

Thermodestruction des fibromes par ultrasons focalisés : de la science-fiction au quotidien !

High intensity focalised ultrasound for myomas ablation : fiction became reality !

H. Marret¹
F. Tranquart³
D. Herbreteau²
J.-P. Cottier²
A Bleuzen³
M Laffon¹
G. Body¹

¹ Pole de Gynécologie, Obstétrique, Médecine foetale et Reproduction humaine, Hôpital Bretonneau 2 boulevard Tonnellé, 37044 Tours cedex France
<marret@med.univ-tours.fr>

² Service de neuroradiologie interventionnelle

³ Groupement d'imagerie médicale et centre d'innovation technologique CIT, CHU Bretonneau 37044 Tours cedex 1 France

Qui n'a jamais rêvé de détruire une cible à travers une paroi sans abîmer cette dernière ?

Comment traiter une tumeur même bénigne sans chirurgie ni effet secondaire de médicaments ? Depuis juillet 2007, nous disposons en France d'une telle méthode. Il était alors logique de s'attaquer à une tumeur bénigne et à la plus fréquente chez la femme avant la ménopause : le fibrome utérin. Environ 30 % des patientes en âge de procréer présentent un ou plusieurs fibromes et un tiers d'entre elles sont symptomatiques avec bien souvent nécessité de réaliser un traitement soit pour diminuer les saignements soit pour soulager des douleurs soit enfin pour améliorer la fertilité ou réduire les risques obstétricaux des fibromes. De multiples traitements médicamenteux ou chirurgicaux sont disponibles ou en cours d'évaluation pour prendre en charge cette pathologie que tous les gynécologues ou médecins traitent au quotidien mais tous ces traitements sont agressifs ou présentent des effets secondaires réels ou potentiels à plus ou moins long terme.

L'hystérectomie totale demeure pour les femmes gênées par les fibromes et qui ont accompli leur désir de fertilité une solution radicale et salvatrice. Il y a en France près de 70 000 hystérectomies chaque année et les fibromes en demeurent la principale indication. Néanmoins, cette dernière n'en reste pas moins mutilante et nombre de patientes y compris en l'absence de désir de grossesse préfèrent une solution conservatrice. La myomectomie est alors une solution

conservatrice mais source de cicatrice, de douleur, de potentielle fragilité utérine et autres complications pendant la grossesse [13]. Selon leur souhait de contraception, ou à l'inverse de demande de grossesse et selon la taille, le nombre et la localisation des fibromes, le praticien va pouvoir sélectionner les meilleures prises en charge et séquence thérapeutique. L'objectif est alors d'améliorer les symptômes et la qualité de vie de la patiente tout en limitant le plus possible le caractère invasif et la durée du traitement. L'ablation ou la destruction du fibrome s'opposent alors à la simple diminution de taille de cette tumeur bénigne hormonodépendante.

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

C'est dans ce contexte qu'est apparue la thermodestruction des fibromes par ultrasons focalisés. Mise au point depuis le début des années 2000, cette technique est utilisée dans plusieurs centres pionniers depuis 2004 et sa diffusion a récemment démarré dans plusieurs pays européens,

en Asie, aux États-Unis, au Canada et aussi en Amérique du Sud [1-8].

Comment cela marche ?

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

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

En thérapie par FUS au contraire, l'objectif est de maximiser le dépôt énergétique pour élever localement la température dans un territoire ciblé. Deux paramètres doivent être adaptés : intensité acoustique et focalisation du faisceau ultrasonore. En ce qui concerne l'intensité acoustique, une puissance voisine de 100 W/cm² est requise. Ceci est obtenu par utilisation de transducteurs spécifiques associés à une électronique de puissance. L'usage de transducteurs multiples, convergents, permet une focalisation active du faisceau ultrasonore et donc une concentration énergétique au point focal qui produira l'effet ablatif. Une zone de traitement efficace dont la taille peut varier de quelques millimètres à 30 ou 40 mm de long et de 7 à 8 mm de diamètre est ainsi obtenue.

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

Comment réaliser ce traitement ?

Le transducteur d'ultrason focalisé est positionné en regard de la zone à traiter localisée par ultrasons ou par imagerie par résonance magnétique (IRM). Le guidage par imagerie par résonance magnétique est employé en raison de sa capacité à localiser la zone à traiter mais surtout à mesurer l'échauffement thermique obtenu et calculer une dose thermique. Celle-ci permet de cartographier les territoires traités. La sécurité du patient dérive aussi de cette mesure précise de température, au degré près, permettant l'identification spatiale de dépôts énergétiques non souhaités dans la peau ou des tissus situés dans la trajectoire incidente du faisceau d'ultrasons.

