

# **THESE**

POUR LE

## **DOCTORAT EN MEDECINE**

(Diplôme d'Etat)

PAR

**FAIN (KAHN) Vanessa**  
Née le 17 février 1978 à Paris

Présentée et soutenue publiquement le 17 octobre 2007

**MISE EN PLACE D'UN PROTOCOLE DE RECHERCHE  
ET  
D'UNE ETUDE PRELIMINAIRE:  
EVALUATION DE LA FERTILITE APRES EMBOLISATION  
DES FIBROMES UTERINS**

Président du jury et Directeur de Thèse  
Professeur Patrick Madelenat

**DES GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE**

## **REMERCIEMENTS**

A mon Maître et Président Monsieur le Professeur Patrick Madelenat,

Qui m'a fait l'honneur de me confier ce travail, de présider et diriger ma thèse de médecine, et de m'accueillir dans son service

Je lui suis reconnaissante du savoir, de la rigueur, et de l'esprit de compagnonnage qu'il m'a transmis

Je suis fière d'avoir été son élève et essaierai à son exemple d'avoir toujours cet esprit dynamique et innovateur combattant les idées reçues, et de faire évoluer du mieux que je pourrai la médecine. Ainsi, je m'efforcerai tout au long de ma carrière de rester digne de la confiance qu'il m'a accordée.

A mes juges,

Monsieur le Professeur Arnaud Fauconnier,

Je le remercie pour ses conseils avisés, son inestimable disponibilité et son soutien permanent dans la réalisation de ce projet

Monsieur le Professeur Jean- Pierre Pelage,

Je le remercie de sa précieuse assistance, et de son investissement expert dans ce travail

Madame le Professeur Mahieu-Caputo,

Je la remercie de son accueil chaleureux dans le service, et suis impatiente de compléter ma formation et de partager à ses côtés son esprit de synthèse, sa générosité et son dynamisme

Monsieur le Professeur Dominique Luton,

Je le remercie d'avoir contribué à ma formation clinique et de m'avoir fait l'honneur de faire partie du jury

Je leur suis reconnaissante d'avoir accepté de juger mon travail avec le Professeur Patrick Madelenat. Je suis heureuse de pouvoir leur témoigner ma gratitude.

A mes enseignants,

Professeur Laurent Mandelbrot

Docteur Stéphane Saint-Léger

Docteur Yvon Chitrit

Professeur Yves Ville

Professeur Arnaud Fauconnier

Docteur Jean-Christophe Paquet

Professeur Jean - François Oury

Professeur Anne Gompel

Professeur Patrick Madelenat

Professeur Mahieu-Caputo

Professeur Charles Chapron

Professeur Philippe Morice

Dr Roman Rouzier

Professeur Serge Uzan

Je les remercie sincèrement de m'avoir transmis leur savoir pendant mon internat

A mes chefs de clinique et praticiens hospitaliers qui m'ont tant appris,

A mes collègues internes,

A Philippe Aegerter,

A Laurence Bussières,

A Jessy, Catherine, Bénédicte et Aurélie

Je les remercie affectueusement ainsi que toutes les personnes qui m'ont aidé dans l'élaboration de ce projet.

A l'ensemble des membres du corps hospitalier que j'ai côtoyé pendant mes études de médecine, merci de leur aide et du dévouement de chacun envers nos patients.

A mon mari Alexis,

Je le remercie de tout mon cœur de son soutien quotidien, de sa patience précieuse, et de son amour de chaque instant depuis tant d'années

A mes parents, à ma sœur Alexandra

Je les remercie de leurs encouragements tout au long de mes études de médecine

A mes amis, à ma famille

Je les remercie de m'avoir toujours soutenue et d'avoir toujours été présents malgré l'exigence de mes études.

## TABLE DES MATIERES

<b>I.</b>	<b>INTRODUCTION</b>	p 11
<b>II.</b>	<b>RATIONNEL DE L'ETUDE</b>	p 14
1.	FIBROMES UTERINS: CONSEQUENCES ET TRAITEMENTS	p 15
2.	EMBOLISATION DES FIBROMES UTERINS (EFU): NOUVEAUTES ET CONSEQUENCES	p 18
<b>III.</b>	<b>JUSTIFICATION DU PROTOCOLE REVUE DE LA LITTERATURE</b>	p 21
1.	INTERET DE L'EFU PAR RAPPORT A LA POLYMYOMECTOMIE PAR LAPAROTOMIE	p 21
2.	RISQUES DE L'EFU : REVUE DE LA LITTERATURE	p28
3.	BENEFICES DE L'EFU SUR LA FERTILITE	p32
<b>IV.</b>	<b>MATERIELS ET METHODES</b>	p 36
1.	PRESENTATION DU PROTOCOLE DE RECHERCHE FINALISE SOUMIS AU CIRC (Contrat d'Initiation à la Recherche Clinique)	p 36
A.	Objectifs de l'étude	p 36
B.	Critères d'évaluation	p 36
C.	Calendrier de l'étude, examens d'évaluation des critères	p 38
D.	Gestion des données	p
	39-	
E.	Schéma expérimental	p 40
	➤ <i>Plan expérimental</i>	p 40
	➤ <i>Promoteur de la recherche</i>	p 40
	➤ <i>Mode de recrutement</i>	p 40
	<i>Liste des centres investigateurs</i>	p 41
	➤ <i>Durée de l'étude</i>	p 41
	➤ <i>Règles d'arrêt</i>	p 41
F.	Population de l'étude	p 41

➤	<i>Critères d'inclusion des sujets</i>	p 41
➤	<i>Critères de non inclusion</i>	p 42
G.	Mode de réalisation des moyens diagnostics et thérapeutiques	p 43
➤	<i>Mode de réalisation de l'embolisation utérine</i>	p 43
➤	<i>Mode de réalisation de la coelioscopie et hystéroscopie de contrôle à 3 mois</i>	p 45
➤	<i>Mode de réalisation de l'IRM pelvienne</i>	p 46
➤	<i>Mode de réalisation de l'échographie pelvienne et doppler utérin</i>	p 47
H.	Nombre de sujets prévus et analyse statistique	p 47
➤	<i>Nombre de sujets nécessaires</i>	p 47
	<i>Stratégie d'analyse et population d'étude</i>	p 48
I.	Gestion des événements indésirables graves	p 49
2.	PRESENTATION DE L'ETUDE PRELIMINAIRE	p 51
V.	<b>RESULTATS</b>	p 56
1.	RESULTATS DU CIRC	p 56
2.	RESULTATS DE L'ETUDE PRELIMINAIRE	p 59
VI.	<b>DISCUSSION</b>	p 65
1.	PROBLEMATIQUES SOULEVEES LORS DE LA MISE EN PLACE DU PROTOCOLE	p 66
A.	PROBLEMATIQUE RELATIVE LA SELECTION DE LA POPULATION	p 66
➤	<i>Aspects éthiques</i>	p 66
➤	<i>Aspects Techniques préservant le potentiel de fertilité</i>	p 71
B.	PROBLEMATIQUES POSEES PAR LE CIRC:	p 73
➤	<i>Pertinence de l'étude</i>	p 73
➤	<i>Faisabilité de l'étude</i>	p 74
➤	<i>Financement</i>	p 74

