸ Cet expert n'a pu être consulté dans le cadre du groupe d'experts en raison d'un lien d'intérêt jugé majeur avec le sujet, du fait qu'il soit investigateur principal de plusieurs études traitant de l'efficacité de la technique. Compte tenu de l'expérience unique de l'équipe de Bordeaux dans la pratique du MRgHIFU en France, cet expert a été auditionné dans le cadre des conditions permises par la dérogation à la charte de l'expertise scientifique sur des questions spécifiques relatives aux conditions de réalisation de l'acte et à l'appréciation de l'impact de son déploiement éventuel.

la patiente (pose de l'intraveineuse et de la sonde urinaire) et qui aide le radiologue pour le guidage du traitement. Durant le traitement, l'équipe médicale se positionne derrière la console de traitement et d'imagerie. Selon cet expert, un des avantages du MRgHIFU est que la patiente est consciente, elle reste en contact avec l'équipe médicale sur toute la durée par caméra et micro et elle dispose d'une poire qui permet d'alerter et d'arrêter le traitement si besoin.

3.7.3. Conditions de sélection des patientes éligibles au traitement

Données de la littérature

Seule l'évaluation du NICE explicite que la sélection des patientes doit se faire par une équipe pluridisciplinaire incluant notamment un gynécologue et un radiologue (17).

Les critères d'éligibilité des patientes au traitement MRgHIFU décrits dans l'étude française et complétés par l'expert du CHU de Bordeaux sont les suivants :

- Caractéristiques des patientes :
 - âge de 18 ans et plus ;
 - distance de 8 cm ou moins entre la peau et les fibromes ciblés.
- Caractéristiques des fibromes :
 - tous types de fibromes (FIGO 0 à 7). L'expert du CHU de Bordeaux précise qu'il est possible de traiter des fibromes sous-muqueux par MRgHIFU mais qu'il n'est pas forcément pertinent de traiter par exemple un fibrome sous-muqueux type FIGO 0 si celui-ci peut être retiré facilement par hystéroscopie ;
 - fibromes de taille comprise entre 3 et 10 cm. L'expert du CHU de Bordeaux explique que ce qui limite la taille pouvant être traitée est la durée du traitement. L'équipe de Bordeaux fixe une durée de traitement maximale de 2 heures, ce qui revient à traiter des fibromes de taille maximale de 10 cm. Il souligne que si de nouvelles générations d'unités thérapeutique permettaient de traiter plus rapidement (en raccourcissant le temps de chauffage et de refroidissement), il sera alors possible de traiter des fibromes de plus grandes tailles ;
 - nombre maximal de cinq fibromes ;
 - fibromes symptomatiques avec un score transformé de sévérité des symptômes associés aux fibromes de l'échelle UFS-QoL (tSSS) d'au moins 10 ;
 - fibromes asymptomatiques mais à l'origine d'une infertilité en cas de désir de grossesse.

Les critères d'inéligibilité décrits dans l'étude française sont les suivants :

- fibromes de type III selon la classification de Funaki. L'expert du CHU de Bordeaux explique que ce critère d'exclusion est lié au fait que les fibromes Funaki III sont résistants à la chaleur délivrée par l'HIFU. Il souligne que les progrès de la technologie, avec la possibilité de délivrer des énergies plus importantes au point focal, pourraient permettre de traiter ces fibromes ;
- fibromes présentant une calcification. L'expert du CHU de Bordeaux explique que les HIFU ne passent pas les calcifications ;
- fibromes présentant des preuves de dégénérescence. L'expert du CHU explique qu'il s'agit d'une situation rare, correspondant à un doute diagnostique sur un sarcome ;
- pathologies pelviennes concomitantes (endométriose, adénomyose et pathologie inflammatoire) ;
- interposition des intestins entre le transducteur et le fibrome et présence d'une large cicatrice abdominale, présence de pinces chirurgicales. L'expert du CHU de Bordeaux précise que dans

certains cas l'utilisation de gels d'échographie peut permettre de traiter même en présence de cicatrice ;

- contre-indication à la réalisation d'une IRM ;
- impossibilité de tenir une position allongée sur le ventre pendant la durée du traitement ;
- anémie trop importante. L'expert du CHU de Bordeaux explique que dans ce cas, les patientes ont besoin d'un traitement qui agit plus rapidement sur les fibromes et leurs symptômes (les effets de l'HIFU sont progressifs et atteignent leur maximum d'efficacité entre 6 mois et 1 an après la procédure) ;
- pathologie néoplasique pelvienne (cancer du col, cancer dans le champ des ultrasons) ;
- fibrome en nécrobiose aseptique.

Deux études européennes néerlandaises et allemandes ajoutent les deux critères d'inéligibilité suivants :

- fibromes pédiculés dont le pédicule représente moins de 30 % de leur volume (60) ou moins de 50 % de leur diamètre total (52) ;
- taille d'utérus supérieure à la taille de l'utérus d'une femme enceinte de 24 semaines de grossesse (52).

Opinion des experts consultés

Les experts consultés ne se sont pas prononcés sur les conditions de sélection des patientes au MRgHIFU.

Savoir expérimentiel du CHU de Bordeaux

L'expert du CHU de Bordeaux a complété et précisé certains éléments des critères d'éligibilité et d'inéligibilité des patientes (*cf.* paragraphe ci-dessus).

Par ailleurs, cet expert indique que, d'après ce qu'il a pu observer en pratique, la proportion de femmes pouvant bénéficier d'un traitement par MRgHIFU parmi les femmes souffrant de fibromes utérins symptomatiques est d'environ 10 %. Il précise qu'en cas d'évolution des unités thérapeutiques qui permettraient de traiter avec un faisceau d'HIFU moins large et donc atteindre plus de zones à traiter, cette proportion pourrait monter à 20 %.

Concernant les conditions de sélection des patientes, l'expert du CHU de Bordeaux explique qu'en amont de la décision de traitement les patientes passent une IRM diagnostique (position allongée sur le ventre) et le questionnaire UFS-QoL qui permet de définir si les fibromes sont éligibles ou non au traitement par MRgHIFU. Les patientes remplissent également un questionnaire qui permet de connaître les éventuelles contre-indications. Il précise qu'une fois ces deux conditions remplies, dans plus de 90 % des cas il n'y a pas de nouvelle contre-indication découverte le jour du traitement.

Cet expert indique également que si la patiente est éligible à plusieurs traitements, la décision est prise de façon pluridisciplinaire en tenant compte du choix éclairé de la patiente. Il explique qu'avec l'expérience, les cliniciens savent quel est le traitement qui correspond le mieux aux souhaits et caractéristiques des patientes.

Enfin, l'expert du CHU de Bordeaux explique que les raisons qui amènent les patientes vers un traitement par MRgHIFU dépendent de l'âge et des motivations des patientes mais que, d'après son expérience, il peut notamment être relevé les raisons suivantes :

- le caractère non invasif : absence de cicatrice, contact cutané indirect uniquement ;
- le caractère ambulatoire et ne nécessitant pas d'arrêt de travail : notamment pour les patientes qui ne peuvent s'arrêter de travailler ;

- la présence de fibromes peu symptomatiques ou qui deviennent symptomatiques peu de temps avant la ménopause : l'option MRgHIFU évite à ces femmes des interventions trop invasives pour des symptômes peu marqués ou pour des symptômes qui vont disparaître naturellement à court/moyen terme avec la ménopause ;
- l'absence d'autres solutions pour des patientes jeunes qui désirent avoir des enfants.

3.7.4. Examens d'imagerie et procédures préopératoires nécessaires

Données de la littérature

Des données sur les examens et procédures préopératoires sont décrites dans l'étude française et différentes études européennes et américaines. Elles ont été compilées dans le tableau ci-dessous.

Délai avant la procédure	Examen / procédure
Avant la décision de traitement	Imagerie IRM de la région pelvienne de façon à déterminer l'éligibilité au traitement (55, 60) : <ul style="list-style-type: none"> - acquisition d'images en écho de spin T2 en trois dimensions. Ces images permettent d'évaluer les caractéristiques du fibrome : diamètre, distance entre la face postérieure du fibrome et la peau, le type FIGO du fibrome, l'intensité de signal du fibrome (classification Funaki), la longueur des cicatrices, l'épaisseur de la couche graisseuse abdominale antérieure et la position de l'utérus (86) ; - acquisition de séquences T1 avant et après l'administration d'un agent de contraste à base de gadolinium. Ces images permettent d'évaluer les zones non perfusées (86).
3 jours avant l'intervention	Démarrage de la préparation intestinale avec régime semi-liquide (84).
La veille ou le jour de l'intervention	Rasage de la zone cutanée entre l'ombilic et l'os pelvien (68) afin d'éviter toute brûlure cutanée liée aux interférences entre les poils et le faisceau d'HIFU.
Le matin de l'intervention	Lavement intestinal par laxatifs (84).

Opinion des experts consultés

Les experts consultés ne se sont pas prononcés en complément de ces données.

Savoir expérimental du CHU de Bordeaux

L'expert du CHU de Bordeaux explique que l'unique examen d'imagerie préopératoire nécessaire est l'IRM réalisée en amont du choix de traitement.

Il explique que les procédures de préparation intestinales qui sont décrites dans les études (jeun, lavement) sont utiles pour éviter les gaz qui peuvent gêner le traitement mais ne sont pas indispensables (non utilisées dans la pratique du CHU de Bordeaux). Il explique qu'il est en revanche demandé aux patientes d'épiler la zone pubienne en regard de laquelle sera positionnée la sonde d'HIFU (épilation la moins agressive possible). Cela dans l'objectif d'éviter les obstacles cutanés (poils, blessures liées à l'épilation) pouvant être à l'origine de micro-bulles d'air qui peuvent être ensuite source d'échauffement cutané.

3.7.5. Protocole de sédation intraveineuse et qualification de l'opérateur

Données de la littérature

Le protocole de sédation est décrit dans l'étude française de Thiburce *et al.* (55) et consiste en une **perfusion d'analgésique non opioïde** (solution de 100 mg/100 mL de paracétamol sur 20 minutes),

un analgésique oral non stéroïdien (kétoprofène, 400 mg) **et un antispasmodique** (phloroglucinol, 80 mg) qui sont administrés avant et pendant le traitement en prophylaxie de la douleur par l'anesthésiste.

Opinion des experts consultés

Un des experts consultés indique que les produits cités sont peu adaptés à la gestion d'éventuelles douleurs ou de l'intolérance de l'intervention en lien avec la position prolongée en décubitus ventral. Deux autres experts conviennent que la procédure devra être définie par les anesthésistes en fonction des pratiques actuelles et tenant compte des organisations des centres concernés.

Savoir expérientiel du CHU de Bordeaux

L'expert du CHU de Bordeaux confirme que le protocole de sédation décrit dans l'étude de Thiburce *et al.* en 2015 (55) est toujours celui qui est utilisé, mais précise qu'il existe une prémédication avec de l'hydroxyzine chlorhydrate (ATARAX) deux comprimés à 25 mg. Il précise également que cette intervention ne nécessite pas de présence d'un anesthésiste ou infirmier anesthésiste. La surveillance est assurée comme pour une IRM classique.

3.7.6. Environnement (type de salle, équipement requis)

Données de la littérature

La réalisation du traitement nécessite de disposer d'une unité thérapeutique de MRgHIFU. Actuellement, deux unités existent :

Unité ExAblate 2000 ou ExAblate 2100 (InSightec, Haïfa, Israël) : le protocole de traitement associé à cette unité repose sur une technique d'ablation point par point. C'est-à-dire que le foyer d'HIFU est dirigé en un point du fibrome et chaque sonication résulte en l'ablation d'un petit volume de tissus, de la taille d'un haricot. Par de multiples sonications en de multiples points, l'opérateur peut ainsi procéder à l'ablation d'autant de volume du fibrome que possible. Chaque ablation est accompagnée d'un retour d'information *via* une carte de température en temps réel qui permet de suivre la zone d'action des ultrasons (13).

Unité Sonalleve (Profound medical) : il s'agit de l'unité utilisée dans le centre français (55). Cette unité est composée d'un transducteur HIFU de 120 mm de rayon et fonctionnant à 1,2 ou 1,45 MHz intégré dans une table IRM, un générateur et une console de traitement dédiée avec une interface utilisateur pour la planification et l'exécution de la thérapie. Le protocole de traitement associé à cette unité repose sur une technique d'ablation volumétrique. C'est-à-dire que le foyer d'HIFU est dirigé le long d'une trajectoire composée de plusieurs cercles concentriques se déplaçant vers l'extérieur. Cette approche a permis d'améliorer l'efficacité énergétique car la chaleur déjà déposée lors des sonications sur la partie intérieure de la trajectoire est utilisée pour préchauffer les parties extérieures au lieu de se dissiper hors de la zone cible. Ces ablations volumétriques incluent des retours d'information sur la température et sur la dose thermique déposée. Ceci permet de réguler le temps de l'ablation en fonction de la température mesurée et ainsi d'arrêter le système de chauffage lorsque la dose thermique est atteinte.

Opinion des experts consultés

Trois des experts consultés se sont exprimés et estiment qu'il sera nécessaire pour les centres concernés de disposer d'une salle de grande taille dédiée pour l'appareillage et le matériel d'anesthésie. Les experts insistent également sur la nécessité de prévoir un lieu de surveillance post-procédure.

Savoir expérientiel du CHU de Bordeaux

L'expert du CHU de Bordeaux précise que les équipements nécessaires au traitement sont :

- une IRM ;
- une table dédiée dans laquelle se trouve la sonde et qui s'adapte à l'IRM ;
- une console avec le logiciel de traitement.

Il explique que dans la pratique du CHU de Bordeaux, l'IRM utilisée pour le traitement par MRgHIFU est dédiée ½ journée à ce traitement et 4,5 jours à des examens diagnostiques. Cela nécessite, pour la ½ journée de traitement, de retirer la table d'IRM classique, d'installer la table dédiée au traitement par HIFU et de changer le logiciel. Ce fonctionnement permet de réaliser un traitement par semaine.