L'absence d'anesthésie générale est un bénéfice majeur ainsi que démontré dans les études coûts-bénéfices en

Angleterre. Pour le traitement des fibromes, la patiente est couchée sur le transducteur et dans l'IRM. La durée de la procédure est variable selon la taille du fibrome mais il faut compter 3 heures de traitement pour un fibrome de 8 cm.

Quelles sont les contre-indications ?

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

Les bonnes indications retenues sont celles de fibromes non trop hypervasculaires (hypo-intenses en pondération T2), sans limite théorique de taille. Il est possible d'associer un traitement antihormonal pour les fibromes de plus de 10 cm de diamètre ou hyperintenses en T2 ; les analogues de la LHRH sont possibles dans ce cas.

En pratique, il faut plus de trois heures de temps pour traiter un fibrome de 8-10 cm afin d'en détruire au moins 60 %, la taille est donc un facteur limitant. De plus, le nombre de fibromes et leur localisation avec la symptomatologie présentée sont aussi de des paramètres dont nous devons tenir compte. Nous ne traitons qu'un seul fibrome à la fois ou deux au maximum. Il doit être principalement sous-séreux ou interstitiel et non intracavitaire et offrir une taille entre 4 et 10 cm de plus grand diamètre. En présence d'un utérus polyfibromateux, il est possible d'associer les traitements en retirant un fibrome sous-muqueux de 20 mm par hystérocopie et en détruisant par ultrasons un fibrome interstitiel de 70 mm.

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

De même, une surcharge pondérale est un facteur limitant : éloignant la cible, elle diminue l'efficacité théra-

peutique ; une limite de poids est justifiée pour la plupart des IRM.

L'efficacité

Dans la littérature

Existant depuis 2002 et testée depuis dans plusieurs pays, la thermodestruction des fibromes par ultrasons focalisés a permis de traiter plus de 3 000 personnes à ce jour. Une des premières séries publiées sur 108 patientes retrouvait 79 % de satisfaction en termes de symptôme (hystérectomie évitée) en ne traitant que 25 à 30 % du volume du fibrome avec contrôle de dévascularisation en postopératoire et en obtenant une réduction de taille de 13 % (8) à 6 mois. Depuis, les résultats se sont progressivement améliorés en traitant de plus en plus complètement les fibromes avec un résultat obtenu dès trois mois et stable à 1 an permettant d'éviter une hystérectomie ou un autre traitement dans près de 75 % des cas si plus de 50 % du volume initial du fibrome est traité [2]. Le ratio fibrome dévascularisé sur fibrome vascularisé semble être le bon paramètre et celui permettant une corrélation avec la clinique et le taux de nécessité de second traitement pour le ou les fibromes traités [14]. Très peu d'effets secondaires sont rapportés, il y a peu de douleur en postopératoire immédiat ce qui montre une très bonne tolérance de la technique par les patientes.

A Tours

Nous disposons depuis juillet 2007 d'un dispositif ExAblate 2000* qui associe l'IRM via l'appareil Signa* de GE à des ultrasons focalisés (de la société InSightec) pour détruire les fibromes.

Sur les 22 patientes installées dans la machine entre juillet 2007 et février 2008, et malgré une sélection multidisciplinaire rigoureuse (plus de 80 % des dossiers présentés étant refusés), nous déplorons au décours de cette phase d'apprentissage 13,6 % d'échecs précoces. Deux échecs par impossibilité de réalisation (interposition d'anse digestive, inefficacité des tirs) sont regrettables : une des deux patientes a été traitée par une embolisation des artères utérines immédiate avec un échec précoce constaté par échographie de contraste. Nous déplorons un échec de la technique ayant entraîné une hystérectomie pour persistance des symptômes à 2 mois. L'analyse histologique a montré une petite réduction de taille du fibrome de 10 % à moins de trois mois et une nécrose des deux fibromes traités correspondant au volume de traitement. L'utérus était par ailleurs polyfibromateux et seuls les deux plus volumineux fibromes avaient été partiellement détruits.

De manière plus globale, 60 % (extrêmes de 45-75 %) du fibrome en moyenne ont été détruits permettant d'obtenir un résultat de dévascularisation identique contrôlée en

échographie de contraste et IRM postprocédure. Cette quantité de pourcentage de fibrome détruit devrait nous permettre d'obtenir des résultats satisfaisants en termes d'efficacité à moyen terme.

Toutes les procédures ont été effectuées sous rémifentanyl (Ultiva®) qui permet une tolérance vigilante parfaite et confortable de la procédure. En termes de tolérance post-interventionnelle immédiate, les besoins en antalgiques de type morphinique ont été nuls autorisant la sortie de la patiente dans les 24 heures suivant l'intervention et permettant une prise en charge ambulatoire par la suite.