C. PROBLEMATIQUES RELATIVES A LA MISE EN PLACE DE L'ETUDE	
PRELIMINAIRE	p 75
➤ <i>Faisabilité de l'étude</i>	p 75
➤ <i>Organisation de l'étude et faisabilité du suivi</i>	p 75
➤ <i>Succès et complications</i>	p 76
2. EVOLUTION DU PROTOCOLE EN TENANT COMPTE DES	
PROBLEMATIQUES	p 76
A. REPOSES AUX RAPPORTEURS DU CIRC, MODIFICATION DES	
CRITERES	p 76
➤ <i>Critères d'inclusion</i>	p 76
➤ <i>Critère d'évaluation</i>	p 77
➤ <i>Bilan de la fonction de reproduction</i>	p 77
➤ <i>Durée de suivi</i>	p 78
➤ <i>Recrutement</i>	p 78
➤ <i>Financement</i>	p 78
B. RESULTATS INTERMEDIAIRES DE L'ETUDE PRELIMINAIRE	
COMPARES AUX ETUDES RECENTES	p 79
➤ <i>Nombre d'Inclusions, population concernée</i>	p 79
➤ <i>Efficacité de l'EFU</i>	p 80
➤ <i>Echec d'embolisation</i>	p 83
➤ <i>Analyse de la fertilité et devenir des grossesses</i>	p 84
➤ <i>Moyens diagnostiques utilisés</i>	p 86
➤ <i>Organisation du protocole</i>	p 90
C. PROBLEMATIQUES RELATIVES A L'EMBOLISATION	p 90
➤ <i>Intérêt de traitements combinés, élargissement des indications</i>	p 90
➤ <i>Cas particuliers de la vascularisation des fibromes par l'artère ovarienne</i>	p 94
3. POURSUITE DU PROTOCOLE	p 97
A. Facteurs pronostics de réussite l'EFU: sélection des patientes	
p 97	
B. Essais thérapeutiques dans l'avenir	
p 99	

**VII. CONCLUSION**

p 101

**VIII. ANNEXES**

- |  |       |
|--|-------|
|  | p 104 |
| ➤ <i>Formulaire d'information</i>                    | p 105 |
| ➤ <i>Consentements</i>                               | p 110 |
| ➤ <i>Auto-questionnaire pré embolisation</i>         | p 115 |
| ➤ <i>Fiche Suivi 1 semaine</i>                       | p 131 |
| ➤ <i>Fiche Suivi à 3 mois</i>                        | p 132 |
| ➤ <i>Auto-questionnaire 3 mois post embolisation</i> | p 134 |
| ➤ <i>Fiche IRM</i>                                   | p 137 |
| ➤ <i>Fiche embolisation</i>                          | p 138 |
| ➤ <i>Fiche coelioscopie</i>                          | p 139 |
| ➤ <i>Fiche budgétaire</i>                            |       |

**IX. BIBLIOGRAPHIE**

p 141

## I. INTRODUCTION

Le myome ou fibrome utérin est une des pathologies les plus fréquemment rencontrées dans la pratique gynécologique qu'elle soit médicale, chirurgicale, obstétricale, ou concernant la médecine de la reproduction. Cette pathologie est aussi diverse dans sa nature, que dans son retentissement et dans son traitement. En effet, les tableaux cliniques sont bien différents, de la patiente de 40 ans chez qui l'on découvre de façon fortuite à l'échographie abdominale pour pathologie biliaire un myome asymptomatique à la primipare de 27 ans dont une douleur aiguë abdominale à 5 mois de grossesse révèle un fibrome en nécrobiose, elle accouchera par césarienne parce qu'elle présente un autre fibrome isthmique et sera hystérectomisée pour une hémorragie de la délivrance incoercible du fait d'un utérus truffé de fibromes. D'autres cas cliniques sont fréquemment rencontrés comme cette patiente de 48 ans qui arrive aux urgences en anémie aiguë à 4 g/dl d'hémoglobine et sera transfusée du fait de ménorragies causées par les fibromes en préménopause, ou cette jeune femme de moins de 30 ans africaine qui a déjà été opérée 3 fois par laparotomie pour un utérus polomyomateux et présente une infertilité depuis 3 ans, des douleurs pelviennes chroniques l'empêchant d'aller travailler ainsi que des saignements quasi permanents. Bien que bénigne, cette pathologie est responsable d'une morbidité importante chez ces patientes, altérant leur vie quotidienne et leur potentiel de fertilité.

Des lors que les fibromes sont symptomatiques, il faut donc les traiter car les risques encourus sont plus graves que les traitements proposés.

En fonction de leur localisation, de leur nombre, des symptômes, de l'âge de la patiente et de son désir de procréation, les thérapeutiques proposées vont du traitement chirurgical conservateur ou radical comprenant plusieurs techniques, à l'association à des traitements médicaux, en passant par l'embolisation des fibromes utérins, technique de radiologie interventionnelle en pleine croissance.

Nous nous sommes intéressés à cette jeune femme présentant un utérus polymyomateux avec une trentaine de fibromes, douloureuse et qui a un désir de grossesse depuis plus de 2 ans sans autre facteur d'infertilité incriminé; cette patiente devrait bénéficier d'une laparotomie pour extraire ses trente fibromes, intervention nécessitant l'ouverture de la cavité utérine et une vingtaine de cicatrices sur l'utérus le fragilisant, sachant que de petits myomes non palpables seront inévitablement laissés en place et ne demanderont qu'à croître de nouveau. Est-ce vraiment un bénéfice pour cette jeune femme? Cette chirurgie extensive extrêmement hémorragique et adhésiogène n'est pas dénuée de complications graves souvent sous estimées et de récurrences. Le potentiel de fertilité peut être fortement altéré par les adhérences majeures annexielles post chirurgicales conduisant à des infertilités mécaniques définitives. Nous sommes ainsi devant une impasse thérapeutique.

Nous voudrions proposer un traitement alternatif à ce traitement chirurgical lourd et délétère chez une population spécifique, et étudier la fertilité après l'embolisation des fibromes utérins.

L'embolisation des fibromes utérins est reconnue comme une technique efficace et d'une morbidité faible, mais aucune étude ne s'est spécifiquement adressée à la population que nous allons définir dans notre protocole à savoir les femmes avec désir de grossesse ayant une indication de polomyomectomie par laparotomie. Aucune étude n'a jamais évalué spécifiquement le potentiel de reproduction comme critère principal. Dans la littérature, il existe un flou total entre l'infertilité avérée et le désir de grossesse. Les comparaisons des

résultats, des risques et des séquelles après traitement chirurgical et radiologique se font sur des populations totalement distinctes. Les séries publiées concernent en effet des types de myomes différents pris en charge par des techniques chirurgicales multiples comparant comme si elles étaient égales, la voie endoscopique, coelioscopique et laparotomique, privilégiant faussement une technique. De plus, de nombreuses études confondent souvent en ce qui concerne l'infertilité la fécondation spontanée et l'assistance médicale à la procréation. Nous pensons donc nécessaire une évaluation claire de la fertilité, de l'efficacité, des effets secondaires, et des conséquences obstétricales du traitement des fibromes par embolisation dans une population bien sélectionnée pour laquelle le traitement de référence chirurgical actuellement proposé ne serait pas idéal.

A partir des données de la littérature, nous justifierons l'intérêt de notre étude scientifique. Nous développerons la mise en place de notre protocole de recherche, sa soumission à un CES (Comité d'Expertise Scientifique) dans le cadre de la promotion par un CIRC (Contrat d'Initiation à la Recherche Clinique) et à un CCPPRB (Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale). Ce Contrat d'Initiation à la Recherche Clinique est destiné à faciliter l'émergence d'équipes de recherche clinique au sein de l'Assistance Publique- Hôpitaux de Paris. Nous définirons la mise en place et les premiers résultats d'une étude préliminaire qui nous a semblé nécessaire dans ce contexte. L'embolisation des fibromes utérins dans cette population jeune, les remarques des correcteurs sur notre projet de recherche, ainsi que l'élaboration de notre étude préliminaire et ses premiers résultats nous ont permis de soulever diverses problématiques d'ordre éthique, d'ordre technique et d'ordre budgétaire que nous développerons dans la discussion. Enfin avec nos résultats préliminaires et l'évolution du protocole prenant en compte les différentes problématiques, nous pourrions évaluer l'intérêt de la poursuite de l'étude, premier pas d'un essai de plus grande ampleur

randomisé comparant la polomyomectomie laparotomique à l'embolisation des fibromes utérins dans cette indication.