Cet expert ajoute que le MRgHIFU ne nécessite pas de prévoir d'autres salles dédiées : i) la préparation des patientes (pose de l'intraveineuse et de la sonde urinaire) peut se faire dans les mêmes salles que celles utilisées pour les préparations à l'imagerie par IRM ; ii) la surveillance post-interventionnelle ne nécessite pas de salle de réveil particulière au vu du protocole de sédation, seulement une salle de surveillance (réalisée en unité d'ambulatoire au CHU de Bordeaux) pour permettre à la patiente de se reposer 2 heures en post-intervention.

Enfin, cet expert explique que dans un modèle économique optimisé, ce traitement pourrait se faire de façon externe à l'hôpital avec une IRM dédiée exclusivement au MRgHIFU. Cela permettrait de réaliser plus de traitements par jour. Il souligne que de futures évolutions et innovation des systèmes d'ultrasons focalisés pourraient également permettre de réduire les temps d'interventions.

3.7.7. Chronologie de l'examen

Données de la littérature

Phase 1 : Installation de la patiente

Les étapes ci-dessous sont décrites d'après les données de l'étude française (55) :

- pose d'une intraveineuse pour le protocole de sédation ;
- pose d'un cathéter de Foley dans la vessie de façon à pouvoir la vider ou la remplir si besoin avec une solution saline pour déplacer les anses intestinales ;
- positionnement de la patiente sur le ventre sur la table de traitement au sein de l'appareil IRM en s'assurant que le transducteur qui est intégré à la table de traitement soit en regard des fibromes. Un coussin de gel de 20 mm d'épaisseur est positionné entre le transducteur et la peau de la patiente ;
- une étude néerlandaise (60) précise qu'une surveillance continue des fonctions vitales est mise en place.

Phase 2 : réalisation du traitement avec l'unité Sonalleve (ablation volumétrique)

Les étapes ci-dessous sont décrites d'après les données de l'étude française (55) et les éléments recueillis auprès de l'expert du CHU de Bordeaux :

- Programmation du plan de traitement par le radiologue opérateur *via* le logiciel associé à l'unité thérapeutique : positionnement des cellules circulaires de traitement sur la base d'images IRM pondérées T1 et T2 en trois dimensions. Le radiologue peut choisir la taille et le nombre de cellules circulaires à utiliser pour effectuer l'ablation (à titre d'exemple, dans l'étude française, les ablations volumétriques ont été réalisées selon des tailles des cercles concentriques de 4, 8, 10 et 12 mm de diamètre). L'expert du CHU de Bordeaux explique que dans de futures évolutions, le positionnement des cellules pourrait se faire automatiquement.

- Réalisation de l'ablation selon le plan de traitement, avec monitoring de la chaleur du fibrome ciblé grâce à la carte de température et la mesure de la dose thermique. La carte de température permet à l'opérateur de contrôler en temps réel l'élévation de la température des tissus environnants et stopper l'échauffement si la température devient trop élevée au niveau des tissus non ciblés. L'étude néerlandaise de Iking *et al.* (60) précise que le traitement commence généralement en positionnant les cellules circulaires les plus larges au centre du fibrome tandis que des cellules plus petites sont utilisées pour traiter la partie la plus extérieure du fibrome.
- Séquence 3D avec injection d'un agent de contraste à la fin de la procédure (acide gadoterique, DOTAREM®), de façon à évaluer le volume non perfusé des fibromes.

Phase 2 : réalisation du traitement avec l'unité ExAblate 2000 ou 2100 (ablation point par point)

Les étapes ci-dessous sont décrites d'après les données d'une étude allemande (52) et de deux études nord-américaines (68, 85) :

- planification du traitement à partir de séquences IRM T2 pondérées en trois dimensions : délimitation des fibromes à traiter par l'opérateur et marquage des intestins et de la symphyse pubienne comme zones d'exclusion. Sur la base de ces marquages, le système crée un plan de traitement optimisé ;
- réalisation de tests de sonication pour vérifier la précision du système ;
- réalisation du traitement selon le plan préalablement établi :
 - l'étude allemande décrit des durées de sonication de 30 secondes répétées à des intervalles de 90 secondes jusqu'à atteindre une température de 60-85°C au sein du fibrome traité, menant à la nécrose par coagulation (52). Une étude nord-américaine rapporte des durées de sonication de 12 à 24 secondes avec des intervalles de pause de 45 à 90 secondes (85),
 - des ajustements manuels du plan de traitement initial et des tailles des cellules peuvent être fait en fonction de la réponse thermique de façon à optimiser le traitement,
 - acquisition de séquences IRM pondérées T1 à la fin de la procédure afin d'évaluer le volume non perfusé.

Phase 3 : surveillance postopératoire

Des éléments sur cette phase sont évoqués dans une étude nord-américaine (85) :

- après le traitement la patiente est gardée en observation une heure ;
- prescription d'antidouleurs pour la période postopératoire ;
- sortie de la patiente avec un accompagnant.

L'expert explique qu'au CHU de Bordeaux, l'intervention est réalisée en ambulatoire et les patientes quittent l'hôpital dans la journée. Par exemple, si la patiente sort de l'intervention vers 12h30, elle quitte l'unité ambulatoire à 16h environ. La présence d'un accompagnant n'est pas obligatoire, sauf si la patiente doit rentrer en voiture.

Suivi postopératoire

Opinion des experts consultés

Un expert précise que, dans le cadre du suivi postopératoire, il est nécessaire de réaliser une IRM à 6 mois pour évaluer l'efficacité du traitement.

Savoir expérimental du CHU de Bordeaux

L'expert explique que dans la pratique du CHU de Bordeaux il est demandé aux patientes de faire une IRM à 6 mois en postopératoire. Il précise que ce délai est justifié du fait que, suite au MRgHIFU, la réduction maximale de la taille des fibromes perfusés s'observe entre 6 mois et un an en

postopératoire. En complément, les patientes remplissent un questionnaire à partir duquel est calculé le score de symptômes de l'échelle UFS-QoL : une diminution de plus de 10 à 15 % de ce score par rapport au score calculé avant traitement reflète un succès. La stabilisation d'une symptomatologie jugée comme peu invalidante par la patiente peut également être l'objectif du traitement, surtout chez une femme proche de la ménopause.

Concernant les complications postopératoires, l'expert explique que, depuis que le MRgHIFU est pratiqué au CHU de Bordeaux, il n'y a eu qu'un cas de brûlure cutanée qui était de premier degré (apparu chez une patiente qui n'avait pas signalé la douleur au cours de la procédure) et qui a été soignée par crème hydratante. Il souligne pour cela l'importance de l'absence d'anesthésie pour réaliser ce traitement. Les complications les plus graves qui ont été observées sont celles décrites dans l'article publié par son équipe (55) : une pyélonéphrite liée à la sonde urinaire traitée par antibiotiques et une douleur sciatique (liée à un échauffement d'une fibre du plexus sciatique au cours de la procédure) qui a duré 6 mois mais n'a pas nécessité de ré-hospitalisation. Ils n'ont pas observé d'autres complications postopératoires.

En raison de la pratique du MRgHIFU limitée à un seul centre en France, des données de la littérature peu nombreuses et des incertitudes quant à leur applicabilité au contexte français, les conditions de réalisation spécifiques du MRgHIFU telles qu'elles seraient appliquées à une plus large échelle en France ne peuvent être définies à ce stade de façon.

3.8. Impact organisationnel de l'USgHIFU (Question 5)

3.8.1. Impact sur le délai d'attente avant intervention

Données de la littérature

Aucune donnée permettant de documenter ce critère n'a été identifiée dans la littérature.

Opinion des experts consultés

La consultation des experts met en évidence une diversité d'opinions sur la question, chacune mettant en avant différents aspects de la diffusion de l'USgHIFU qui pourraient influencer différemment le délai d'attente des patientes (coût, courbe d'apprentissage, temps médical nécessaire, inégalité d'accès sur le territoire, libération des blocs opératoires...).

3.8.2. Impact sur la durée de la procédure

3.8.2.1. Données comparatives à la myomectomie

Données de la littérature

Trois études comparant l'USgHIFU à la myomectomie ont rapporté des données sur ce critère. D'après les résultats de ces trois études, **le traitement par USgHIFU ne permet pas de diminuer significativement la durée de la procédure comparativement à la myomectomie** :

- L'essai contrôlé randomisé de Wang *et al.* publié en 2013 (28) a comparé la durée médiane de l'intervention chez 48 patientes traitées par USgHIFU et 52 patientes traitées par myomectomie (toutes voies d'abord). **La durée médiane d'intervention ne différait pas significativement entre les groupes** : elle était de 79 minutes [Q1 = 27 ; Q3 = 243] chez les patientes traitées par USgHIFU et de 90 minutes [31 ; 250] chez celles traitées par myomectomie.

- Dans l'étude prospective de Liu *et al.* publiée en 2017 (31), la durée moyenne de traitement par USgHIFU est comparée à celle du traitement par myomectomie laparoscopique. Chez les 99 patientes traitées par USgHIFU, la durée moyenne de l'intervention était de 88,43 minutes tandis qu'elle était de 93,06 minutes chez les 67 patientes traitées par myomectomie. **La différence n'apparaissait pas significative entre les deux groupes.**
- L'étude prospective de Wu *et al.* publiée en 2020 (33) a comparé la durée moyenne de la procédure par myomectomie laparoscopique chez 336 patientes à celle de la procédure par USgHIFU chez 320 patientes. Les résultats rapportaient des **durées moyennes d'interventions équivalentes entre les deux traitements** : 60±30 minutes [min = 18 ; max = 150] pour l'USgHIFU et 60±30 minutes [min = 35 ; max = 165] pour la myomectomie.

Opinion des experts consultés

Un expert souligne que, comparativement à la myomectomie, il faut également tenir compte du temps que ferait gagner l'USgHIFU sur le temps de préparation de la patiente (anesthésie, manutention...).

3.8.2.2. Données comparatives à l'embolisation des artères utérines

Données de la littérature

Aucune donnée comparant la durée de la procédure par USgHIFU à celle par EAU n'a été identifiée dans la littérature.

Opinion des experts consultés

Concernant la comparaison à l'embolisation des artères utérines, les opinions des experts varient. Deux experts estiment que la durée des deux interventions serait globalement la même, tandis que quatre estiment que l'embolisation des artères utérines, comprise entre 30 et 90 minutes, est plus courte que le temps d'USgHIFU annoncé dans les études. Les experts indiquent que la différence reste difficile à estimer et qu'il serait nécessaire de confirmer ces observations dans une étude comparative bien menée.

3.8.3. Impact sur la durée d'hospitalisation

3.8.3.1. Données comparatives à la myomectomie

Données de la littérature

Six études comparant l'USgHIFU à la myomectomie ont étudié cette question. Les résultats de l'ensemble de ces études s'accordent sur le fait que **le traitement par USgHIFU permet de réduire significativement la durée d'hospitalisation des patientes comparativement au traitement par myomectomie** :

- L'essai contrôlé randomisé de Wang *et al.* publié en 2013 (28) rapportait une durée médiane du séjour hospitalier significativement plus courte chez les 48 patientes traitées par USgHIFU comparativement aux 52 patientes traitées par myomectomie : 1 jour [Q1 = 1 ; Q3 = 2] *versus* 4 jours [Q1 = 4 ; Q3 = 6], $p < 0,001$.
- Dans l'étude prospective de Chen *et al.* publiée en 2018 (29), la durée moyenne d'hospitalisation des 1 353 patientes traitées par USgHIFU était de 3,6 jours, elle était significativement plus courte que celle des 586 patientes traitées par myomectomie (toutes voies d'abord) qui était de 9 jours ($p < 0,001$).
- Dans l'étude prospective de Liu *et al.* publiée en 2017 (31), la durée moyenne d'hospitalisation était significativement plus courte chez les 99 patientes traitées par USgHIFU comparativement

aux 67 patientes traitées par myomectomie laparoscopique : 3,86 jours *versus* 7,49 jours, $p < 0,05$.

- L'étude prospective de Wang *et al.* publiée en 2014 (32) rapportait que la durée moyenne d'hospitalisation des 89 patientes traitées par USgHIFU était significativement plus courte que celle des 41 patientes traitées par myomectomie laparoscopique : $2,9 \pm 1,5$ jours *versus* $6,2 \pm 2,7$ jours (DM = -3,3 [-4,2 ; -2,4]¹⁹).
- Les résultats de l'étude prospective de Hu *et al.* publiée en 2020 (30), qui a inclus 39 femmes traitées par USgHIFU et 42 femmes traitées par myomectomie, était également en faveur **d'une durée de séjour hospitalier significativement plus courte pour les patientes traitées par USgHIFU comparativement à celles traitées par myomectomie**. La durée moyenne d'hospitalisation était de $2,56 \pm 0,98$ jours dans le groupe USgHIFU et de $3,31 \pm 0,60$ jours dans le groupe myomectomie (DM = -0,75 [-1,11 ; -0,39]).
- Dans l'étude rétrospective de Jiang *et al.* publiée en 2021 (34), **la durée médiane de séjour hospitalier était significativement plus courte chez les patientes traitées par USgHIFU (n = 152) comparativement à celles traitées par myomectomie laparoscopique (n = 194) : 2 jours [Q1 = 1 ; Q3 = 3] *versus* 4 jours [Q1 = 3 ; Q3 = 6], $p < 0,05$.**

Opinion des experts consultés

Deux experts soulignent que les durées d'hospitalisation rapportées dans les études ne sont pas extrapolables au système français et qu'une étude adéquate serait nécessaire. Ils estiment toutefois qu'il peut être attendu que la durée d'hospitalisation pour USgHIFU soit plus courte comparativement à la myomectomie.

3.8.3.2. Données comparatives à l'embolisation des artères utérines

Données de la littérature

Aucune donnée comparant la durée d'hospitalisation dans le cadre d'une procédure par USgHIFU et d'une procédure par EAU n'a été identifiée dans la littérature.

Opinion des experts consultés

Huit experts se sont prononcés sur le sujet et il ressort des divergences d'opinions sur les durées d'hospitalisation des deux procédures.