Le suivi à 6 mois permettra de juger de l'efficacité de la procédure sur la symptomatologie des patientes. Il est nécessaire de correctement évaluer l'efficacité sur les symptômes avec un questionnaire de qualité de vie et de le corréler à l'efficacité en imagerie (IRM ou échographie de contraste). Il est important de bien informer les patientes de ce type de résultats qui doit être comparé aux traitements conservateurs actuellement validés de type myomectomie ou embolisation des artères utérines.

Conclusion

L'introduction de cette nouvelle modalité thérapeutique représente une opportunité exceptionnelle avec des résultats déjà obtenus tout à fait encourageants. Si la thérapie guidée par l'image est une pratique connue, la possibilité de traitement par voie extracorporelle sans cicatrice ni produit radioactif et ni matériel introduit est une nouveauté qui était une hypothèse de science-fiction il y a encore quelques années. Une sélection des patientes est indispensable et constitue la clé de la prise en charge des fibromes par ultrasons focalisés, à peine 10 % d'entre eux étant accessibles à la technique si l'on veut obtenir un taux de succès convenable. Cette nouvelle technique est une alternative aux traitements existants et devra être comparée en efficacité aux techniques validées mais plus agressives, mais il est d'ores et déjà acquis qu'elle sera adaptée pour des patientes bien sélectionnées et souhaitant conserver leur utérus.

Références non citées

[10, 11].

Références

1. Arleo EK, Khilnani NM, Ng A, Min RJ. Features influencing patient selection for fibroid treatment with magnetic resonance-guided focused ultrasound. *J Vasc Interv Radiol* 2007 ; 18 : 681-5.
2. Fennessy FM, Tempany CM, McDannold NJ, et al. Uterine leiomyomas : MR imaging-guided focused ultrasound surgery--results of different treatment protocols. *Radiology* 2007 ; 243 : 885-93.

3. Zhou XD, Ren XL, Zhang J, *et al.* Therapeutic response assessment of high intensity focused ultrasound therapy for uterine fibroid : utility of contrast-enhanced ultrasonography. *Eur J Radiol* 2007 ; 62 : 289-94.
4. Ren XL, Zhou XD, Zhang J, *et al.* Extracorporeal ablation of uterine fibroids with high-intensity focused ultrasound : imaging and histopathologic evaluation. *J Ultrasound Med* 2007 ; 26 : 201-12.
5. Gavriloja-Jordan LP, Rose CH, Traynor KD, Brost BC, Gostout BS. Successful term pregnancy following MR-guided focused ultrasound treatment of uterine leiomyoma. *J Perinatol* 2007 ; 27 : 59-61.
6. Smart OC, Hindley JT, Regan L, Gedroyc WG. Gonadotrophin-releasing hormone and magnetic-resonance-guided ultrasound surgery for uterine leiomyomata. *Obstet Gynecol* 2006 ; 108 : 49-54.
7. Stewart EA, Rabinovici J, Tempny CM, *et al.* Clinical outcomes of focused ultrasound surgery for the treatment of uterine fibroids. *Fertil Steril* 2006 ; 85 : 22-9.
8. Hindley J, Gedroyc WM, Regan L, *et al.* MRI guidance of focused ultrasound therapy of uterine fibroids : early results. *Am J Roentgenol* 2004 ; 183 : 1713-9.
9. Tranquart F, Brunereau L, Cottier JP, *et al.* Prospective sonographic assesment of uterine artery embolization for the treatment of fibroids. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002 ; 19 : 81-7.
10. Pourrat X, Fourquet F, Guerif F, Herbreteau D, Marret H. Medico-economic approach to the management of uterine myomas : a 6-month cost-effectiveness study of pelvic embolization versus vaginal hysterectomy. *Europ J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2003 ; 111 : 59-64.
11. Marret H, Tranquart F, Sauget S, Alonso AM, Cottier JP, Herbreteau D. Contrast enhanced sonography during myomas embolization. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004 ; 23 : 77-9.
12. Marret H, Cottier JP, Alonso AM, Giraudeau B, Body G, Herbreteau D. Predictive factors for fibroids recurrence after uterine artery embolisation. *BJOG* 2005 ; 112 : 461-5.
13. Marret H, Chevillat M, Giraudeau B, and the Study Group of the French Society of Gynaecology and Obstetrics. (Ouest Division). A retrospective multicentre study comparing myomectomy by laparoscopy and laparotomy in current surgical practice. What are the best patient selection criteria? *Eur J Obstet Gynecol Biol Reprod* 2004 ; 117 : 82-6.
14. Stewart EA, Gostout B, Rabinovici J, Kim HS, Regan L, Tempny CM. Sustained relief of leiomyoma symptoms by using focused ultrasound surgery. *Obstet Gynecol* 2007 ; 110 : 279-87.

ÉPREUVES