## II. RATIONNEL DE L'ETUDE

L'embolisation utérine est une technique de radiologie interventionnelle consistant à occlure les artères utérines pour contrôler des hémorragies incoercibles ou dévasculariser des tumeurs malignes ou bénignes. L'embolisation se pratique à l'aide de particules résorbables (fragments de gélatine) ou non résorbables (polyvinyl alcool, ou microsphères calibrées de tris-acryl) entraînant une dévascularisation réversible ou définitive. Depuis 1979, elle est utilisée dans la prise en charge des hémorragies du post partum (embolisation des deux artères utérines par des particules résorbables de gélatine). L'embolisation a ensuite été utilisée chez les patientes inopérables présentant des fibromes hémorragiques, des malformations artérioveineuses (embolisation par de la gélatine ou colles acryliques), des cancers gynécologiques en particulier du col envahissant les gros vaisseaux (embolisation proximale par fragments de gélatine ou coils) puis en préopératoire avant les myomectomies à haut risque hémorragique chirurgical (fragments résorbables de gélatine) (1, 2). Depuis, l'embolisation utérine a connu un essor très important avec plus de 80000 femmes traitées par cette technique dans le monde. L'embolisation utérine est utilisée depuis 1995 dans le traitement des fibromes utérins symptomatiques à la place de la chirurgie, surtout chez les femmes de plus de 40 ans ne désirant plus de grossesse en raison des incertitudes sur le devenir de la fonction de reproduction après embolisation... Les résultats de larges études prospectives et des premières études comparatives avec la chirurgie (3-9) sont très encourageants avec des taux

d'efficacité de 85-95 % (amélioration des ménorragies, des douleurs pelviennes, des symptômes de compression pelvienne) et de complications graves faibles de l'ordre de 5 % . Cependant, il n'existe aucune étude à ce jour évaluant spécifiquement la fertilité après embolisation des fibromes utérins. Notre étude utilisant un protocole d'embolisation ciblée préservant les structures anatomiques normales et la fonction de reproduction, pourrait permettre de proposer ce traitement aux femmes jeunes dans des indications spécifiques décrites dans notre protocole chez qui un traitement chirurgical aurait un risque délétère pour la fonction de reproduction.

## **1. FIBROMES UTERINS: CONSEQUENCES ET TRAITEMENTS**

Le myome ou fibrome utérin est la tumeur pelvienne la plus fréquente chez la femme (30 à 50 % des tumeurs) (10). 20 à 40 % des femmes de plus de 35 ans en seraient porteuses. (100-102). Malgré la fréquence de la pathologie, il y a peu d'études épidémiologiques sur l'impact et le coût en santé publique et encore moins de données épidémiologiques spécifiques chez des femmes infertiles. Sous la dépendance des oestrogènes et de la progestérone qui ont un effet mitogène sur la croissance cellulaire des fibromes, ils disparaissent à la ménopause. Leur fréquence augmente avec l'âge, les antécédents familiaux et dans les populations africaines (3 à 9 fois plus fréquents) (11, 12, 25). La nulliparité ainsi que l'index de masse corporelle supérieur à 30 kg/m<sup>2</sup> ont été rapportés comme facteurs épidémiologiques influençant leur croissance. Une éventuelle prédisposition génétique et l'imprégnation des stéroïdes sexuels ont un rôle majeur dans la formation et la croissance de ces tumeurs bénignes dont le développement a une évolution monoclonale (101). Des anomalies chromosomiques,

essentiellement sur les chromosomes 6, 7, 12 et 14 ont été rapportés dans 40 à 50 % des cellules de fibromes. Ces anomalies cytogénétiques semblent secondaires à la croissance tumorale de la cellule musculaire lisse, dont certaines peuvent être reliées à une augmentation de taille des fibromes (translocation 12-14 pour les fibromes de plus de 10 cm (103).

Certains fibromes peuvent être responsables d'hypofertilité en particulier les fibromes interstitiels surtout si ils sont supérieurs à 4 cm pour Oliveira (104) ou sous muqueux (13, 14) essentiellement ceux responsables de saignements génitaux (15). Les fibromes intra-muraux déformant la cavité utérine entraînent une diminution des taux de grossesses et d'implantation pour tous les auteurs (87, 85). Leur résection est corrélée à une nette augmentation des taux de grossesses et d'accouchements notamment avant AMP passant de 15 % de grossesses sans myomectomie à 33 % après myomectomie (105). Des facteurs mécaniques et biologiques seraient impliqués dans leur imputabilité sur le plan de l'infertilité. Les facteurs mécaniques seraient l'obstruction des ostiums tubaires ou du col utérin, la distorsion de la cavité utérine, les anomalies de contractilité utérine, l'altération de la vascularisation utérine, ils pourraient altérer la rencontre gamétique, le transport de l'œuf ou sa nidation. (16-20). Les facteurs biologiques aboutiraient à des altérations endométriales gênant l'implantation par le biais des facteurs de croissance, des facteurs hormonaux, cytogénétiques, et de prolifération cellulaire (106-108).

Outre la responsabilité des fibromes dans l'infertilité (17, 21-23), il faut également tenir compte du risque de complication d'une grossesse future par le myome. Les fibromes sont associés à une augmentation du risque de fausse couche spontanée (24, 25), d'accouchement prématuré, de menace d'accouchement prématuré et de rupture prématurée de la poche des eaux (24, 26, 27). Des complications de l'accouchement ont également été rapportées:

augmentation du risque de présentation anormale; de césarienne (28); d'hémorragie du post-partum (24, 26, 27) et de douleurs au cours de la grossesse (24).

Les fibromes utérins sont aussi responsables de douleurs abdomino-pelviennes, de saignements très abondants (ménométrorragies) souvent responsables d'anémie chronique et aiguës nécessitant traitement martial au long cours et transfusions, de compression de l'arbre urinaire ou du tractus digestif.

Selon les précédentes justifications et selon les recommandations pour la pratique clinique (RPC) établies en 1999 (109) et celles de bonnes pratiques sous l'égide de l'Afssaps établies en 2005 (110), il est légitime de traiter les fibromes utérins uniquement dans le cadre d'une infertilité, ou si ils sont symptomatiques. (15, 29)

Le principal problème concernant la prise en charge du fibrome utérin est qu'un grand nombre de données diagnostiques et thérapeutiques sont multifactorielles dépendant de leur localisation utérine, de leur nombre, de leur taille et évolutivité, des antécédents de résection myomateuse, de l'âge et du désir de préservation de la fertilité de la patiente.

Le traitement médical en particulier la prescription de progestérone n'a plus de légitimité pour réduire le volume des fibromes étant donné son effet mitogène, elle est actuellement réservée au traitement des hémorragies utérines fonctionnelles associées au fibrome (111). Quant aux analogues de la GnRh, l'AMM leur est accordée sous la rubrique «traitement adjuvant pour préparer un geste chirurgical». La mifépristone (antiprogestérone, RU 486) paraît efficace, elle n'a pas encore l'AMM, et d'autres thérapeutiques (gestrinome, inhibiteurs de l'aromatase, les SERM et SPRM) sont en cours d'évaluation mais seraient peu compatibles avec un désir de grossesse.

Actuellement, le traitement de référence des fibromes utérins chez les femmes jeunes est chirurgical, appelé myomectomie. En fonction de la taille, de la localisation et du nombre de fibromes, la myomectomie se pratique par voie hystéroscopique, coelioscopique, laparotomique (ouverture de l'abdomen) ou vaginale (uniquement pour les myomes de localisation postérieure). Les dernières recommandations préconisent une myomectomie par coelioscopie par des opérateurs expérimentés si le nombre de fibromes est inférieur à 3 et ne dépassent pas 8 à 9 cm de diamètre (30). L'hystéroscopie opératoire est indiquée pour les myomes à développement sous muqueux de moins de 4 cm déformant la cavité utérine.

Les indications de myomectomie par coelioscopie et hystéroscopie doivent être conservées car elles paraissent efficaces, 16 à 57 % de grossesses après myomectomie coelioscopique (31-33), 10 à 35 % de grossesses après myomectomie hystéroscopique (34) et avec des suites simples (2% de complications) (35). Le problème se pose chez les femmes en âge de procréer nécessitant une chirurgie extensive par laparotomie pour une polomyomatose interstitielle, diffuse, sans formation dominante, et récidivante. C'est dans cette indication précise que nous allons développer le sujet de ce travail, nous allons par la suite nous intéresser aux avantages de l'embolisation versus la polomyomectomie par laparotomie en termes de fertilité, d'efficacité et effets secondaires de la technique.