3.8.4. Impact sur la durée de l'arrêt de travail ou de retour à une activité normale

3.8.4.1. Données comparatives à la myomectomie

Données de la littérature

Cinq études comparant l'USgHIFU à la myomectomie **rapportaient des résultats en faveur du fait que la procédure par USgHIFU permet de réduire nettement la durée de l'arrêt de travail et/ou la durée avant retour à une activité quotidienne normale :**

- L'essai contrôlé randomisé de Wang *et al.* (28) rapportait que la **durée médiane avant retour à une activité quotidienne normale était significativement plus courte (moins de huit jours) suite au traitement par USgHIFU comparativement au traitement par**

¹⁹ Différence de moyennes et [Intervalle de confiance à 95 %].

myomectomie. En effet, cette durée était, respectivement, de 7 jours [Q1 = 2 ; Q3 = 60] et de 15 jours [Q1 = 4 ; Q3 = 60] dans le groupe USgHIFU et le groupe myomectomie ($p < 0,001$).

- Dans l'étude prospective de Chen *et al.* (29), **la durée moyenne de l'arrêt de travail ou avant retour à une activité quotidienne normale était significativement plus courte pour les patientes traitées par USgHIFU comparativement aux patientes traitées par myomectomie** (4,1 *versus* 24 jours ($p < 0,001$)).
- L'étude prospective de Liu *et al.* (31) rapportait une durée avant retour à une activité normale significativement plus courte chez les femmes traitées par USgHIFU que chez celles traitées par myomectomie laparoscopique. La durée moyenne était de 2,04 jours dans le groupe USgHIFU et de 24,66 jours dans le groupe myomectomie ($p < 0,05$).
- Dans l'étude prospective de Wang *et al.* (32), les différences entre les deux groupes étaient moins marquées mais **les durées moyennes d'arrêt de travail et de retour à une activité normale restaient significativement plus courtes dans le groupe traité par USgHIFU comparativement au groupe traité par myomectomie.** Ces durées moyennes étaient, respectivement, de $3,9 \pm 2,4$ jours *versus* $8,8 \pm 4,0$ (DM = -4,9 [-6,2 ; -3,6]) et $4,5 \pm 1,5$ *versus* $10,9 \pm 3,8$ (DM = -6,4 [-7,6 ; -5,2]).
- Les résultats de l'étude prospective de Hu *et al.* (30) étaient également en faveur d'une **durée de retour à l'activité significativement plus courte pour les patientes traitées par USgHIFU comparativement à celles traitées par myomectomie, bien que la différence soit moins importante que dans les autres études.** La durée moyenne d'arrêt de travail était de $3,14 \pm 0,83$ jours dans le groupe USgHIFU et de $6,09 \pm 0,9$ jours dans le groupe myomectomie (DM = -2,95 [-3,33 ; -2,57]).

Opinion des experts consultés

Deux experts estiment qu'une reprise plus rapide du travail ou d'une activité normale peut-être attendue suite à l'USgHIFU dans le contexte français. Un de ces experts souligne toutefois la nécessité de disposer d'études dans le contexte français.

3.8.4.2. Données comparatives à l'embolisation des artères utérines

Données de la littérature

Aucune donnée comparant la durée de l'arrêt de travail ou avant retour à une activité normale suite à une procédure par USgHIFU et à une procédure par EAU n'a été identifiée dans la littérature.

Opinion des experts consultés

Les avis des sept experts qui se sont prononcés sur le sujet divergent. Un expert souligne la nécessité de disposer d'une étude comparative bien menée pour répondre à la question.

3.8.5. Impact en termes d'aménagement de locaux, de mobilisation de matériel et d'acquisition de nouveaux dispositifs

Le déploiement de ce traitement qui n'est actuellement pas pratiqué nécessitera l'acquisition d'une unité thérapeutique par les centres. Il sera également nécessaire de mettre à disposition une salle dédiée à ce traitement suffisamment grande pour accueillir l'unité thérapeutique.

Opinion des experts consultés

Les huit experts qui se sont exprimés s'accordent dans le sens d'un impact attendu significatif en termes financier et de disponibilité de locaux (grande salle dédiée). Un expert souligne qu'une étude médico-économique (non publiée) a été faite à l'hôpital de la Timone, CHU de Marseille, dans le but

d'implanter une unité thérapeutique d'USgHIFU, et que l'équipe ne débutera pas le traitement du fait d'un bilan d'exploitation jugé négatif.

3.8.6. Impact en termes de besoin en compétences, de formation des professionnels

Données de la littérature

Aucune donnée française ou européenne relative à la qualification et l'apprentissage de la technique n'a été identifiée.

En Chine, les médecins opérateurs doivent avoir suivi au préalable un programme de formation et de certification du ministère de la Santé chinois. Cette certification est obtenue suite à la réalisation - sous supervision - de 40-60 actes complets sans complication majeure et pour lesquels le ratio de volume non perfusé (NPVR) des fibromes traités doit être supérieur ou égal à 70 % à l'issue de la procédure (87, 88). Ces deux études chinoises se sont intéressées au nombre d'actes nécessaires à ces médecins tout juste certifiés pour atteindre un niveau de performance adéquate dans leur pratique courante (87, 88). Ces études ont rapporté que : i) **onze actes sont nécessaires** pour atteindre une performance adéquate si la performance est définie comme l'obtention d'un NPVR ≥ 70 % sans complication majeure ; ii) **seize actes sont nécessaires** si la performance est définie comme l'obtention d'un NPVR ≥ 80 % sans complication majeure et iii) **60 actes ne sont pas suffisants** si la performance est définie comme l'obtention d'un NPVR ≥ 90 % sans complication majeure.

Opinions des experts consultés

Les opinions des sept experts qui se sont prononcés varient sur la manière de structurer la formation, allant de la nécessité d'une formation formelle et diplômante à la suggestion de formations par les distributeurs, intégrées à l'achat de la machine.

3.8.7. Impact sur les capacités d'ordonnancement et de planification au sein des services de soins

Données de la littérature

En l'absence de données de pratique française, aucune donnée ne permet d'évaluer l'impact du déploiement de la technique de traitement par USgHIFU sur le niveau d'activité, la capacité d'accueil, sur le nombre total de patientes traitées sur une période donnée ou encore sur une éventuelle modification du taux d'occupation des blocs opératoires. Aucune donnée informative européenne ou internationale n'a été retrouvée pour ce critère.

Opinions des experts consultés

Les avis des huit experts qui se sont exprimés sur ce point sont divers sur la manière dont le déploiement de l'USgHIFU pourrait influencer les pratiques existantes, le nombre de patientes pouvant être traitées et l'organisation des services. Cette diversité d'opinions souligne la complexité d'anticiper l'impact d'un acte non diffusé à ce jour.

Dans leur ensemble, les données issues de la littérature sont en faveur d'un impact organisationnel favorable de l'USgHIFU comparativement à la myomectomie en termes de réduction des durées d'hospitalisation et d'arrêt de travail ou de retour à une activité normale. Le traitement par USgHIFU n'impacterait toutefois pas à la baisse la durée de la procédure en elle-même. Ces données restent limitées méthodologiquement et non applicables au contexte français. Concernant l'impact organisationnel de l'USgHIFU comparativement au traitement

par EAU, il n'a pu être évalué faute de données disponibles. Par ailleurs, une absence de données de pratique, françaises ou européennes, ne permet pas de se prononcer quant à l'impact que pourrait avoir le déploiement de la technique sur le besoin en formation des professionnels, sur l'activité des services et le volume d'actes qu'ils seraient en mesure de réaliser et l'impact sur le délai de prise en charge des patientes.

3.9. Impact organisationnel du MRgHIFU (Question 6)

3.9.1. Impact sur le délai d'attente avant intervention

Données de la littérature

Aucune donnée permettant de documenter ce critère n'a été identifiée dans la littérature.

Opinions des experts consultés

Les sept experts qui se sont prononcés sur cette question estiment que l'adoption du MRgHIFU n'aurait pas d'effet, au moins à court terme, sur les délais d'attente des patientes et pourrait même entraîner une augmentation des délais s'il n'y a pas un déploiement parallèle d'IRM dédiées au traitement.

Savoir expérimental du CHU de Bordeaux

L'expert du CHU de Bordeaux souligne qu'il est difficile de répondre à cette question mais qu'il est logique que le déploiement ait un impact positif sur le délai d'attente. Il précise notamment que le traitement peut être réalisé par les radiologues diagnostiques et pas seulement les radiologues interventionnels, ce qui permettrait de limiter le problème de temps médical disponible.

3.9.2. Impact sur la durée de la procédure

3.9.2.1. Données comparatives à la myomectomie

Données de la littérature

Aucune donnée comparant la durée de la procédure par MRgHIFU à celle de la myomectomie n'a été identifiée dans la littérature.

Opinions des experts consultés

Deux des experts consultés estiment que l'on peut s'attendre à une durée d'intervention plus longue qu'avec la myomectomie au vu des durées de procédure rapportées dans les études comparatives à l'embolisation des artères utérines (cf. ci-dessous).

3.9.2.2. Données comparatives à l'embolisation des artères utérines

Données de la littérature

Seule l'analyse rétrospective d'une sous-population d'un essai contrôlé randomisé nord-américain de Laughlin-Tommaso *et al.* (51) a étudié ce critère. Les résultats de cette étude rapportaient que **la durée moyenne de la procédure par MRgHIFU était significativement plus longue que la procédure par EAU**. La durée moyenne du traitement était en effet de 451,3±134,3²⁰ minutes pour les femmes traitées par MRgHIFU et de 133,3±30,2 minutes pour les femmes traitées par EAU. La différence

²⁰ Moyenne ± écart-type.

moyenne était ainsi de +318 minutes [+276,8 ; +359,2], soit environ cinq heures de plus pour la procédure par MRgHIFU.

Opinions des experts consultés

Deux experts estiment que les temps indiqués dans cette étude sont déraisonnables, tant d'un point de vue économique, que du temps médical et du temps de procédure pour la patiente.

Savoir expérientiel du CHU de Bordeaux

L'expert explique qu'au CHU de Bordeaux le temps de procédure est limité à 2 heures au maximum auquel s'ajoute le temps de préparation en amont, soit au total 3 heures de procédure. En comparaison, le temps de procédure par embolisation des artères utérines (EAU) est de 2 h 30 – 3 h.

Il souligne que les temps de procédure rapportés dans l'étude nord-américaine de Laughlin-Tommaso *et al.* de 2022 sont cohérents pour l'EAU (133,3±30,2 minutes) mais beaucoup trop longs pour le MRgHIFU (451,3±134,3 minutes). Il précise qu'un tel temps de traitement est peut-être possible sous anesthésie générale mais non concevable car difficile à supporter pour la patiente sous sédation consciente telle que celle utilisée au CHU de Bordeaux.

3.9.3. Impact sur la durée d'hospitalisation

Données de la littérature

Aucune donnée comparative à la myomectomie ou à l'EAU sur ce critère n'a été identifiée dans la littérature.

Opinions des experts consultés

Deux experts estiment qu'il peut être attendu une durée d'hospitalisation plus courte que pour la myomectomie. Pour la comparaison avec l'EAU, trois experts expliquent que la durée pourrait être équivalente du fait que l'EAU est de plus en plus réalisée en ambulatoire.

Savoir expérientiel du CHU de Bordeaux

L'expert explique qu'au CHU de Bordeaux dans le cas de la procédure par MRgHIFU, la patiente arrive à 7 h et repart à 16 h, soit une journée. Dans le cas d'une EAU, la patiente arrive à 7 h et repart le surlendemain à 10 h, soit deux nuits d'hospitalisation. Dans d'autres centres seule une nuit d'hospitalisation est programmée. Cette différence dépend du protocole de gestion de la douleur établie dans les suites.

3.9.4. Impact sur la durée de l'arrêt de travail ou du retour à une activité normale

Données de la littérature

Aucune donnée comparative à la myomectomie ou à l'EAU portant sur ce critère n'a été identifiée dans la littérature.

Opinions des experts consultés

Les quatre experts qui se sont exprimés estiment que la durée de l'arrêt de travail serait plus courte avec le MRgHIFU comparativement à la myomectomie mais que cela ne sera pas nécessairement le cas avec l'embolisation. Un de ces experts évoque la nécessité de disposer des données d'une étude française bien menée pour répondre à cette question.

Savoir expérientiel du CHU de Bordeaux

L'expert du CHU de Bordeaux explique que pour le MRgHIFU, un arrêt de travail d'une journée est suffisant et pourrait même ne pas être nécessaire, notamment pour les patientes qui peuvent télétravailler. En comparaison, pour l'EAU l'arrêt de travail est d'une semaine.

3.9.5. Impact en termes d'aménagement de locaux, de mobilisation de matériel et d'acquisition de nouveaux dispositifs

Le déploiement de ce traitement dans d'autres centres que le CHU de Bordeaux qui est le seul centre à pratiquer l'acte à ce jour nécessitera l'acquisition d'une unité thérapeutique dédiée. Il sera également nécessaire de mettre à disposition une salle dédiée à ce traitement suffisamment grande pour accueillir l'unité thérapeutique.

Opinions des experts consultés

Les avis des neuf experts qui se sont exprimés soulèvent des préoccupations liées aux coûts, à l'organisation des services et, en particulier, aux ressources nécessaires en IRM pour le déploiement du MRgHIFU. Des études menées en France sont considérées nécessaires pour apprécier cet impact.

Savoir expérientiel du CHU de Bordeaux

L'expert du CHU de Bordeaux explique que les centres concernés par le déploiement du traitement devront acquérir une IRM équipée d'un système de traitement par ultrasons thérapeutiques et éventuellement dédiée au traitement. Il précise qu'il faut compter que pendant un traitement MRgHIFU, il peut être réalisé dix IRM diagnostiques selon le type d'examens. Si le centre ne souhaite pas acquérir d'IRM dédiée, les unités thérapeutiques sont conçues de façon à s'adapter aux différents modèles d'IRM diagnostiques. Il faut ensuite prévoir une salle de préparation (similaire aux salles de préparation aux IRM diagnostiques) et une salle de surveillance post-intervention

3.9.6. Impact en termes de besoin en compétences, de formation des professionnels

Données de la littérature

Le guide du NICE indique que la procédure doit être réalisée par des praticiens spécifiquement formés à la technique (17). Toutefois, aucune donnée relative aux qualifications et formations requises des professionnels n'a été identifiée dans la littérature.

Opinions des experts consultés

Les six experts qui se sont exprimés s'accordent sur une nécessité de formation des radiologues et des manipulateurs en électroradiologie dont le schéma devra être défini au regard de leurs compétences initiales.

Savoir expérientiel du CHU de Bordeaux

L'expert du CHU de Bordeaux préconise que les radiologues candidats soient des radiologues (interventionnels ou diagnostiques) déjà formés à l'imagerie de la femme et que le traitement soit déployé dans des centres qui traitent déjà les fibromes et qui maîtrisent l'embolisation des artères utérines. Il explique que la formation des radiologues et des manipulateurs en électroradiologie est ensuite faite par le constructeur sur 2 jours. Il explique que la réalisation de la technique est « simple » et que sa maîtrise ne nécessite pas de prévoir des réalisations d'actes sous supervision après les 2 jours de formation. Il fournit l'exemple du centre hospitalier de Monaco qui a déployé la technique sans supervision.

3.9.7. Impact sur les capacités d'ordonnancement et de planification au sein des services de soins

Données de la littérature

En l'absence de données de pratique française, il n'est pas possible d'évaluer l'impact du déploiement de la technique de traitement par MRgHIFU sur le niveau d'activité, la capacité d'accueil, le nombre total de patientes traitées sur une période donnée ou encore sur une éventuelle modification du taux d'occupation des blocs opératoires. Aucune donnée informative européenne ou internationale n'a par ailleurs été retrouvée sur ce sujet.

Opinions des experts consultés

Les avis de sept experts qui se sont exprimés sont variés mais expriment globalement des réserves sur l'impact positif que pourrait avoir le déploiement du MRgHIFU sur les activités existantes, en raison du coût élevé et de la disponibilité limitée des radiologues et des IRM.

Savoir expérimental du CHU de Bordeaux

L'expert du CHU de Bordeaux explique que le MRgHIFU permettrait de traiter 10 % des patientes atteintes de fibromes qui peuvent être des patientes orientées actuellement soit vers une chirurgie, soit vers une EAU. Il précise que ces 10 % comprennent également des patientes en impasse thérapeutique (patientes jeunes qui ont un projet de grossesse, patientes peu symptomatiques ou patientes en préménopause).

Cet expert confirme par ailleurs que les difficultés d'accès aux IRM en France pourraient être un frein à la diffusion de la technique. Il pense que dans un modèle économique optimal il pourrait être prévu de déployer dans un premier temps cinq-six IRM dédiées à ce traitement qui seraient réparties sur le territoire. Cette première étape permettrait un meilleur accès à la technique (à Bordeaux, des patientes viennent de toute la France) avec une évaluation du service rendu, et le déploiement pourrait ensuite évoluer par paliers à partir de cette base. Il précise que son avis est personnel et empirique, sans pouvoir le baser sur des chiffres issus d'études scientifiques. Une étude complémentaire de l'organisation dans les pays qui pratiquent ce traitement pourrait alimenter la réflexion. *La Focused Ultrasound Foundation* peut être source d'informations.

Les données de la littérature, très limitées, et la pratique restreinte à un seul centre français ne permettent pas de juger de l'ampleur et du sens de l'impact organisationnel que pourrait avoir le déploiement du traitement par MRgHIFU sur la pratique actuelle.

4. Point de vue des parties prenantes

4.1. Cadre et objectif de la consultation

Cette phase de consultation des parties prenantes a été proposée aux représentants des organismes professionnels et associations de patientes concernées par les fibromes utérins.

Le 2 mai 2024, six organismes professionnels²¹ et trois associations de patientes²² ont donc été sollicités afin de relire le rapport d'évaluation provisoire et de donner leurs points de vue sur les conclusions proposées.

4.2. Bilan des retours de la consultation

Cinq des six organismes professionnels sollicités²³ et une des trois associations sollicitées²⁴ ont répondu à cette consultation. Leurs contributions sont rapportées en annexe 19.

4.3. Synthèse de la consultation

4.3.1. Évaluation de la balance bénéfique/risque de l'USgHIFU comparativement à la myomectomie

Les CNP des infirmiers anesthésistes (CNPIA), de radiologie et imagerie médicale (G4), des manipulateurs d'électroradiologie médicale (CNPMEM) et le Collège de la médecine générale (CMG) ont indiqué n'avoir aucun commentaire à ajouter sur cette partie.

L'association de patientes Fibrome Info France a indiqué, qu'à la lecture du rapport et des conclusions, elle partageait les réserves de la HAS concernant la balance bénéfique/risque de l'USgHIFU.

Le CNP de gynécologie obstétrique et de gynécologie médicale (CNPGO-GM) a émis plusieurs remarques qui ont appelé à un besoin de clarification par la HAS. Ces clarifications ont été colligées dans le Tableau 12 ci-dessous.

Tableau 12 : Clarifications apportées par la HAS aux commentaires du CNPGO-GM sur l'évaluation de la balance bénéfique/risque de l'USgHIFU comparativement à la myomectomie

Réactions du CNPGO-GM	Clarifications apportées par la HAS
« Les données disponibles (bien illustrées par l'étude de Chen <i>et al.</i> (BJOG 2017), bien que limitées, sont en faveur d'une efficacité équivalente avec des complications moindres. Le risque faible de réintervention (2-3 % à 2 ans d'après Chen <i>et al.</i>) après HIFU est également un élément en faveur de la technique. »	Conformément à la méthodologie suivie, tirée de la méthode internationale GRADE, l'évaluation a tenu compte de l'ensemble des données disponibles après analyse critique de celles-ci. Les conclusions reposent ainsi sur le niveau d'évidence apporté par l'ensemble des études disponibles et non sur les résultats d'une étude isolée qui ne peut avoir plus de poids que les autres, du fait de ses limites méthodologiques et d'applicabilité (cf. annexe 10 pour le détail de l'analyse critique des études).

²¹ Le CNP de radiologie et imagerie médicale (G4), le CNP de gynécologie obstétrique et de gynécologie médicale (CNPGO-GM), le CNP des manipulateurs en électroradiologie médicale (CNPMEM), le CNP des infirmiers anesthésistes (CNPIA), le CNP d'anesthésie réanimation et de médecine péri-opératoire (CNPARMPO) et le Collège de la médecine générale (CMG).

²² Association Fibrome Info France, Association Endomind, Association Endofrance.

²³ Le CNPARMPO n'a pas répondu malgré différentes relances.

²⁴ Les associations Endomind et Endofrance ont indiqué ne pas souhaiter répondre, par manque de temps ou parce que le champ des fibromes n'est pas leur champ de compétence.

Réactions du CNPGO-GM	Clarifications apportées par la HAS
<p>« Le postulat qui est de considérer la myomectomie comme le gold standard du traitement des fibromes pose question. En effet 70 % des fibromes étant asymptomatiques ou pauci symptomatiques, le gold standard serait l'abstention. Pour rappel, les femmes afro-caribéennes ont une fertilité normale malgré l'incidence élevée des fibromes dans cette population. »</p>	<p>Le périmètre de l'évaluation est celui qui a été prévu au cadrage (cf. note de cadrage publiée sur le site de la HAS²⁵), en cohérence avec les recommandations en vigueur et en accord avec les professionnels consultés lors de cette étape - dont le CNPGO-GM qui n'avait fait aucune remarque à ce sujet lors de sa consultation. De plus, le périmètre de l'évaluation ne concerne pas les femmes asymptomatiques pour lesquelles une chirurgie n'est pas recommandée (cf. § 2.2.1 pour la population ciblée et § 1.3.1 pour la stratégie thérapeutique recommandée), il n'y a donc pas de justification à considérer l'abstention comme comparateur pour cette évaluation.</p>
<p>« Il n'existe aucun essai randomisé prospectif comparant la laparotomie et la coelioscopie, ou la coelioscopie, la laparotomie et la chirurgie robotique et pourtant chacun défend « sa » voie d'abord de prédilection et de nombreuses publications permettent d'avoir des cohortes informatives. »</p>	<p>La comparaison des différentes voies d'abord de la myomectomie entre elles n'entre pas dans le périmètre de la présente évaluation ; il s'agirait d'une autre évaluation à part entière. En revanche, l'hétérogénéité des différentes voies d'abord de la myomectomie dans les études comparatives avec l'USgHIFU a été soulevée dans le rapport (cf. § 3.2.4.3). C'est pourquoi la conclusion suggère que les études comparant l'USgHIFU et la myomectomie qui seront mises en place à l'avenir devraient - autant que possible - distinguer les différentes voies d'abord de la myomectomie.</p>
<p>« L'utilisation de l'UFS-QOL est incontournable. Il serait souhaitable d'en donner la MCID (différence minimale cliniquement pertinente). C'est certes un outil subjectif, mais c'est un Patient Reported Outcomes, donc très pertinent. L'utilisation de score de saignement est complexe car il n'existe que 1) la quantification dans les protections (très lourd à mettre en œuvre) ou 2) le score de Higham, qui reste assez imprécis et, est mis en défaut avec l'utilisation de culottes menstruelles et de cup. »</p>	<p>Le groupe d'experts a été interrogé sur la significativité clinique des différences de scores rapportées : des différences de treize à 23 points telles que retrouvées dans l'étude de Laughlin-Tommaso <i>et al.</i> comparant le MRgHIFU à l'EAU (cf. § 3.5.3.2) ont été jugées cliniquement significatives par les experts. Cette précision a été ajoutée dans l'argumentaire.</p> <p>Le score de qualité de vie de l'UFS-QoL a bien été pris en compte dans l'évaluation mais en critère secondaire, du fait que la qualité de vie est importante à évaluer mais qu'il s'agit d'un critère subjectif et qu'il ne reflète qu'indirectement l'efficacité du traitement sur les symptômes ayant justifié la prise en charge thérapeutique.</p> <p>En ce qui concerne le score de symptômes de l'UFS-QoL, il a été intégré dans l'évaluation uniquement comme critère de substitution aux critères principaux définis pour l'évaluation. En effet, initialement ce sont les saignements associés aux fibromes d'une part, et les douleurs/gênes d'autre part, qui ont été définis comme critères principaux d'évaluation de l'efficacité, du fait qu'ils reflètent directement l'efficacité du traitement sur les symptômes principaux justifiant une prise en charge thérapeutique. Au regard de l'absence de ce type de données dans les études, le score global de symptômes a été retenu comme critère substitutif mais ce dernier présente la limite d'être non seulement subjectif mais aussi de ne pas permettre la distinction des différents symptômes pouvant être associés aux fibromes. Il ne reflète donc qu'indirectement l'efficacité du traitement puisque l'ensemble des symptômes, qu'ils soient primaires tels que les saignements, ou secondaires tels que la fatigue, sont combinés. Les limites de ce score composite ont été soulignées par plusieurs experts interrogés (cf. § 3.2.5.1) qui ont confirmé la nécessité de disposer d'études distinguant les différents symptômes.</p>

²⁵ Haute Autorité de Santé. Evaluation des ultrasons focalisés de haute intensité pour le traitement des fibromes utérins symptomatiques. Note de cadrage. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2023. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3445537/fr/evaluation-des-ultrasons-focalises-de-haute-intensite-pour-le-traitement-des-fibromes-uterins-symptomatiques-note-de-cadrage

4.3.2. Évaluation de la balance bénéfique/risque de l'USgHIFU comparativement à l'embolisation des artères utérines

Le CNPIA, le G4, le CNPMM et le CMG ont indiqué n'avoir aucun commentaire à ajouter sur cette partie.

Le CNPGO-GM considère qu'en l'absence d'étude comparative, il est impossible de comparer la balance bénéfique/risque entre les deux techniques. Il ajoute toutefois que concernant la fertilité, l'avantage est nettement pour l'USgHIFU qui n'expose à aucune complication spécifique et qui préserve une fertilité normale, alors que l'embolisation expose aux synéchies et à des complications obstétricales (prématurité, retard de croissance, trouble de la placentation et hémorragies du post partum).

L'association de patientes Fibrome Info France a appuyé le fait qu'il n'existe pas d'étude à ce jour permettant l'évaluation de la balance bénéfique/risque de l'USgHIFU comparativement à l'embolisation.

4.3.3. Évaluation de la balance bénéfique/risque du MRgHIFU comparativement à la myomectomie

L'ensemble des CNP a indiqué n'avoir aucun commentaire à ajouter sur cette partie.

L'association de patientes Fibrome Info France a souligné que le manque de robustesse de la seule étude existante comparant la myomectomie au MRgHIFU ne permet pas de se prononcer sur la balance bénéfique/risque.

4.3.4. Évaluation de la balance bénéfique/risque du MRgHIFU comparativement à l'embolisation des artères utérines

Le CNPIA, le CNPMM, le G4 et le CMG ont indiqué n'avoir aucun commentaire à apporter sur cette partie.

L'association de patientes Fibrome Info France a appuyé le fait que les études comparatives identifiées sur le sujet comportent des biais ne permettant pas de conclure à une efficacité équivalente, inférieure ou supérieure du MRgHIFU comparativement à l'embolisation.

Le CNPGO-GM a émis un commentaire sur cette partie qui a appelé à un besoin de clarifications par la HAS. Ces clarifications ont été colligées dans le Tableau 13 ci-dessous.

Tableau 13 : Clarifications apportées par la HAS aux commentaires du CNPGO-GM sur l'évaluation de la balance bénéfique/risque du MRgHIFU comparativement à l'embolisation des artères utérines

Réaction du CNPGO-GM	Clarifications apportées par la HAS
« Dans ces chapitres, il n'est pas fait mention des douleurs postopératoires de l'EAU, qui sont majeures et nécessitent une hospitalisation prolongée avec des antalgiques majeurs. La question de la fertilité après EAU est peu questionnée, alors que les résultats (certes biaisés) posent question. »	<p>En l'absence d'étude de haut niveau de preuves comparant les complications liées à l'une et l'autre des deux techniques dont les douleurs postopératoires, il n'est pas possible de conclure sur la balance bénéfices/risques du MRgHIFU vis-à-vis de l'EAU.</p> <p>Comme précisé dans le rapport, les résultats relatifs à la fertilité sont extraits uniquement à titre descriptif, de façon à documenter les grossesses pouvant survenir après EAU et MRgHIFU, mais ne permettent pas de tirer de conclusions comparatives entre le MRgHIFU et l'EAU quant à un éventuel risque plus élevé d'infertilité.</p>

4.3.5. Commentaires des parties prenantes sur les conclusions provisoires

Le G4 et le CNPIA ont indiqué n'avoir aucun commentaire à formuler sur les conclusions.