## **2. EMBOLISATION DES FIBROMES UTERINS (EFU): NOUVEAUTES ET CONSEQUENCES**

La vascularisation de l'utérus est principalement assurée par l'artère utérine, branche de l'artère iliaque interne (hypogastrique), qui s'anastomose transversalement avec son homologue controlatérale. L'artère ovarienne naît généralement de l'aorte sous rénale et s'anastomose à l'artère utérine homolatérale au niveau de l'arcade tubo-ovarienne. Un riche réseau collatéral pelvien peut reprendre en charge la vascularisation de l'utérus. Il n'existe habituellement pas de pédicule artériel assurant spécifiquement la vascularisation du fibrome. L'artère utérine, augmentée de calibre vascularise à la fois les fibromes et le myomètre normal. Dans les fibromes interstitiels, l'artère utérine donne naissance à un réseau périphérique qui entoure le fibrome : c'est le plexus périmyomateux identifié en doppler couleur et en angiographie qui correspond à la pseudo-capsule du chirurgien. Les branches artérielles de ce réseau périmyomateux mesurent entre 500 et 900 microns de diamètre et constituent la cible de l'embolisation. De ce réseau périphérique naissent des petites branches artérielles centripètes qui assurent la vascularisation du centre du fibrome, celui-ci étant relativement hypovasculaire. Les artères destinées au myomètre sain sont de plus petite taille (le plus souvent de diamètre inférieur à 500 microns). Des études doppler suggèrent que les index de résistance et de pulsatilité sont abaissés autour des fibromes, ce qui expliquerait le flux préférentiel y compris des particules d'embolisation vers les fibromes (112, 86).

Dans les premières séries et jusqu'en 2002, l'occlusion complète des deux artères utérines par les particules de Polyvinyl Alcoolique non sphériques et mal calibrées (PVA), souvent complétées par des fragments de gélatine ou des coils était la technique standard utilisée (3, 4, 6, 87, 89, 95). Les particules de PVA de forme irrégulière avaient tendance soit à s'agréger,

soit à former des fragments de plus petite taille que la taille théorique entraînant une distribution intra-artérielle aléatoire. L'occlusion artérielle obtenue pouvait ainsi être tout à la fois plus proximale qu'attendue ou plus distale par de petits fragments pouvant léser le myomètre (nécrose), l'endomètre (atrophie ischémique), les ovaires (aménorrhée définitive) ou les trompes (abcès) (85, 90, 92). Aujourd'hui, grâce à des études pré-cliniques chez l'animal et cliniques (86, 85), la technique standard d'embolisation, héritage de la technique d'embolisation ciblée en neuroradiologie consiste à réaliser une dévascularisation ciblée des fibromes en préservant le myomètre, l'endomètre, les ovaires et la région cervico-vaginale. Les microsphères calibrées de tris-acryl d'une taille supérieure à 500 $\mu$ m (les branches artérielles du réseau périmyomateux venant de l'artère utérine mesurant entre 500 et 900 $\mu$ m) ont une nouvelle forme sphérique et permettent une calibration beaucoup plus précise. Les particules de PVA sphériques sont sur le marché depuis 2003, mais elles sont plus compressibles que les particules de tris-acryl, il faut donc des microsphères de plus de 700  $\mu$ m (113). De plus, une deuxième amélioration technique permet de minimiser les risques de l'embolisation. L'embolisation est réalisée de façon moins agressive c'est à dire plus limitée qu'auparavant: la seule cible est le plexus artériel périmyomateux laissant perméable l'artère utérine principale de façon à préserver les branches du myomètre normal et les branches à destinée cervicale ou vaginale (94, 86).

Ces deux améliorations récentes et fondamentales (36) de la technique d'embolisation des fibromes utérins employée par la majorité des opérateurs depuis plusieurs années visent à réduire les complications (85, 86, 94).

Nous proposons donc cette thérapeutique chez les patientes en âge de procréer et par cette étude l'évaluation de l'efficacité de l'embolisation sur la fonction reproductive et la tolérance de ce traitement chez les femmes jeunes présentant une polymyomatose interstitielle diffuse

qui aurait nécessité un traitement chirurgical potentiellement délétère. Aucune étude auparavant ne s'est intéressée à ces critères principaux d'évaluation.

### **III. JUSTIFICATION DE L'ETUDE- REVUE DE LA LITTERATURE**

#### **1. INTERET DE L'EFU PAR RAPPORT A LA POLYMYOMECTOMIE PAR LAPAROTOMIE**

Notre étude concerne une population spécifique pour laquelle le traitement chirurgical standard ne paraît pas satisfaisant. L'embolisation utérine pourrait se justifier chez les femmes jeunes désirant conserver leur potentiel de fertilité, présentant de nombreux fibromes interstitiels symptomatiques souvent impliqués dans une hypofertilité, pour lesquelles des myomectomies multiples seraient nécessaires. Cette chirurgie extensive est responsable de complications d'une gravité et d'une fréquence certaines, qui laissent à penser qu'un autre traitement pourrait être mieux adapté. Les complications décrites sont les suivantes :

- **Le risque de formation d'adhérences pelviennes** est de 90% après myomectomie par laparotomie (tableau récapitulatif des principales études) (37, 38) augmentant avec le nombre de fibromes, pour devenir très important au-delà de 4 fibromes quel que soit leur taille (39). Les adhérences pelviennes constituent un enjeu médical majeur, non seulement sur le plan individuel pour les patientes qui subissent leurs conséquences délétères, mais aussi sur le plan de la santé publique. Elles sont responsables de douleurs pelviennes chroniques. Dans une série de 1194 patientes ayant bénéficié d'une coelioscopie pour douleurs, des adhérences ont été identifiées chez 19 patientes, 2% d'entre elles mais 96, 5% de ces femmes avaient un antécédent de chirurgie abdomino-pelvienne (114). Des fibres nerveuses ont été détectées dans

les adhérences en immuno histochimie (115). Les types d'adhérences entraînant des douleurs sont très probablement celles empêchant l'expansion des organes et leur mobilité (116). Les évaluations par «pain mapping» indiquent que 80,6% des adhérences sont douloureuses quand elles sont mobilisées avec un palpateur (117). Par ailleurs, les adhérences tubo-annexielles (retrouvées dans 60 % lors de deuxième myomectomie pour récurrence) (118) sont responsables d'infertilité mécanique. Dans une étude contrôlée portant sur 147 patientes, les taux de conception sont respectivement de 45 et 16% dans le groupe traité par adhésiolyse et dans le groupe contrôle (119). Les myomectomies postérieures sont associées plus fréquemment que les myomectomies antérieures et fundiques aux adhérences tubo-annexielles qui seraient plus sévères (15, 58). Dans la série de Ugur (57), 48 patientes ont bénéficié d'une coelioscopie de second look au 8<sup>ème</sup> jour après myomectomie par laparotomie pour évaluer le risque d'adhérences et faire l'adhésiolyse précoce; 64,6% d'adhérences tubo-annexielles ont été retrouvées alors qu'elles n'existaient pas lors de la myomectomie (76,4% en cas de myomectomie postérieure). Leur fréquence augmentait avec le volume des myomes réséqués, le nombre de cicatrices utérines, leur localisation interstitielle par rapport à la localisation sous séreuse. Enfin, les adhérences tubo-annexielles sont aussi responsables d'une augmentation du risque de grossesse extra-utérine. Les adhérences péri ovariennes sont susceptibles d'induire des kystes fonctionnels, des dystrophies ovariennes majeures bien que les conséquences des adhérences ovariennes sur la folliculogénèse soient encore controversées. L'ouverture de la cavité utérine et la suture intra myométriale profonde sont susceptibles de créer des synéchies intra-utérines responsables d'infertilité. D'autre part, en cas de réintervention chirurgicale après myomectomie, le geste chirurgical peut s'avérer être délicat voire dangereux du fait des adhérences génito

digestives. Les complications digestives et vasculaires liées à la phase d'installation de la coelioscopie sont multipliées par 2 après un antécédent de laparotomie (120). Les occlusions intestinales représentent les complications les plus sévères avec des taux de mortalité variant de 3 à 30% selon la présence ou non d'une perforation ou d'une nécrose iléale. Les adhérences post opératoires sont responsables de près de 40% des occlusions intestinales et de 60 à 70% des occlusions siégeant au niveau de l'intestin grêle (121) La chirurgie gynécologique est considérée comme une chirurgie à haut risque à cet égard.