Le CNPME est en accord avec la nécessité de réalisation d'études françaises. Il ajoute que ces études pourraient également comparer l'impact organisationnel sur les équipes médicales et paramédicales impliquées dans les deux modalités de guidage ainsi que les besoins en formation.

L'association de patientes Fibrome Info France est d'accord avec les conclusions mentionnées dans le rapport de la Haute Autorité de santé. Elle a de plus souhaité souligner, en sa qualité d'association de patientes, la nécessité d'effectuer des études comparatives permettant une évaluation de l'USgHIFU dans le contexte français.

Le CMG est en accord avec la nécessité de réalisation d'études françaises. Il précise que le choix des critères à évaluer dans ces études pourrait être aidé par l'expérience du CHU de Bordeaux.

Le CNPGO-GM a émis plusieurs commentaires sur les conclusions provisoires qui ont appelé à un besoin de clarifications par la HAS. Ces clarifications ont été colligées dans le Tableau 14 ci-dessous.

Tableau 14 : Clarifications apportées par la HAS aux réactions du CNPGO-GM sur les conclusions provisoires

Réaction du CNPGO-GM	Clarifications apportées par la HAS
« L'argument concernant le caractère exclusivement asiatique des études pour justifier le besoin d'études françaises est discutable, puisque les myomes des femmes asiatiques ne sont pas connus pour évoluer différemment des femmes européennes. »	L'argument concerne les différences relatives à l'ensemble du système de soins (populations de patientes, pratiques médicales, organisation du système de soins), et le fait que ces études asiatiques soient de faible niveau de preuve. Il est nécessaire de disposer d'études dont le contexte de soins est proche du contexte français. Une nuance dans ce sens a été apportée dans la conclusion qui précise le besoin d'un recueil de données à partir d'études françaises ou d'études réalisées dans un contexte de soins proche du contexte français.
« Le caractère mini-invasif ne semble pas suffisamment pris en compte dans l'évaluation, et c'est pourtant ce qui est demandé par les patientes. C'est un argument très fort pour les femmes, et en termes de convalescence et de reprise des activités (donc médico-économique). Les patientes seront prêtes à deux procédures HIFU plutôt qu'une chirurgie avec incision. »	L'avantage théorique lié au caractère mini-invasif est explicité tout au long du rapport, tout en soulignant les risques de récurrence des fibromes et de réinterventions pouvant être associés au traitement par HIFU. Les attentes des professionnels et des patientes vis-à-vis de cette option thérapeutique mini-invasive sont également explicitées dans l'argumentaire du rapport. Les données de sécurité disponibles à ce jour ne permettent toutefois pas de confirmer cet avantage théorique. Cette incertitude a été soulignée par plusieurs des experts interrogés comme étant une limite majeure nécessitant d'être évaluée dans des études bien menées en contexte de soins apparenté aux pratiques françaises avant que l'HIFU ne puisse être validé et diffusé largement en pratique. Cette incertitude a également été soulignée par l'association de patientes Fibrome Info France qui a indiqué partager les conclusions de la HAS et appuyé la nécessité d'études françaises au vu des données actuelles de faible niveau de preuve.

4.3.6. Remarques générales sur le rapport

Le G4 a indiqué ne pas avoir de commentaire concernant l'évaluation de la modalité de traitement par USgHIFU, à l'exception du fait que le taux de complications lui paraît supérieur à celui du traitement guidé par l'IRM, qu'il estime lié à la moindre précision du guidage par échographie en comparaison au guidage par IRM. Concernant l'évaluation de la modalité de guidage par IRM, le G4 souligne deux écueils à lever avant d'envisager le développement de la technique par MRgHIFU en pratique clinique.

D'une part, le fait que les données scientifiques actuelles dans un système de soins similaire au système français sont très limitées. D'autre part, que des données médico-économiques comparant le MRgHIFU à l'embolisation et à la myomectomie seront nécessaires au préalable, du fait du coût conséquent des appareils (le G4 indique qu'il a connaissance d'au moins un protocole en cours actuellement en France).

L'association de patientes Fibrome Info France indique qu'en sa qualité d'association de malades elle accueille favorablement toutes les innovations thérapeutiques dont le service rendu est prouvé. Ainsi, au regard du travail d'évaluation de la HAS, elle souligne partager les conclusions générales relatives aux données de faible niveau de validité et formule le souhait que des études randomisées soient réalisées en France avec des méthodologies robustes dans le but de collecter données fiables sur :

- le niveau d'efficacité de l'HIFU comparé à l'embolisation ou la myomectomie ;
- la fertilité ;
- les brûlures cutanées de 1^{er} et 2nd degré au niveau abdominal ;
- la taille maximale et le nombre de fibromes maximum éligibles à l'HIFU ;
- le nombre de réintervention après un premier traitement par HIFU ;
- la douleur, la qualité de vie, la santé sexuelle ;
- la réduction du volume des fibromes ;
- les complications décrites dans les études, telles que : les pertes vaginales, les troubles urinaires, des troubles gastrointestinaux, la névralgie sciatique...

L'association souligne également la nécessité que le traitement des fibromes par HIFU fasse l'objet d'un encadrement strict permettant de sécuriser sa pratique et garantir la précision du geste technique qui doit être maîtrisé par les équipes médicales habilitées à prodiguer cet acte.

Le CMG souligne que l'embolisation des artères utérines a été un grand progrès dans le traitement des fibromes dans les années 1990. Il souligne qu'il faudrait maintenant pouvoir proposer des alternatives aux femmes éligibles, telles que le MRgHIFU, mais étayées par des études cliniques valides.

Le CNPGO-GM a émis plusieurs remarques générales sur le rapport qui ont appelé à un besoin de clarifications par la HAS. Ces clarifications ont été colligées dans le Tableau 15 ci-dessous.

Tableau 15 : Clarifications apportées par la HAS aux commentaires du CNPGO-GM sur les conclusions provisoires

Réaction du CNPGO-GM	Clarifications apportées par la HAS
« Le CNPGO-GM souligne le sérieux et l'importance de ce travail et du rapport. Il faudrait rapidement faire le même type de travail sur l'évaluation de la radiofréquence dans le traitement des fibromes vs chirurgie et embolisation. Cependant, le CNPGO-GM émet des réserves sur la conclusion finale. Cette position fera de la France l'un des seuls pays européens ne pouvant proposer ce traitement aux femmes atteintes de fibromes, ce qui est difficile à accepter quand on connaît la fréquence de cette pathologie et son impact sur la vie des femmes, sans oublier l'ignorance des complications de la myomectomie incluant les conséquences adhérentielles et les ruptures utérines potentielles lorsque ces patientes sont enceintes. »	Il est important de noter que l'avis de la HAS vise à répondre à la question du remboursement pérenne de cette technique par l'Assurance maladie. Les données disponibles à ce jour, tant sur l'efficacité que sur la sécurité, sont insuffisantes pour statuer sur cette question. D'après le rapport cité par le CNPGO-GM (étude FUSF, State of the Field Report - October 2023), il est à noter que l'HIFU dans le traitement des fibromes utérins n'est pris en charge en Europe qu'en Allemagne (et il semble que ce ne soit que la modalité de traitement par MRgHIFU ²⁶) et dans certaines régions d'Italie. La France n'est donc pas le seul pays d'Europe à ne pas rembourser cet acte qui, de plus, pour l'USgHIFU, n'est pas du tout déployé sur le territoire. Enfin, les conclusions de la HAS, basées sur une mise à jour de la littérature la plus récente, sont en cohérence avec les recommandations françaises,

²⁶ [Reimbursement in the German Public Health Insurance System December 2021.pdf \(fusfoundation.org\)](https://www.fusfoundation.org/Reimbursement%20in%20the%20German%20Public%20Health%20Insurance%20System%20December%202021.pdf)

Réaction du CNPGO-GM	Clarifications apportées par la HAS
	<p>européennes et internationales disponibles (cf. annexe 5 du rapport).</p> <p>L'absence de remboursement pérenne de l'acte à ce stade n'empêche pas les centres intéressés de déployer la technique via d'autres types de financement. Comme précisé en conclusions, la HAS encourage le déploiement de cet acte au travers de protocoles de recherche en France et le recueil de données issues d'études réalisées dans des pays dont le système de soins est similaire. Les données ainsi produites - dans un cadre respectant la sécurité des patientes - permettront à la HAS de réévaluer cette modalité de traitement ultérieurement et de rendre un avis sur son éventuel remboursement.</p>
<p>« Il nous semble à l'inverse que la littérature actuelle, malgré ses limites, positionne l'HIFU comme un traitement prometteur et potentiellement moins morbide que la chirurgie, tel que les britanniques l'ont positionné dans les recommandations du NICE avec un taux de remboursement à 4 150 £. À ce titre, il pourrait être proposé dès maintenant comme une option. »</p>	<p>Il est à noter que dans ses recommandations de 2019, le NICE indique que cette technique ne doit être utilisée qu'avec des dispositions particulières, notamment le recueil du consentement de la patiente et la réalisation de l'acte dans un cadre strict de conditions d'audit ou de recherche²⁷ (18). Le NICE ajoute également dans ses recommandations qu'il encourage la réalisation d'études et la collecte de données prospectives²⁸. Par ailleurs, il est également précisé sur le site du NICE que la réévaluation de ces recommandations a été envisagée en juillet 2022 mais qu'en raison de l'absence de nouvelles données probantes²⁹ elle n'aura lieu qu'en 2025. Concernant le remboursement à 4 150 £, la HAS n'a pas retrouvé de données à ce sujet, et d'après les éléments identifiés, le MRgHIFU n'est pas pris en charge et le remboursement de l'USgHIFU n'était pas encore statué en septembre 2023³⁰.</p>
<p>« Par ailleurs, le rapport précise que l'HIFU-IRM est plus long, plus difficile techniquement mais omettent de dire que les résultats sont moins bons que par la technique HIFU-Echo et que cette technique est plus onéreuse. D'une façon générale, il convient de noter que le coût d'un appareil HIFU est onéreux, ce qui limitera le nombre de centres capables de l'acheter. L'existence de cette procédure va créer une demande, mais à laquelle il sera difficile de faire face vu le faible nombre d'appareils. Cela va déboucher sur des listes d'attente interminables, et ne pourra répondre aux intérêts de la santé publique. Le coût d'achat des machines est un élément essentiel en termes de santé et nécessite de réaliser des études médico-économiques car par contre, il n'y a aucun produit consommable spécifique lors de la réalisation d'une intervention</p>	<p>Cette évaluation traite des actes d'USgHIFU et de MRgHIFU séparément, qui sont chacun comparés aux techniques actuellement remboursées et recommandées en France. Le périmètre de cette évaluation ne concerne pas la comparaison de la balance bénéfique/risque des deux modalités de guidage du traitement par HIFU. Il en est de même pour les autres techniques non remboursées et non recommandées à ce jour en France. Un avis sur le remboursement de ces différentes techniques ne peut être donné qu'après évaluation de la balance bénéfique/risque comparative aux traitements alors validés, recommandés et pris en charge par l'Assurance maladie, c'est-à-dire l'hystérectomie, la myomectomie et l'embolisation des artères utérines.</p>

²⁷ « *Current evidence on the safety of ultrasound-guided high-intensity transcutaneous focused ultrasound for symptomatic uterine fibroids shows there are well-recognised complications including skin burns. The evidence on efficacy is limited in quality. Therefore, this procedure should only be used with special arrangements for clinical governance, consent, and audit or research.* »

²⁸ « *NICE encourages further research and prospective data collection. Studies comparing ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound with other therapies such as uterine artery embolisation and MRI-guided high-intensity transcutaneous focused ultrasound would be useful.* »

²⁹ [Project information | Ultrasound-guided high-intensity transcutaneous focused ultrasound for symptomatic uterine fibroids | Guidance | NICE](#) : « *The guidance was considered for reassessment in July 2022 and it was concluded that NICE will not be updating this guidance at this stage.* »

³⁰ [Focused Ultrasound Reimbursement in the United Kingdom ICD-10 and OPCS procedure codes September 2023.pdf \(fusfoundation.org\)](#)

Réaction du CNPGO-GM	Clarifications apportées par la HAS
<p>aussi bien par USgHIFU que MRgHIFU. Il n'y a aucune comparaison avec d'autres techniques mini-invasives (radiofréquence ou micro-ondes) qui nécessitent des investissements bien moindres mais par contre, des consommables chers pour chaque traitement, et semblent offrir des résultats au moins équivalents. Ces techniques seront plus accessibles à court terme et pourront répondre à la demande mais là aussi les études médico-économiques pourront éclairer la prise en charge respective des alternatives à la chirurgie qui deviennent incontournables. »</p>	
<p>Le rapport est exhaustif concernant la situation en France du traitement actuel des fibromes : médicale, chirurgicale et radio interventionnelle : embolisation des artères utérines avec deux centres seulement expert en HIFU IRM en France initialement CHU Bordeaux et Tours et actuellement un seul centre à Bordeaux. En Chine, la situation est différente, avec des unités thérapeutiques opérationnelles depuis plus de 10 ans, et une littérature conséquente et très peu d'essais randomisés. Au regard des différentes études, on constate qu'il n'y a pas de supériorité sur les symptômes (douleur, saignement) d'une méthode sur l'autre, avec cependant une santé reproductive plutôt en faveur de l'HIFU, ainsi que des complications majeures moins importantes dans le groupe HIFU.</p> <p>Un impératif à cette technologie si elle était implémentée en France est le suivi prospectif sur l'efficacité à court moyen et long terme, les grossesses et leur issue, les complications à court moyen et long terme ; les transformations organisationnelles et l'évolution des indications potentielles. En ce point, l'HIFU se rapproche des techniques de radiothérapie avec pour point commun : la zone cible et les zones adjacentes, sans les contraintes de la radioprotection. L'arrivée de cette thérapie par ultra son pourrait faire repenser la prise en charge des femmes ayant des fibromes sur le modèle du cancer et de l'endométriose, pour générer un plan Fibrome permettant de stimuler la recherche sur la compréhension et facteur de risque de cette pathologie, les traitements moins invasifs, des dépistages ciblés sur des population à risque (afro caraïbe, surpoids, dysrégulation hormonale, association à la pathologie endométriose, facteurs génétiques, nutritionnels et environnements ...).</p> <p>Cependant, à propos des travaux de recherche suggérés, il est proposé un RCT comparant myomectomie et HIFU. Les lecteurs du CNPGO-GM s'interrogent sur la proposition de faire des études sur « les fibromes français », lorsque l'on sait que plus de 200 000 femmes ont été traitées à ce jour par HIFU (1) qu'il existe 227 HIFU Centers dans le monde et que depuis 2019, le NICE (UK) a inséré l'HIFU dans les algorithmes thérapeutiques (2) en proposant un remboursement de 4150 £ en décembre 2020. Par ailleurs, ce type d'essai semble très difficile à mettre en place en raison des difficultés méthodologiques et éthiques liées à l'organisation d'un RCT chirurgie versus alternative. En effet, les patientes devront</p>	<p>Ce que montre ce rapport est qu'il existe des incertitudes sur l'efficacité et la sécurité de l'USgHIFU comparative à la myomectomie et l'EAU. Les incertitudes soulevées dans ce rapport nécessitent d'être approfondies dans des études bien menées de façon que le déploiement de la technique, pour laquelle il n'y a aucun recul en France et aucune donnée européenne, se fasse de façon sécurisée pour les patientes. La nécessité de mise en place d'essais contrôlés randomisés bien menés est partagée par des experts de terrains interrogés par la HAS dans le cadre du groupe d'experts et par les autres parties prenantes professionnelles interrogées ainsi que par l'association de patientes Fibrome Info France. Ces recommandations sont aussi celles du NICE, ainsi que celles du CNGOF de 2011 (9). Enfin, des essais contrôlés randomisés comparant le MRgHIFU à la chirurgie sont en cours au moins en Allemagne³¹ et aux Pays-Bas³². En revanche, comme précisé plus haut, suite aux réactions du CNPGO-GM, la HAS a modifié ses conclusions en précisant qu'elle encourage la réalisation d'études françaises ou réalisées dans des contextes de soins similaires au contexte français.</p>

³¹ [Search for: Other terms: NCT03948789 | Card Results | ClinicalTrials.gov](#)

³² [MYCHOICE – MYCHOICE \(my-choice.eu\)](#)

Réaction du CNPGO-GM	Clarifications apportées par la HAS
<p>choisir entre un traitement en ambulatoire avec reprise d'une vie active à 72 H et l'autorisation rapide de débuter une grossesse, versus une hospitalisation plus longue, d'éventuelles complications post-opératoires, un arrêt de travail d'au moins 15 jours et habituellement une attente d'au moins 6 mois pour concevoir. On comprend aisément que les patientes refuseront d'entrer dans un tel essai thérapeutique. Peu de femmes accepteront l'idée de la randomisation HIFU vs chirurgie car elles veulent l'HIFU et pas la chirurgie. Ce type d'évaluation nous semble avoir un caractère trop strict, et en décalage avec la réalité du terrain. Les études ne peuvent répondre à toutes les questions, et il n'est pas possible de mener 50 études en scindant les populations. Les fibromes sont souvent multiples, certains dans la cavité qui font saigner et d'autres qui sont gros et font mal ; la prise en charge dépend de tant de facteurs, tout cela est tellement hétérogène... il paraît difficile de faire des études randomisées explorant toutes les situations.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Étude FUSF, <i>State of the Field Report -October 2023</i> (pp 196) – Non cité dans le rapport - <i>Ultrasound-guided high-intensity transcutaneous focused ultrasound for symptomatic uterine fibroids. National Institute for Health and Care Excellence (NICE)- 2019 Recommendations. Interventional procedures guidance (IPG657), 24 July 2019</i> 	

5. Conclusion et perspectives

L'objectif de ce rapport était d'évaluer l'efficacité et la sécurité du traitement des fibromes utérins par USgHIFU d'une part, et par MRgHIFU d'autre part, comparativement à la myomectomie et à l'embolisation des artères utérines, afin de statuer sur la pertinence de la prise en charge de ces actes par l'Assurance maladie.

Cette évaluation a compilé une recherche systématique et analyse critique des données de la littérature disponible et le recueil de l'opinion d'experts (professionnels et patientes) et parties prenantes concernées par le sujet.

Évaluation de l'acte par USgHIFU

Considérant l'analyse de la littérature et l'opinion des experts, l'évaluation de l'acte de traitement des fibromes utérins par USgHIFU est marquée par un contexte dans lequel i) l'acte n'a jamais été pratiqué en France, ii) les données comparatives à l'embolisation des artères utérines sont inexistantes, iii) les données comparatives à la myomectomie sont issues exclusivement d'études réalisées dans des contextes de soins éloignés du contexte français et sont de faible qualité méthodologique et iv) les recommandations françaises, européenne et internationales s'accordent sur le manque de données comparant les traitements conventionnels et l'USgHIFU pour définir la place de ce dernier dans la stratégie de prise en charge des fibromes utérins. En raison des limites associées aux données de la littérature, les résultats disponibles à ce jour ne sont qu'exploratoires. Ces résultats n'ont pas permis de dégager d'hypothèse sur l'efficacité à court terme de l'USgHIFU comparativement à la myomectomie en raison de l'absence d'étude portant sur les symptômes associés aux fibromes pris individuellement. Concernant l'efficacité sur le moyen/long terme, les données font émerger l'hypothèse d'un risque de réinterventions plus élevé qu'avec la myomectomie. Quant à l'évaluation de la sécurité, si les données comparatives laissent émerger l'hypothèse d'une moindre fréquence de survenue des complications, elles sont insuffisantes pour confirmer le caractère mini-invasif voire non invasif de l'USgHIFU. De plus, certaines complications décrites dans des études non comparatives laissent supposer que des complications graves sur le long terme liées à l'action des HIFU sur des zones initialement non ciblées pourraient survenir. Cette observation met en avant la question de la précision du guidage par échographie pour un tel traitement et le manque de données modélisant la diffusion des HIFU dans la cavité pelvienne. Enfin, en raison de l'absence de pratique de l'USgHIFU en France, les données disponibles sur les conditions de réalisation, les besoins en formation initiale et continue et sur l'impact organisationnel sont éparpillées, ne s'appliquent pas directement au contexte de soins français et les opinions des experts ne peuvent qu'être extrapolées de leurs expériences des autres traitements des fibromes.

Considérant l'ensemble de ces éléments appuyés par des avis divergents des experts interrogés quant au bienfondé de la diffusion de l'acte à ce stade des connaissances, **il n'est pas possible de conclure, au regard des données disponibles, à une balance bénéfice/risque favorable de l'USgHIFU vis-à-vis de la myomectomie.**

Compte tenu des avantages théoriques de cette technologie, notamment son caractère mini-invasif, et des attentes des patientes et des professionnels à son égard, il apparaît nécessaire d'obtenir des données d'efficacité et de sécurité de la technique sur le court, moyen et long terme extrapolables au contexte français, de façon à ce que la HAS puisse réévaluer l'acte de traitement par USgHIFU à la lumière de ces données. Dans cette perspective, la HAS encourage la mise en place d'études françaises ou d'études réalisées dans des contextes de soins similaires au contexte de soins français. Ces études devraient être en priorité :

- des essais contrôlés randomisés bien menés permettant :
 - de répondre à la question de l'efficacité et de la sécurité à court, moyen et long terme de l'USgHIFU comparativement à la myomectomie d'une part, et à l'embolisation des artères utérines d'autre part, en distinguant les différentes voies d'abord de ces traitements de référence. Les critères de jugement à appliquer en priorité dans ces études seraient, pour l'efficacité, les saignements et les douleurs évalués avec des outils adaptés ainsi que les réinterventions et la qualité de vie. Pour la sécurité il s'agirait du recensement exhaustif des complications en peropératoire et postopératoire à court, moyen et long terme. La durée de suivi devrait être *a minima* de deux à cinq ans ;
 - de documenter l'impact organisationnel en termes de durées de procédure, d'hospitalisation et de durée d'arrêt de travail ;
 - et de préciser les indications, d'encadrer la formation de l'ensemble des professionnels concernés, les conditions de réalisation et l'information éclairée qui sera fournie aux patientes ;
- des cohortes de patientes traitées de façon à documenter les éventuelles complications rares et la santé reproductive à court, moyen et long termes.

Évaluation de l'acte par MRgHIFU

De l'analyse de la littérature et de l'opinion des experts, il ressort que l'évaluation de l'acte de traitement des fibromes utérins par MRgHIFU est marquée par un contexte dans lequel i) l'acte est très peu diffusé sur le territoire (un seul centre en France), ii) les données comparatives à la myomectomie sont inexistantes, iii) les données comparatives à l'embolisation des artères utérines sont peu nombreuses, de faible qualité méthodologique et issues de contextes éloignés du contexte de soins français et iv) les recommandations françaises, européenne et internationales s'accordent sur le manque de données comparant les traitements conventionnels et le MRgHIFU pour définir la place de ce dernier dans la stratégie de prise en charge des fibromes utérins. En raison du faible nombre d'études et de leurs limites, les données de la littérature ne sont qu'exploratoires et n'ont pas permis de tirer de conclusion. Si l'hypothèse d'une moindre efficacité du MRgHIFU comparativement à l'embolisation des artères utérines a émergé, les preuves sont trop limitées pour se prononcer avec certitude. Quant à l'évaluation de la sécurité, les données comparatives sont inexistantes et bien que les données non comparatives laissent entrevoir une faible fréquence de survenue des complications, elles ne sont pas suffisamment solides pour statuer vis-à-vis du fait que le MRgHIFU engendrerait peu d'effets secondaires. Par ailleurs, la définition des conditions de réalisation et l'appréciation de l'impact organisationnel de l'acte dont le besoin en formations, sont deux questions auxquelles il est difficile de répondre en raison de l'absence de données de la littérature et du retour de l'expérience d'un seul centre qui est encore limitée en termes de volume d'actes. La consultation d'experts ne pratiquant pas l'acte et dont les avis divergent mettent en évidence les défis que pourraient représenter le déploiement de la pratique.

Considérant l'ensemble de ces éléments, et les positions hétérogènes des experts consultés concernant l'appréciation des bénéfices et des risques du MRgHIFU en l'état actuel des connaissances, **il n'est pas possible de statuer, au regard des données disponibles sur l'efficacité du MRgHIFU comparativement aux traitements de référence, ni sur sa sécurité.**

Compte tenu des avantages théoriques de cette technologie, notamment son caractère mini-invasif, des attentes des patientes à son égard, et de l'expérience bordelaise dont le retour est encourageant, il apparaît nécessaire d'obtenir des données d'efficacité et de sécurité de la technique sur le court, moyen et long terme extrapolables au contexte français, de façon à ce que la HAS puisse réévaluer l'acte de traitement par MRgHIFU à la lumière de ces données. Dans cette perspective, et à l'instar de ce qui est proposé pour l'USgHIFU, la HAS encourage la mise en place d'études françaises ou

d'études réalisées dans des contextes de soins similaires au contexte de soins français. Ces études devraient être en priorité :

- des essais contrôlés randomisés bien menés permettant
 - de répondre à la question de l'efficacité et de la sécurité à court, moyen et long terme du MRgHIFU comparatives à la myomectomie d'une part, et à l'embolisation des artères utérines d'autre part, en distinguant les différentes voies d'abord de ces traitements de référence. Les critères de jugement à appliquer en priorité dans ces études seraient, pour l'efficacité, les saignements et les douleurs évalués avec des outils adaptés et les réinterventions. Pour la sécurité, il s'agirait du recensement exhaustif des complications en peropératoire et postopératoire à court, moyen et long terme. La durée de suivi devrait être *minima* de deux à cinq ans ;
 - de documenter l'impact organisationnel en termes de durées de procédure, d'hospitalisation et de durée d'arrêt de travail ;
 - de préciser les indications, d'encadrer la formation de l'ensemble des professionnels concernés, les conditions de réalisation et l'information éclairée qui sera fournie aux patientes ;
- des cohortes de patientes traitées de façon à documenter les éventuelles complications rares et la santé reproductive à court, moyen et longs termes.

Il est à noter que deux essais contrôlés européens sont en cours de recrutement : un essai multicentrique allemand comparant le MRgHIFU à la myomectomie³³ et un essai néerlandais comparant le MRgHIFU à l'hystérectomie, l'EAU et la myomectomie³⁴.