### **Tableau des adhérences post myomectomies**

L A P A R O T O M I E	ETUDE	N PATIENTES	ADHERENCES/ PATIENTE	ADHERENCES ANNEXIELLES
	STARKS, 1988	20	20 (100%)	—
	TULANDI ET AL., 1993	26	26 (100%)	20 (77%)
	MAMSG, 1995	27	25 (93%)	—
	BULLETTI ET AL., 1996	14	10 (71%)	—
	UGUR ET AL., 1996	48	40 (83%)	31 (65%)
<b>TOTAL</b>	<b>135</b>	<b>121 (90%)</b>	<b>51 (69%)</b>	

C O E L I O S C O P I E	ETUDE	N PATIENTES	ADHERENCES/ PATIENTE	ADHERENCES ANNEXIELLES
	HASSON ET AL., 1992	24	16 (67%)	—
	MAIS ET AL., 1995	50	32 (64%)	18 (36%)
	BULLETTI ET AL., 1996	14	4 (29%)	—
	DUBUISSON ET AL., 1998	45	16 (36%)	11 (24%)
	TAKEUCHI AND KINOSHITA, 2002	51	15 (29%)	9 (18%)
<b>TOTAL</b>	<b>184</b>	<b>83 (45%)</b>	<b>38 (26%)</b>	

- **Le saignement per opératoire** lié aux polomyomectomies est estimé à 300-400 ml selon les principales études (44, 122). Il peut être majeur et entraîner une transfusion dans 20 % des cas avec perte sanguine de plus de 1 litre dans 4% (44). Exceptionnellement, il peut entraîner une hystérectomie d'hémostase (1%) (118, 44).
- **Les suites opératoires** des myomectomies ne sont pas toujours simples (hématome, abcès de paroi, avec reprise chirurgicale, thromboses veineuse profondes, fièvre, iléus réflexe).
- **La durée d'hospitalisation** est d'environ une semaine et l'interruption socio professionnelle d'un mois avec une prévention anti-thrombotique pendant 3 semaines (infirmière à domicile, examens biologiques)
- **la récurrence** survient dans 30% des cas dans les 2 à 5 ans (99). Une étude récente en 2006 (123) portant sur 135 femmes ayant eu une myomectomie par laparotomie, retrouve des taux de récurrences myomateuses de 12,4 % à un an et 46% à 2 ans diagnostiquées par échographie endovaginale, avec 4 fois plus de récurrences chez les femmes ayant bénéficié d'une autre myomectomie auparavant, et 3,7 fois si elles présentaient plus de 4 fibromes. Les récurrences sont difficiles à évaluer, puisqu'elles peuvent en fait correspondre à des myomes qui n'ont pas été réséqués par impossibilité technique (saignement important, fragilisation utérine) ou méconnaissance de petits myomes infra cliniques qui se développeront par la suite, malgré une cartographie précise des fibromes en préopératoire.
- **la cavité utérine** est fragilisée et il existe un risque de rupture utérine en cas de grossesse ultérieure d'environ 1% (124). La césarienne programmée est indiquée dans environ 50% des cas. Le risque de placenta praevia et d'hémorragie de la délivrance est également augmenté, ainsi que la récurrence myomateuse pendant la grossesse qui survient dans 25% (125, 126). Quant à l'EFU, son efficacité a été évaluée sur

l'amélioration des symptômes comme les ménorragies, les douleurs pelviennes ou les manifestations de compression d'organes. Les taux d'efficacité de l'embolisation dans la littérature sont de 84% à 100%, la plupart des séries retrouvant une réponse clinique efficace dans 95% des cas (3-7, 86, 89, 95). Trois études prospectives ont confirmé que l'embolisation permet un contrôle des symptômes dans plus de 85 % des cas (5-7). Le taux de récurrence a été évalué à moins de 10%, probablement dû à un échec initial d'embolisation.

### **Résultats d'études publiées**

Auteurs	nombre patientes	succès technique %	résolution ménorragies %	satisfaction %	% complications
Ravina 1995	16	87	64	ND	12
Goodwin 1997	11	100	86	87	9
Bradley 1998	8	ND	80	71	25
Worthington-Kirsch 1998	53	98	96	94	4
Hutchins 1999	305	96	87	84	4
Spies 1999	61	98	89	82	18
Goodwin 1999	60	100	95	88	21
Siskin 2000	49	98	ND	94	16

#### Résultat des trois études prospectives principales portant sur l'embolisation des fibromes utérins

Publication	Nombre patientes	Suivi moyen mois	Efficacité ménorragies (%)	Efficacité douleurs (%)	Efficacité pesanteur (%)	Efficacité signes urinaires (%)	Réduction volume de l'utérus (%)	Réduction volume du fibrome (%)	Hystérectomie pour complication (%)	Aménorrhée définitive (âge moyen [ans])
Spies 2001	200	21	90	ND	91	ND	38 <sup>a</sup>	58 <sup>a</sup>	0	2 (ND)
Walker 2002	400	16,7	84	79	90	86	57 <sup>b</sup>	77 <sup>b</sup>	1	7 (48,4)
Pron 2003	538	8,2	83	77	ND	86	35 <sup>c</sup>	42 <sup>c</sup>	ND	ND

ND: information non mentionnée dans la référence citée.

<sup>a</sup>Moyenne de réduction à 12 mois.

<sup>b</sup>Médiane de réduction à 9,7 mois.

<sup>c</sup>Médiane de réduction à 3 mois.

Dans trois études rétrospectives comparant embolisation et myomectomies multiples par laparotomie, il a été démontré que l'embolisation était plus efficace que la chirurgie pour traiter les ménorragies, que les complications étaient moins importantes tandis que la durée d'hospitalisation et les délais de reprise des activités étaient plus courts (8, 82, 42).

Mac Lucas et al, 2001 (82)

	<b>Myomectomies n=16 (%)</b>	<b>Embolisations n=32 (%)</b>	<b>p</b>	
Transfusion	2 (12,5)	0	0,03	
Phlébite	1 (6,25)	0	0,15	NS
Plaie intestinale	1 (6,25)	0	0,15	NS
Nausée	1 (6,25)	0	0,15	NS
Fièvre	5 (31,2)	7 (22)	0,26	NS
Iléus	2 (12,5)	0	0,03	

Broder et al, 2004 (42)

	<b>Embolisation (n=51)</b>	<b>Myomectomie (n=30)</b>	<b>p</b>
Âge des patientes	44	38	p < 0.001
Durée de suivi (mois)	46	49	p < 0.03
Efficacité sur les symptômes (%)	92	90	NS
Traitement complémentaire pour échec ou complication (%)	29	3	p < 0.004
Hystérectomie secondaire (%)	12	3	p < 0.05
Satisfaction	94	79	NS

Razavi et al, 2004 (8)

	<b>Embolisation (67)</b>	<b>Myomectomie (44)</b>	<b>Significativité</b>
<b>Âge</b>	<b>44.2</b>	<b>37.7</b>	<b>p &lt; 0.05</b>
<b>Durée de suivi (mois)</b>	<b>14.3</b>	<b>14.6</b>	<b>NS</b>
<b>Efficacité (ménorragies%)</b>	<b>92</b>	<b>64</b>	<b>p &lt; 0.05</b>
<b>Efficacité (douleurs%)</b>	<b>54</b>	<b>74</b>	<b>NS</b>
<b>Efficacité (pesanteurs%)</b>	<b>76</b>	<b>91</b>	<b>p &lt; 0.05</b>
<b>Taux de complications(%)</b>	<b>11<sup>a</sup></b>	<b>25<sup>b</sup></b>	<b>p &lt; 0.05</b>
<b>Hospitalisation(jours)</b>	<b>0<sup>c</sup></b>	<b>2.9</b>	<b>p &lt; 0.05</b>
<b>Convalescence(jours)</b>	<b>8</b>	<b>36</b>	<b>p &lt; 0.05</b>

Une étude multicentrique prospective (9) comparant embolisation à myomectomie confirme les résultats précédents.