³³ [Study Details | Phase III Study of MR-Guided Focused Ultrasound Surgery for the Treatment of Uterine Fibroids Compared to Myomectomy | ClinicalTrials.gov](#)

³⁴ [The study – MYCHOICE \(my-choice.eu\)](#)

Références bibliographiques

1. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada, Vilos GA, Allaire C, Laberge PY, Leyland N. The management of uterine leiomyomas. SOGC clinical practice guideline. *J Obstet Gynaecol Can* 2015;37(2):157-78.
[http://dx.doi.org/10.1016/S1701-2163\(15\)30338-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1701-2163(15)30338-8)
2. Al-Hendy A, Madueke-Laveaux OS, Bakir VL. Uterine fibroids. *BMJ best practice*. London: BMJ Publishing Group; 2022.
<https://bestpractice.bmj.com/topics/en-us/567/pdf/567/Uterine%20fibroids.pdf>
3. Stewart EA, Cookson CL, Gandolfo RA, Schulze-Rath R. Epidemiology of uterine fibroids: a systematic review. *BJOG* 2017;124(10):1501-12.
<http://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.14640>
4. Santé publique France, Peyronnet A, Gorla S, Chesneau J, Canis M, Kahn V, *et al.* Épidémiologie du fibrome utérin pris en charge médicalement en France de 2013 à 2017. Saint-Maurice: SPF; 2022.
<https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/exposition-a-des-substances-chimiques/perturbateurs-endocriniens/documents/enquetes-etudes/epidemiologie-du-fibrome-uterin-pris-en-charge-medicalement-en-france-de-2013-a-2017>
5. Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nonpregnant women of reproductive age. *Int J Gynaecol Obstet* 2011;113(1):3-13.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2010.11.011>
6. Freytag D, Günther V, Maass N, Alkatout I. Uterine fibroids and infertility. *Diagnostics* 2021;11:1455.
<http://dx.doi.org/10.3390/diagnostics11081455>
7. Fernandez H, Chabbert Buffet N, Allouche S. Prévalence du fibrome utérin en France et impact sur la qualité de vie à partir d'une enquête menée auprès de 2500 femmes de 30-55 ans. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2014;43(9):721-7.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jgyn.2014.07.006>
8. Haute Autorité de Santé. Traitements non médicamenteux des fibromes utérins. Fiche pertinence. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2022.
https://www.has-sante.fr/cms/p_3323001/fr/traitements-non-medicamenteux-des-fibromes-uterins-fiche-pertinence
9. Collège national des gynécologues et obstétriciens français. Actualisation de la prise en charge des myomes : recommandations pour la pratique clinique - texte des recommandations. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2011;40(8):953-61.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jgyn.2011.09.025>
10. Collège national des gynécologues et obstétriciens français, Brun JL, Plu-Bureau G, Huchon C, Ah-Kit X, Barral M, *et al.* Prise en charge des ménorragies : recommandations pour la pratique clinique du Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF). *Gynecol Obstet Fertil Senol* 2022;50(5):345-73.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.gofs.2022.02.078>
11. American College of Obstetricians and Gynecologists. Management of symptomatic uterine leiomyomas. *ACOG Practice Bulletin*, Number 228. *Obstet Gynecol* 2021;137(6):e100-e15.
<http://dx.doi.org/10.1097/AOG.0000000000004401>
12. European Menopause and Andropause Society, Pérez-López FR, Ornat L, Ceausu I, Depypere H, Erel CT, *et al.* EMAS position statement: management of uterine fibroids. *Maturitas* 2014;79(1):106-16.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2014.06.002>
13. Gizzo S, Saccardi C, Patrelli TS, Ancona E, Noventa M, Fagherazzi S, *et al.* Magnetic resonance-guided focused ultrasound myomectomy: safety, efficacy, subsequent fertility and quality-of-life improvements, a systematic review. *Reprod Sci* 2014;21(4):465-76.
<http://dx.doi.org/10.1177/1933719113497289>
14. American Association of Gynecologic Laparoscopists. AAGL practice report: practice guidelines for the diagnosis and management of submucous leiomyomas. *J Minim Invasive Gynecol* 2012;19(2):152-71.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jmig.2011.09.005>
15. American College of Radiology, Knuttinen MG, Stark G, Hohenwarter EJ, Bradley LD, Braun AR, *et al.* ACR Appropriateness Criteria® radiologic management of uterine leiomyomas. *J Am Coll Radiol* 2018;15(5 Suppl):S160-S70.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacr.2018.03.010>
16. Health Quality Ontario, Pron G. Magnetic resonance-guided high-intensity focused ultrasound (MRgHIFU) treatment of symptomatic uterine fibroids: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser* 2015;15(4).
<http://dx.doi.org/http://www.hqontario.ca/evidence/publications-and-ohtac-recommendations/ontario-health-technology-assessment-series/mr-guided-hifu>
17. National Institute for Health and Care Excellence. Magnetic resonance image-guided transcutaneous focused ultrasound for uterine fibroids. *Interventional procedures guidance*. London: NICE; 2011.
<https://www.nice.org.uk/guidance/ippg413/resources/magnetic-resonance-imageguided-transcutaneous-focused-ultrasound-for-uterine-fibroids-pdf-1899869566932421>
18. National Institute for Health and Care Excellence. Ultrasound-guided high-intensity transcutaneous focused ultrasound for symptomatic uterine fibroids. *Interventional procedures guidance*. London: NICE; 2019.
<https://www.nice.org.uk/guidance/ippg657/resources/ultrasound-guided-highintensity-transcutaneous-focused-ultrasound-for-symptomatic-uterine-fibroids-pdf-1899874169080261>
19. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada, Carranza-Mamane B, Havelock J, Hemmings R. The management of uterine fibroids in women with otherwise unexplained infertility. *J Obstet Gynaecol Can* 2015;37(3):277-85.
[http://dx.doi.org/10.1016/S1701-2163\(15\)30318-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1701-2163(15)30318-2)
20. Haute Autorité de Santé. Description générale de la procédure d'évaluation d'actes professionnels. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2018.

https://www.has-sante.fr/jcms/c_2832068/fr/description-generale-de-la-procedure-d-evaluation-d-actes-professionnels

21. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *PLoS Med* 2021;18(3):e1003583. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1003583>
22. Haute Autorité de Santé. Evaluation des ultrasons focalisés de haute intensité pour le traitement des fibromes utérins symptomatiques. Note de cadrage. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2023. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3445537/fr/evaluation-des-ultrasons-focalises-de-haute-intensite-pour-le-traitement-des-fibromes-uterins-symptomatiques-note-de-cadrage
23. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, *et al.* GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* 2011;64(4):383-94. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.04.026>
24. Sterne JA, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, *et al.* RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019;366:l4898. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.l4898>
25. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, *et al.* ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ* 2016;355:i4919. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i4919>
26. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, *et al.* GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence--indirectness. *J Clin Epidemiol* 2011;64(12):1303-10. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.04.014>
27. Schünemann HJ, Cuello C, Akl EA, Mustafa RA, Meerpohl JJ, Thayer K, *et al.* GRADE guidelines: 18. How ROBINS-I and other tools to assess risk of bias in nonrandomized studies should be used to rate the certainty of a body of evidence. *J Clin Epidemiol* 2019;111:105-14. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2018.01.012>
28. Wang X, Qin J, Wang L, Chen J, Chen W, Tang L. Effect of high-intensity focused ultrasound on sexual function in the treatment of uterine fibroids: comparison to conventional myomectomy. *Arch Gynecol Obstet* 2013;288(4):851-8. <http://dx.doi.org/10.1007/s00404-013-2775-2>
29. Chen J, Li Y, Wang Z, McCulloch P, Hu L, Chen W, *et al.* Evaluation of high-intensity focused ultrasound ablation for uterine fibroids: an IDEAL prospective exploration study. *BJOG* 2018;125(3):354-64. <http://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.14689>
30. Hu L, Zhao JS, Xing C, Xue XL, Sun XL, Dang RF, *et al.* Comparison of focused ultrasound surgery and hysteroscopic resection for treatment of submucosal uterine fibroids (FIGO type 2). *Ultrasound Med Biol* 2020;46(7):1677-85. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2020.02.018>
31. Liu Y, Ran W, Shen Y, Feng W, Yi J. High-intensity focused ultrasound and laparoscopic myomectomy in the treatment of uterine fibroids: a comparative study. *BJOG* 2017;124(Suppl 3):36-9. <http://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.14745>
32. Wang F, Tang L, Wang L, Wang X, Chen J, Liu X, *et al.* Ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound vs laparoscopic myomectomy for symptomatic uterine myomas. *J Minim Invasive Gynecol* 2014;21(2):279-84. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmig.2013.09.004>
33. Wu G, Li R, He M, Pu Y, Wang J, Chen J, *et al.* A comparison of the pregnancy outcomes between ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound ablation and laparoscopic myomectomy for uterine fibroids: a comparative study. *Int J Hyperthermia* 2020;37(1):617-23. <http://dx.doi.org/10.1080/02656736.2020.1774081>
34. Jiang Z, Li Q, Li W, Zhu X, Jiang J, Chen L, *et al.* A comparative analysis of pregnancy outcomes of patients with uterine fibroids after high intensity focused ultrasound ablation and laparoscopic myomectomy: a retrospective study. *Int J Hyperthermia* 2021;38(1):79-84. <http://dx.doi.org/10.1080/02656736.2021.1874547>
35. Li W, Yang Z, Gao B, Zou L, Xu D, Liu L, *et al.* Comparison of ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound ablation and hysteroscopic myomectomy for submucosal fibroids: a retrospective study. *Int J Hyperthermia* 2021;38(1):1609-16. <http://dx.doi.org/10.1080/02656736.2021.1995053>
36. Liu X, Tang J, Luo Y, Wang Y, Song L, Wang W. Comparison of high-intensity focused ultrasound ablation and secondary myomectomy for recurrent symptomatic uterine fibroids following myomectomy: a retrospective study. *BJOG* 2020;127(11):1422-8. <http://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.16262>
37. Wang Y, Liu X, Wang W, Tang J, Song L. Long-term clinical outcomes of US-guided high-intensity focused ultrasound ablation for symptomatic submucosal fibroids: a retrospective comparison with uterus-sparing surgery. *Acad Radiol* 2021;28(8):1102-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.acra.2020.05.010>
38. Cheung VY, Lam TP, Jenkins CR, Lam SW, Cheung GK, Chan SS, *et al.* Efficacy and safety of ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound for uterine fibroids: a preliminary experience. *J Obstet Gynaecol* 2019;39(6):833-9. <http://dx.doi.org/10.1080/01443615.2019.1581740>
39. He M, Jacobson H, Zhang C, Setzen R, Zhang L. A retrospective study of ultrasound-guided high intensity focused ultrasound ablation for multiple uterine fibroids in South Africa. *Int J Hyperthermia* 2018;34(8):1304-10. <http://dx.doi.org/10.1080/02656736.2017.1421323>
40. Liu Y, Zhang WW, He M, Gong C, Xie B, Wen X, *et al.* Adverse effect analysis of high-intensity focused ultrasound in the treatment of benign uterine diseases. *Int J Hyperthermia* 2018;35(1):56-61. <http://dx.doi.org/10.1080/02656736.2018.1473894>
41. Marinova M, Ghaei S, Recker F, Tonguc T, Kaverina O, Savchenko O, *et al.* Efficacy of ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound (USgHIFU) for uterine fibroids: an observational single-center study. *Int J Hyperthermia* 2021;38(2):30-8. <http://dx.doi.org/10.1080/02656736.2021.1939444>

42. Orsi F, Monfardini L, Bonomo G, Krokidis M, Della Vigna P, Disalvatore D. Ultrasound guided high intensity focused ultrasound (USgHIFU) ablation for uterine fibroids: do we need the microbubbles? *Int J Hyperthermia* 2015;31(3):233-9.
<http://dx.doi.org/10.3109/02656736.2015.1004134>
43. Shi L, Zhang R, Tao S, Yuan X, Zhang J, Wang B, *et al.* Efficacy and safety of ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound ablation in women with multiple uterine fibroids: an exploratory study. *Ultrasound Med Biol* 2023;49(11):2378-87.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2023.08.001>
44. Tonguc T, Recker F, Ganslmeier J, Strunk HM, Pieper CC, Ramig O, *et al.* Improvement of fibroid-associated symptoms and quality of life after US-guided high-intensity focused ultrasound (HIFU) of uterine fibroids. *Sci Rep* 2022;12:21155.
<http://dx.doi.org/10.1038/s41598-022-24994-w>
45. Wang W, Wang Y, Wang T, Wang J, Wang L, Tang J. Safety and efficacy of US-guided high-intensity focused ultrasound for treatment of submucosal fibroids. *Eur Radiol* 2012;22(11):2553-8.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00330-012-2517-z>
46. Wang Y, Wang ZB, Xu YH. Efficacy, efficiency, and safety of magnetic resonance-guided high-intensity focused ultrasound for ablation of uterine fibroids: comparison with ultrasound-guided method. *Korean J Radiol* 2018;19(4):724-32.
<http://dx.doi.org/10.3348/kjr.2018.19.4.724>
47. Xie B, Zhang C, Xiong C, He J, Huang G, Zhang L. High intensity focused ultrasound ablation for submucosal fibroids: a comparison between type I and type II. *Int J Hyperthermia* 2015;31(6):593-9.
<http://dx.doi.org/10.3109/02656736.2015.1046406>
48. Zhang R, Zhang Y, Yang Z, Chen J, Wang Q, Ma J, *et al.* The safety and efficacy of add-on use of oxytocin in uterine leiomyoma patients undergoing high-intensity focused ultrasound and ultrasound-guided intratumoral ethanol injection: a randomized controlled trial. *Ann Palliat Med* 2022;11(6):2033-42.
<http://dx.doi.org/10.21037/apm-22-602>
49. Mohr-Sasson A, Machtinger R, Mashiach R, Nir O, Inbar Y, Maliyanker N, *et al.* Long-term outcome of MR-guided focused ultrasound treatment and laparoscopic myomectomy for symptomatic uterine fibroid tumors. *Am J Obstet Gynecol* 2018;219(4):375.e1-.e7.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2018.09.002>
50. Laughlin-Tommaso S, Barnard EP, AbdElmagied AM, Vaughan LE, Weaver AL, Hesley GK, *et al.* FIRSTT study: randomized controlled trial of uterine artery embolization vs focused ultrasound surgery. *Am J Obstet Gynecol* 2019;220(2):174.e1-e13.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2018.10.032>
51. Laughlin-Tommaso SK, Gorny KR, Hesley GK, Vaughan LE, Woodrum DA, Lemens MA, *et al.* Uterine and fibroid imaging analysis from the FIRSTT study. *J Womens Health* 2022;31(4):546-54.
<http://dx.doi.org/10.1089/jwh.2020.8892>
52. Froeling V, Meckelburg K, Scheurig-Muenkler C, Schreiter NF, Kamp J, Maurer MH, *et al.* Midterm results after uterine artery embolization versus MR-guided high-intensity focused ultrasound treatment for symptomatic uterine fibroids. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2013;36(6):1508-13.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00270-013-0582-6>
53. Froeling V, Meckelburg K, Schreiter NF, Scheurig-Muenkler C, Kamp J, Maurer MH, *et al.* Outcome of uterine artery embolization versus MR-guided high-intensity focused ultrasound treatment for uterine fibroids: long-term results. *Eur J Radiol* 2013;82(12):2265-9.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2013.08.045>
54. Ikink ME, Nijenhuis RJ, Verkooijen HM, Voogt MJ, Reuwer PJ, Smeets AJ, *et al.* Volumetric MR-guided high-intensity focused ultrasound versus uterine artery embolisation for treatment of symptomatic uterine fibroids: comparison of symptom improvement and reintervention rates. *Eur Radiol* 2014;24(10):2649-57.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00330-014-3295-6>
55. Thiburce AC, Frulio N, Hocquelet A, Maire F, Salut C, Balageas P, *et al.* Magnetic resonance-guided high-intensity focused ultrasound for uterine fibroids: mid-term outcomes of 36 patients treated with the Sonalleve system. *Int J Hyperthermia* 2015;31(7):764-70.
<http://dx.doi.org/10.3109/02656736.2015.1063169>
56. Mindjuk I, Trumm CG, Herzog P, Stahl R, Matzko M. MRI predictors of clinical success in MR-guided focused ultrasound (MRgFUS) treatments of uterine fibroids: results from a single centre. *Eur Radiol* 2015;25(5):1317-28.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00330-014-3538-6>
57. Ruhnke H, Eckey T, Bohlmann MK, Beldoch MP, Neumann A, Agic A, *et al.* MR-guided HIFU treatment of symptomatic uterine fibroids using novel feedback-regulated volumetric ablation: effectiveness and clinical practice. *Rofo* 2013;185(10):983-91.
58. Quinn SD, Vedelago J, Gedroyc W, Regan L. Safety and five-year re-intervention following magnetic resonance-guided focused ultrasound (MRgFUS) for uterine fibroids. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014;182:247-51.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2014.09.039>
59. Quinn SD, Vedelago J, Regan L, Gedroyc WM. Safety and treatment volumes achieved following new developments of the magnetic resonance-guided focused ultrasound system in the treatment of uterine fibroids: a cohort study. *J Ther Ultrasound* 2013;1:20.
<http://dx.doi.org/10.1186/2050-5736-1-20>
60. Ikink ME, Voogt MJ, Verkooijen HM, Lohle PN, Schweitzer KJ, Franx A, *et al.* Mid-term clinical efficacy of a volumetric magnetic resonance-guided high-intensity focused ultrasound technique for treatment of symptomatic uterine fibroids. *Eur Radiol* 2013;23(11):3054-61.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00330-013-2915-x>
61. Verpalen IM, de Boer JP, Linstra M, Pol RL, Nijholt IM, Moonen CT, *et al.* The Focused Ultrasound Myoma Outcome Study (FUMOS); a retrospective cohort study on long-term outcomes of MR-HIFU therapy. *Eur Radiol* 2020;30(5):2473-82.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00330-019-06641-7>
62. Kociuba J, Łoziński T, Zgliczyńska M, Byrczak M, Dymon M, Ciebiera M. Occurrence of adverse events after