Goodwin et al, 2006 (9)

	EFU	Myomectomie	Différence
nombre patientes	149	60	
qualité de vie (scores UFQoLs, QoLs)	améliorée	améliorée	NS
réduction ménorragies (Ruta score)	55,2%	46,1%	NS
réduction volume utérin	38,6%	57,5%	NS
convalescence	15 jours	44 jours	S
arrêt de travail	10 jours	37 jours	S
effets aduerses mineurs	22,1%	42,1%	S

Les résultats préliminaires d'une autre étude prospective comparant myomectomie (coelioscopie et laparotomie) et embolisation (79) montrent une efficacité comparable des deux stratégies thérapeutiques sans complications majeures avec moins d'anémie dans le groupe embolisation, une plus courte convalescence, mais plus de réinterventions.

Mara et al, 2005 (79)

	Embolisation (n=30)	Myomectomie (n=33)	p
Durée de suivi (mois)	17,6+-9,2	17,2+-9,3	NS <sup>a</sup>
Amélioration des symptômes <sup>b</sup>	21 (87,5%)	28 (93,3%)	NS <sup>cd</sup>
Disparition totale des symptômes <sup>b</sup>	11 (45,8%)	21 (70%)	NS <sup>cd</sup>
Augmentation ou absence d'amélioration des symptômes <sup>b</sup>	3 (12,5%)	2 (6,7%)	NS <sup>ed</sup>
FSH (UI/l) <sup>b</sup>	3,99-13,79	2,25-11,29	NS <sup>a</sup>
FSH > 20 UI/l	3 (10%)	0	NS <sup>e</sup>
Utérus <sup>f</sup>	13 (43,3%)	27 (81,8%)	<0,01 <sup>c</sup>
Réinterventions <sup>g</sup>	11 (36,7%)	2 (6,1%)	<0,01 <sup>c</sup>
Durée d'hospitalisation	3,7+-1,4	5,3+-2,1	<0,001 <sup>a</sup>
Convalescence (jours)	13,6+-5,1	30+-12,9	<0,0001 <sup>a</sup>
Convalescence >2 semaines	8 (26,7%)	27 (81,8%)	<0,0001 <sup>c</sup>
Complications mineures	15	17	NS <sup>c</sup>
Complications majeures	3	1	NS <sup>e</sup>
Complications vitales	0	0	

<sup>a</sup>Mann-Whitney's test<sup>b</sup>6 mois post embolisation<sup>c</sup>Chi-squared test<sup>d</sup>Calculés sur 24 femmes dans le groupe embolisation et 30 femmes dans le groupe myomectomie symptomatiques avant traitement<sup>e</sup>Fisher's test<sup>f</sup>Echographie satisfaisante: pas de myomes > 4cm, déformant la cavité, pas de suspicion d'hématome ou d'amincissement myométrial<sup>g</sup>4 embolisations incomplètes

Dans une dernière étude prospective multicentrique américaine de 146 patients (127) comparant l'embolisation avec PVA microsphères à la myomectomie (coelioscopie et laparotomie), 88,3% des patientes présentaient une réduction des symptômes dans le bras embolisation contre 75,4% dans le bras myomectomie.

Siskin et al, 2006 (127)

	EFU	Myomectomie	p
nombre de patientes	77	69	
réduction des symptômes	88,30%	75,40%	< 0,05
réduction des ménorragies 6 mois	52,10%	43,70%	< 0,001
reprise activité normale	7,5 jours	37 jours	< 0,05
arrêt de travail	8,4 jours	35,1 jours	< 0,001
diminution du volume utérin 6 mois	33,20%	57,60%	< 0,001
> 1 effet adverse avant 6 mois	26%	42%	0,04

De meilleurs résultats avec l'embolisation sur les ménorragies et la qualité de vie ont été montrés par rapport à la myomectomie. Les effets indésirables mineurs étaient plus nombreux dans le groupe myomectomie. Aucune ménopause précoce n'a été diagnostiquée alors que la population dans le groupe embolisation était plus âgée (43,9 ans versus 37, 8 ans).

Le taux de satisfaction des patientes a été évalué par des questionnaires de qualité de vie (95, 43) corrélés à l'amélioration des symptômes. Walker et Pelage ont ainsi rapporté que 97% des patientes étaient satisfaites de la technique (6) et la recommandaient.

L'embolisation utérine est un traitement conservateur, sans anesthésie générale, au moins aussi efficace que le traitement chirurgical de référence qui présente comme décrit des risques conséquents. En revanche, des incidents ont été décrits dans la littérature avec les anciens protocoles d'embolisation.

## 2. RISQUE DE L'EFU: REVUE DE LA LITTERATURE

Les complications de l'embolisation sont évaluées selon les études à environ 5 %. Des **complications mineures** telles que les douleurs pelviennes, la fièvre, les nausées post embolisation sont les plus fréquemment observées. Une hyperleucocytose est souvent associée. Ce «syndrome post embolisation» serait dû à l'ischémie et la nécrose des myomes avec libération des cytokines après l'embolisation comparativement à la douleur de l'infarctus du myocarde. Il disparaît avec des anti-inflammatoires et des antalgiques (4) et serait diminué actuellement par la réduction de l'agressivité de l'embolisation par les nouvelles particules calibrées et le territoire d'embolisation limité; c'est une conséquence habituelle de l'embolisation qui ne doit être considéré comme une complication que si il nécessite une hospitalisation prolongée. Dans une étude prospective (43) portant sur 400 patientes embolisées pour fibromes utérins (300 premières avec PVA et 100 suivantes avec tris acryl embosphères ou PVA) les complications ont été classées à l'aide de la définition de la SCVIR de A à F et de celle de l'American College of Obstetricians and Gynecologists criteria (43) 79% des effets adverses sont survenus dans les 30 jours post embolisation. La plus fréquente des complications mineures était la réaction allergique non sévère représentant 21% des effets adverses. 5 patientes (1,25%) ont présenté des complications classées D nécessitant des soins supplémentaires et une hospitalisation de plus de 48 heures (embolie pulmonaire, thrombose iliaque, endométrite, hémorragie après l'expulsion vaginale d'un fibrome 4 mois après l'intervention nécessitant une hystérectomie). Aucun effet adverse de classe E (séquelle) ou F (décès) n'est survenu. Les complications sont résumées dans le tableau.

Spies, 2002 (43)

Complications	n (%)	SC	VIR	A	B	C	D	E	F
aucune	358 (90)								
réaction allergique	10 (2,5)					10			
expulsion myome	10 (2,5)					1	6	3	
douleur prolongée	5 (1,25)					1	4		
infection urinaire	4 (1)					4			
endométrite	2 (0,5)						2		
nerf femoral lésé	3 (0,75)					3			
lésion vasculaire	2 (0,5)					2			
rétenion urinaire	2 (0,5)					2			
pertes vaginales	1 (0,25)					1			
hématome	1 (0,25)				1				
thrombose veineuse profonde	1 (0,25)					1			
réaction médicamenteuse	1 (0,25)					1			
mycose	1 (0,25)					1			
infection clostridium difficile	1 (0,25)					1			
phlébite intraveineuse	1 (0,25)					1			
thrombose artérielle	1 (0,25)							1	
embolie pulmonaire	1 (0,25)							1	
		47		1	29	12	5	0	0

Spies a comparé son étude à celle faite par Sawin (128) utilisant les mêmes critères pour classer les complications post myomectomie et hystérectomie; la morbidité globale est de 38,6% post myomectomie et 40,1 % post hysterectomie comparées à 8,5 % pour l'embolisation.

La plupart des complications rapportées dans la littérature sont survenues avec les anciennes techniques d'embolisation utilisant les particules de polyvinyl alcoolique de taille trop petites et/ou avec occlusion complète des deux artères utérines entraînant une ischémie utérine sévère (4, 75, 43). L'**infection** est une des complications graves mais rare (<1%) (3-7, 91, 95) qui serait favorisée par la localisation sous séreuse et le type pédiculé des fibromes, ainsi que par la grande taille des fibromes, par la méconnaissance d'une infection urinaire ou génitale haute préexistante. Godfrey (75) décrit un sepsis ayant nécessité une hystérectomie après embolisation par PVA d'un fibrome de 17cm sur 16cm sur 13 cm. Dans deux cas, un sepsis grave non diagnostiqué a conduit au décès de la patiente, l'une suite à une infection urinaire, l'autre due à une infection génitale haute préexistante (98, 71). Goodwin (129) prétend que

ces complications septiques sont liées à la taille des particules et préconisent également une antibioprofylaxie puisque les complications septiques dans son étude faite de deux bras ne sont survenues que dans le sous-groupe sans antibioprofylaxie. Ravina (130) n'a jamais utilisé d'antibioprofylaxie sans qu'il soit noté une différence significative de ces complications infectieuses. Plusieurs cas d'**hystérectomies secondaires** après EFU ont été rapportés au début de l'utilisation de la technique, donnant ainsi l'impression, fautive, de complications fréquentes alimentant ainsi la réticence des gynécologues à proposer cette technique dans le cadre de femmes désirant une grossesse. L'incidence réelle de l'hystérectomie secondaire, évaluée à partir de larges enquêtes prospectives, est finalement assez faible d'environ 0,2 à 2 % (6, 7, 43) sachant que le risque d'hystérectomie après myomectomie est de 1% (44). Les cas observés concernaient surtout des fibromes sous séreux pédiculés ou interstitiels de grande taille et la technique d'embolisation utilisée (particules de PVA non sphérique de petite taille et embolisation agressive) entraînait une ischémie utérine sévère. Les indications actuelles de l'embolisation des fibromes sont désormais limitées à des fibromes interstitiels de taille intermédiaire comme décrit dans le protocole, et des contre-indications précises doivent être respectées avant embolisation. Les améliorations techniques déjà décrites ont permis de réaliser des embolisations plus ciblées. De plus, le dépistage précoce des complications et leur traitement par une chirurgie conservatrice pourraient réduire le recours à l'hystérectomie secondaire, surtout chez les femmes désireuses de grossesse pour lesquelles les chirurgiens feront des efforts plus importants pour tenter de conserver l'utérus (6, 88).

La possibilité d'**aménorrhée** transitoire ou définitive associée ou non à d'autres symptômes de ménopause (bouffées de chaleurs et élévation de la FSH) a été rapportée après embolisation. Le taux d'aménorrhée définitive varie de 2 à 5 % sur les grandes séries publiées

(5-7, 45) mais dépend principalement de l'âge de la patiente puisque la plupart des cas sont rapportés chez des femmes de 45 ans ou plus alors qu'elle est exceptionnelle en dessous de 40 ans. (46, 47). L'existence d'une FSH élevée en pré-opératoire serait fortement prédictive d'une insuffisance ovarienne définitive après embolisation utérine (48). Les mécanismes évoqués seraient aussi la vascularisation ovarienne assurée de façon prédominante par l'artère utérine ou une anastomose utéro-ovarienne très large, l'atrophie endométriale secondaire à l'ischémie utérine. L'utilisation de microsphères de grande taille ( $> 500\mu\text{m}$ ) empêchant le reflux de petites particules vers les artères ovariennes, l'embolisation ciblée et limitée, et la protection de l'ovaire par une spirale métallique si l'anastomose est de grand diamètre, devrait permettre de prévenir cette complication (36).

Plusieurs facteurs ont été identifiés comme cause d'**échec ou de récurrence clinique** après embolisation (96). L'embolisation d'une seule artère utérine, la vascularisation des fibromes par les artères ovariennes, le spasme lors de l'embolisation peuvent conduire à un échec ou une récurrence précoce (4, 6, 96, 80, 83). Ainsi, la plupart des récurrences cliniques dans les deux ans sont liées à une dévascularisation incomplète comme cela a été démontré par le suivi de la perfusion des fibromes en IRM (70, 84). Les premières études à moyen terme suggèrent des taux de récurrence de 5 à 10%. L'adénomyose associée constitue également une cause de récurrence clinique (93, 77). L'absence d'amélioration clinique, et l'augmentation de taille d'un fibrome embolisé surtout s'il est unique doivent faire suspecter même si c'est exceptionnel un sarcome (78).

La possibilité de **synéchies utérines** plus ou moins étendues après EFU pourrait gêner la fertilité et le déroulement des grossesses. Ce risque pourrait concerner jusqu'à 50 % des femmes après EFU, d'après la seule étude comportant une hystéroscopie de contrôle systématique sur 7 cas traités désireuse de grossesse (49). Il faut noter que dans cette étude, la technique d'embolisation employée était agressive et que les particules de gélatine sont

connues pour entraîner une réaction inflammatoire très marquée sur les tissus embolisés, ce qui pourrait expliquer le fort pourcentage d'ischémie endométriale. Ces synéchies utérines seraient favorisées par le traitement des myomes sous-muqueux (50). Mais c'est également une complication de la myomectomie par hystéroscopie opératoire et touchent 10% des cas. (34). Les synéchies peuvent également se voir après myomectomie par laparotomie en cas d'ouverture de la cavité utérine (131). La possibilité de leucorrhées chroniques ou de l'expulsion secondaire des fibromes par voie trans cervicale peut également interférer avec la fertilité après EFU (6, 43).

Les complications de l'embolisation utérine concernaient surtout les **fibromes sous muqueux et sous séreux pédiculés, ou interstitiels de grande taille**. C'est pourquoi nous considérons que leur traitement ne repose pas sur l'embolisation utérine dans notre étude. Les indications doivent être précises afin de minimiser les effets indésirables, comme nous les définissons dans notre protocole.

### 3. BENEFCES DE L'EFU SUR LA FERTILITE

Le taux de conception après embolisation utérine est actuellement mal connu en raison du très faible nombre d'études publiées et dont l'évaluation de la fertilité n'était pas le critère principal. McLucas (2001) rapporte 17 grossesses, Walker (2001) 17 grossesses, Ravina (2003) 30 grossesses, Pelage (2003) 12, ainsi que de nombreux case report. Dans des récentes études spécifiquement sur la fertilité après embolisation de fibromes utérins, Pron (2005) décrit 24 grossesses, Carpenter (2005) 29, Walker (2006) 56 (132). Le tableau récapitule les grossesses après embolisations publiées dans des études ou case report depuis 1998.

Auteurs	Embolisations	Tentative de conception	Grossesses	Accouchements	Résultats détaillés	Âge maternel moyen
Bradley 1998	8	ND	1	ND	ND	ND
Pron 1999	77	ND	1	ND	ND	ND
Forman 1999	1000	ND	14	ND	ND	ND
Hutchins 1999	305	ND	2	1	1 FC 1 VB	ND
Nicholson 1999	24	ND	1	1	1 VH	ND
Ravina 2000	184	ND	12	7	5 FC 3 VB 4 VH	37
McLucas 2001	400	ND	17	12	5 FC 12 ACC	ND
Vashisht 2001	21	ND	1	1	1 VH	31
Ciraru-Vigneron 2001	ND	ND	5	3	2 VB 1 VH 1 FC 1 IVG	ND
Walker 2001	52	52	17	10	3 VB 7VH 5FC 2 en cours	<40
Goldberg 2002	ND	ND	2	2	2 VH	33/42
Ravina 2003	454	ND	30	23	10 VB 13 VH 12 en cours 6 FC 1 IVG	21-43
Trastour 2003	ND	ND	1	1	1 VH	35
D'Angelo 2003	1	1	1	2	1 VH gemellaire	29
Honda 2003	10	ND	5	ND	ND	ND
Pelage 2003	122	24	17	10	10 ACC 6 FC 1 GEU	36
Kostal 2004	ND	ND	1	ND	ND	41
Carpenter 2005	671	79	29	16	7 FC 1 IVG 1 IMG 1 GEU 2 VB 14 VH	37
Kim 2005	94	6	8	7	5 AVB 2 VH 1IVG	30
Pron 2005	555	35	24	18	9 VB 9 VH 4FC 2 IVG	34
Walker 2006	1200	108	56	33	33 ACC 17 FC 3 IVG 2 MFIU 1 GEU	ND
<b>Total</b>	<b>5178</b>	<b>305</b>	<b>245</b>			
<b>Taux de conception</b>			<b>50%</b>			