magnetic resonance-guided high-intensity focused ultrasound (MR-HIFU) therapy in symptomatic uterine fibroids: a retrospective case-control study. *Int J Hyperthermia* 2023;40(1):2219436.

<http://dx.doi.org/10.1080/02656736.2023.2219436>

63. Taran FA, Tempany CM, Regan L, Inbar Y, Revel A, Stewart EA. Magnetic resonance-guided focused ultrasound (MRgFUS) compared with abdominal hysterectomy for treatment of uterine leiomyomas. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;34(5):572-8.

<http://dx.doi.org/10.1002/uog.7435>

64. Machtinger R, Inbar Y, Cohen-Eylon S, Admon D, Alagem-Mizrachi A, Rabinovici J. MR-guided focus ultrasound (MRgFUS) for symptomatic uterine fibroids: predictors of treatment success. *Hum Reprod* 2012;27(12):3425-31.

<http://dx.doi.org/10.1093/humrep/des333>

65. Rabinovici J, Inbar Y, Revel A, Zalel Y, Gomori JM, Itzchak Y, *et al.* Clinical improvement and shrinkage of uterine fibroids after thermal ablation by magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;30(5):771-7.

<http://dx.doi.org/10.1002/uog.4099>

66. Fennessy FM, Tempany CM, McDannold NJ, So MJ, Hesley G, Gostout B, *et al.* Uterine leiomyomas: MR imaging-guided focused ultrasound surgery--results of different treatment protocols. *Radiology* 2007;243(3):885-93.

<http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2433060267>

67. Gorny KR, Woodrum DA, Brown DL, Henrichsen TL, Weaver AL, Amrami KK, *et al.* Magnetic resonance-guided focused ultrasound of uterine leiomyomas: review of a 12-month outcome of 130 clinical patients. *J Vasc Interv Radiol* 2011;22(6):857-64.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jvir.2011.01.458>

68. Jacoby VL, Kohi MP, Poder L, Jacoby A, Lager J, Schembri M, *et al.* PROMISE trial: a pilot, randomized, placebo-controlled trial of magnetic resonance guided focused ultrasound for uterine fibroids. *Fertil Steril* 2016;105(3):773-80.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.11.014>

69. LeBlang SD, Hoctor K, Steinberg FL. Leiomyoma shrinkage after MRI-guided focused ultrasound treatment: report of 80 patients. *AJR Am J Roentgenol* 2010;194(1):274-80.

<http://dx.doi.org/10.2214/ajr.09.2842>

70. Machtinger R, Fennessy FM, Stewart EA, Missmer SA, Correia KF, Tempany CM. MR-guided focused ultrasound (MRgFUS) is effective for the distinct pattern of uterine fibroids seen in African-American women: data from phase III/IV, non-randomized, multicenter clinical trials. *J Ther Ultrasound* 2013;1:23.

<http://dx.doi.org/10.1186/2050-5736-1-23>

71. Chen R, Keserci B, Bi H, Han X, Wang X, Bai W, *et al.* The safety and effectiveness of volumetric magnetic resonance-guided high-intensity focused ultrasound treatment of symptomatic uterine fibroids: early clinical experience in China. *J Ther Ultrasound* 2016;4:27.

<http://dx.doi.org/10.1186/s40349-016-0072-9>

72. Desai SB, Patil AA, Nikam R, Desai AS, Bachhav V. Magnetic resonance-guided focused ultrasound treatment

for uterine fibroids: first study in Indian women. *J Clin Imaging Sci* 2012;2:74.

<http://dx.doi.org/10.4103/2156-7514.104307>

73. Himabindu Y, Sriharibabu M, Nyapathy V, Mishra A. Early evaluation of magnetic resonance imaging guided focused ultrasound sonication in the treatment of uterine fibroids. *Indian J Med Res* 2014;139(2):267-72.

74. Huang Y, Zhou S, Wang J, Pang Z. Efficacy and safety of magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery (MRgFUS) ablation in the management of abnormal uterine bleeding due to uterine leiomyoma or adenomyosis. *Am J Transl Res* 2022;14(1):656-63.

75. Keserci B, Duc NM. Magnetic resonance imaging parameters in predicting the treatment outcome of high-intensity focused ultrasound ablation of uterine fibroids with an immediate nonperfused volume ratio of at least 90%. *Acad Radiol* 2018;25(10):1257-69.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.acra.2018.01.022>

76. Kim YS, Kim TJ, Lim HK, Rhim H, Jung SH, Ahn JH, *et al.* Preservation of the endometrial enhancement after magnetic resonance imaging-guided high-intensity focused ultrasound ablation of submucosal uterine fibroids. *Eur Radiol* 2017;27(9):3956-65.

<http://dx.doi.org/10.1007/s00330-017-4765-4>

77. Mikami K, Murakami T, Okada A, Osuga K, Tomoda K, Nakamura H. Magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound ablation of uterine fibroids: early clinical experience. *Radiat Med* 2008;26(4):198-205.

<http://dx.doi.org/10.1007/s11604-007-0215-6>

78. Morita Y, Takeuchi S, Hikida H, Ohashi H, Ito N. Decreasing margins to the uterine serosa as a method for increasing the volume of fibroids ablated with magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;146(1):92-5.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2009.05.004>

79. 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;34(5):579-83.

<http://dx.doi.org/10.1002/uog.7454>

80. Yoon SW, Cha SH, Ji YG, Kim HC, Lee MH, Cho JH. Magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound surgery for symptomatic uterine fibroids: estimation of treatment efficacy using thermal dose calculations. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013;169(2):304-8.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2013.02.023>

81. Rodríguez J, Isern J, Pons N, Carmona A, Vallejo E, Cassadó J, *et al.* Pregnancy outcomes after ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound (USgHIFU) for conservative treatment of uterine fibroids: experience of a single institution. *Int J Hyperthermia* 2021;38(2):9-17.

<http://dx.doi.org/10.1080/02656736.2021.1908633>

82. Peng S, Xiong Y, Li K, He M, Deng Y, Chen L, *et al.* Clinical utility of a microbubble-enhancing contrast ("SonoVue") in treatment of uterine fibroids with high intensity focused ultrasound: a retrospective study. *Eur J Radiol* 2012;81(12):3832-8.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2012.04.030>

83. Zhang W, He M, Huang G, He J. A comparison of ultrasound-guided high intensity focused ultrasound for the treatment of uterine fibroids in patients with an anteverted uterus and a retroverted uterus. *Int J Hyperthermia* 2016;32(6):623-9.
<http://dx.doi.org/10.1080/02656736.2016.1191680>
84. Łoziński T, Ludwin A, Filipowska J, Zgliczyńska M, Węgrzyn P, Kluz T, *et al.* Oxytocin and misoprostol with diclofenac in the preparation for magnetic resonance-guided high-intensity ultrasound treatment of symptomatic uterine fibroids: a prospective cohort study. *Ultrasound Med Biol* 2021;47(6):1573-85.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2021.02.018>
85. Barnard EP, AbdElmagied AM, Vaughan LE, Weaver AL, Laughlin-Tommaso SK, Hesley GK, *et al.* Periprocedural outcomes comparing fibroid embolization and focused ultrasound: a randomized controlled trial and comprehensive cohort analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216(5):500.e1-.e11.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2016.12.177>
86. Keserci B, Duc NM, Nadarajan C, Huy HQ, Saizan A, Wan Ahmed WA, *et al.* Volumetric MRI-guided, high-intensity focused ultrasound ablation of uterine leiomyomas: ASEAN preliminary experience. *Diagn Interv Radiol* 2020;26(3):207-15.
<http://dx.doi.org/10.5152/dir.2019.19157>
87. Gong X, Zhang X, Liu D, Yang C, Zhang R, Xiao Z, *et al.* Evaluation of physician experience in achieving non-perfused volume ratio of high-intensity focused ultrasound ablation for uterine fibroids: a multicentre study. *J Int Med Res* 2022;50(5):3000605221102087.
<http://dx.doi.org/10.1177/03000605221102087>
88. Liu L, Wang T, Lei B. High-intensity focused ultrasound (HIFU) ablation versus surgical interventions for the treatment of symptomatic uterine fibroids: a meta-analysis. *Eur Radiol* 2022;32(2):195-204.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00330-021-08156-6>
89. Canadian Task Force on Preventive Health Care. New grades for recommendations from the Canadian Task Force on Preventive Health Care [commentary]. *CMAJ* 2003;169(3):207-8.
90. American College of Radiology, Makary MS, Zane K, Hwang GL, Kim CY, Ahmed O, *et al.* ACR Appropriateness Criteria® management of uterine fibroids: 2023 update. *J Am Coll Radiol* 2024;21(6 Suppl):S203-S18.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacr.2024.02.022>
91. Harding G, Coyne KS, Thompson CL, Spies JB. The responsiveness of the uterine fibroid symptom and health-related quality of life questionnaire (UFS-QOL). *Health Qual Life Outcomes* 2008;6:99.
<http://dx.doi.org/10.1186/1477-7525-6-99>

Participants

Experts individuels sollicités à titre consultatif³⁵

Dr Grégory Amouyal, radiologie interventionnelle, Hôpital Necker, Paris

Dr Pierre-Antoine Barral, radiologie interventionnelle, APHM hôpital de la Timone, Marseille

Dr Nicole Bornsztein, médecine générale, GCS imagerie médicale du santé pôle 77, Melun

Dr Mathieu Briere, anesthésie-réanimation, CHU Nimes Carremeau, Nimes

Pr Gautier Chene, gynécologie, Hospices Civils de Lyon – Hôpital Mère-Enfant, Bron

Mme Anne-Lise Courbet, manipulatrice radio, Le Mans

Dr Annette Delabar, médecine générale, Evry

Dr Charles-André Philip, gynécologie, Hôpital de la Croix-Rousse, Lyon

Mme Manuela Portier, usagère du système de santé, Genevilliers

Mme Audrey Schobert, usagère du système de santé, Villejuif

Pr Hélène Vernhet-Kovacsik, radiologie interventionnelle, CHU de Montpellier – Hôpital Arnaud de Villeneuve, Montpellier

Dr Estelle Wafo, gynécologie, GHEF - Site Marne-la-Vallée, Jossigny

Expert auditionné³⁶

Pr Hervé Trillaud, radiologie interventionnelle, CHU de Bordeaux, Bordeaux

Organismes professionnels et associations de patientes sollicités au titre de parties prenantes

CNP d'anesthésie-réanimation et de médecine périopératoire (CNPARMO)

CNP des infirmiers-anesthésistes (CNPIA)

CNP de radiologie et d'imagerie médicale (G4)

CNP de gynécologie obstétrique et de gynécologie médicale (CNPGO-GM)

CNP des manipulateurs en électroradiologie médicale (CNPMEM)

Collège de la médecine générale (CMG)

Association Fibrome Info France

Association Endofrance

Association Endomind

Remerciements

La HAS tient à remercier l'ensemble des participants cités ci-dessus.

³⁵ Les modalités de sollicitation de ces experts sont présentées au paragraphe 2.2.2 de ce rapport d'évaluation.

³⁶ Les modalités d'audition de cet expert sont présentées au paragraphe 3.7 de ce rapport d'évaluation.

Abréviations et acronymes

HAS	Haute Autorité de santé
HIFU	Ultrasons focalisés de haute intensité (<i>High Intensity Focused Ultrasound</i>)
CNP	Conseil national professionnel
CNPGO-GM	CNP de gynécologie obstétrique et de gynécologie médicale
IMC	Indice de masse corporelle
G4	CNP de radiologie et d'imagerie médicale
CNGOF	Collège national des gynécologues et obstétriciens français
EAU	Embolisation des artères utérines
FIGO	Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique
CNPARMPO	CNP d'anesthésie-réanimation et de médecine périopératoire
CNPMEM	CNP des manipulateurs d'électroradiologie médicale
CNPIA	CNP des infirmiers anesthésistes
CMG	Collège de la médecine générale
CRPPI	Commission Recommandations, Pertinence, Parcours et Indicateurs

Retrouvez tous nos travaux sur
www.has-sante.fr