Dans ces dernières études, le nombre de femmes désirant une grossesse après l'embolisation était précisé, permettant ainsi d'estimer un taux de conception qui va de 33% à 100% avec un taux moyen de 66,7%. Le détail de l'une des études plus anciennes (51) illustre la difficulté d'interpréter le taux de conception : sur 122 femmes désirant une grossesse avant l'embolisation, un total de 17 grossesses a été obtenu chez 12 femmes, ce qui paraît, de prime abord, extrêmement décevant. En fait, 24 seulement ont cherché activement à concevoir après l'embolisation ce qui permet d'estimer le taux de conception à 50 % (51), de plus dans cette série la plupart des femmes présentaient des utérus très volumineux (1080cc), elles avaient moins de 40 ans. Dans une étude japonaise portant sur des femmes infertiles désireuses de grossesses, le taux de conception était également de 50 % (49).

Il est intéressant de comparer ces résultats à ceux observés après myomectomie. Le taux de conception après myomectomie pratiquée dans le cadre d'une infertilité a été très largement étudié et a fait l'objet d'une méta-analyse (29). Le taux de conception était extrêmement variable d'une étude à l'autre (de 10 % à 75 %) avec un taux moyen de 57%. Dans l'étude jamaïcaine de Frederick (118) qui concerne des secondes myomectomies laparotomiques chez

des femmes infertiles avec récurrence myomateuse, 9 femmes sur 58 sont tombées enceintes, dont 40% de fausses couches spontanées.

### **Tableau récapitulatif : fertilité post myomectomie par laparotomie**

<b>Auteur</b>	<b>Année</b>	<b>Femmes Enceintes</b>	<b>Taux de grossesse</b>
Starcks	1988	20/32	62,5%
Gatti	1989	13/30	43,3%
Egwuatu	1989	5/52	9,6%
Frien-Larsen	1989	10/33	30,3%
Vollen-Hoven	1990	6/13	46,2%
Verkauf	1992	14/24	58,3%
Gehlbach	1993	19/37	51,4%
Fayez	1993	24/38	63,2%
Tulandi	1993	16/26	61,5%
Liu	1993	6/8	75,0%
Sirjusingh	1994	14/38	36,8%
Abramovici	1994	5/10	50,0%
Ancien	1996	9/20	45,0%
Vercellini	1999	76/138	55,1%
Li	1999	13/30	43,3%
Soriano	2003	10/18	55,6%
Campo	2003	11/19	57,9%
Marchionni	2004	51/72	70,8%
		322/638	50,5%

D'après les études précédentes sur l'embolisation utérine, le taux de fausses couches, de naissances prématurées et de césariennes est plus important que dans la population générale. Aucun cas de rupture utérine pendant la grossesse n'a été décrit. Par ailleurs, dans une revue de Goldberg de 50 cas publiés de grossesse après embolisation utérine pour myome, le taux de complication des grossesses était anormalement élevé (32% de fausses couche précoces, 9% d'hémorragies de la délivrance, 22 % de prématurité, 65% de césarienne, 9% de retard de croissance intra-utérin, et 22% de présentation dystocique) (53). Mais les femmes traitées étaient notablement plus âgées que la population générale des femmes enceintes. Il est en effet démontré que le risque de toutes les complications de la grossesse augmente de façon importante avec l'âge (54). D'autre part, dans les autres études, les patientes étaient césarisées

pour antécédent de myomectomie et autres raisons obstétricales non détaillées. Des complications de la grossesse existent également après myomectomie chirurgicale avec en particulier le risque de rupture utérine. Dubuisson (32) décrit un risque de 1% de rupture utérine après myomectomie coelioscopique et de 0,24 (133) à 5,3 % (134) après myomectomie par laparotomie. Le risque de césarienne est évalué à 50% post myomectomie (125).

Dans la mesure où chez une femme désireuse d'une grossesse, le traitement des fibromes est indiqué, il découle de tout ce qui précède que l'embolisation utérine peut être proposée comme alternative à la myomectomie chirurgicale dans certaines situations bien précises et sous certaines conditions en raison d'une moindre morbidité et des bénéfices en terme de fertilité. Ainsi nous avons trouvé pertinent la réalisation d'un protocole de recherche passant par plusieurs étapes dont la soumission au Comité d'Experts Scientifiques et l'évaluation préliminaire par une étude pilote relatés dans la discussion et nous avons élaboré un protocole qui s'est finalisé après les diverses problématiques posées.

## **IV. MATERIELS ET METHODES**

### **1. PRESENTATION DU PROTOCOLE FINALISE SOUMIS AU CIRC (Contrat d'Initiation à la recherche Clinique)**

Le protocole finalisé est passé par l'écriture d'une première version soumise au CIRC en octobre 2006. L'élaboration des modifications du protocole en vue de la deuxième version définitive est traitée dans la discussion. Nous vous présentons les matériels et méthodes du protocole finalisé (deuxième version) après modifications. Ce protocole a récemment été soumis au CIRC en octobre 2007.

#### **A. Objectifs de l'étude**

**L'objectif principal** est d'évaluer l'efficacité de l'embolisation utérine sur la restauration de la fertilité.

**Les objectifs secondaires sont** d'étudier l'amélioration des symptômes relatifs aux fibromes, leur diminution de volume et leur dévascularisation en imagerie, évaluer la tolérance et les effets secondaires de l'embolisation utérine sur la fonction de reproduction: survenue d'adhérences ou de synéchies, modifications de la perméabilité tubaire, de la vascularisation endométriale et de la fonction ovarienne et d'évaluer l'impact de l'embolisation utérine sur le déroulement de la grossesse, ce qui fera l'objet d'une étude complémentaire sur une période suivie plus longue.

## **B. Critères d'évaluation**

**L'évaluation de la fertilité** sera affirmée par l'obtention de la première grossesse index arrivant immédiatement après l'embolisation définie par la présence d'une grossesse intra utérine prouvée échographiquement (à partir de 5 semaines d'aménorrhée). **Le taux de conception** qui nous intéresse particulièrement sera calculé chez les patientes ayant fait des tentatives de grossesse (absence de contraception, rapports sexuels réguliers en période d'ovulation) sur une période de un an suivant le délai de trois mois post embolisation d'interdiction de conception. Le délai de conception (entre la tentative de grossesse déterminée par interrogatoire et la survenue de grossesse) sera noté. **Le taux de fécondation** sera donc évalué parmi toutes les femmes incluses. L'issue des grossesses (fausses couches, accouchement à terme) sera également analysée.

**L'évaluation du déroulement des grossesses** sera effectuée selon les recommandations habituelles. Dans les cas d'évolution normale, on évaluera le déroulement de la grossesse en terme de croissance échographique, de survenue d'évènements pathologiques (menace d'accouchement prématurée, retard de croissance intra-utérin), de voie d'accouchement et de complications du post-partum. Cependant, elles feront l'objet d'un suivi de soin courant ne pouvant pas rentrer dans le cadre du CIRC dont la durée de suivi est limitée à 2 ans et pourront être traitées dans une autre étude.

**L'évaluation des effets de l'embolisation utérine** sur la physiologie génitale, les fibromes et la réserve ovarienne se fondera sur des examens cliniques, biologiques et une imagerie à 3 mois, 6 mois, 1 an (échographie et IRM pelvienne) ainsi que par l'hystérocopie et la

coelioscopie à 3 mois post embolisation permettant de mettre en évidence la survenue de complications de l'embolisation susceptibles d'altérer la fertilité (adhérences et synéchies) avec la possibilité immédiate de les traiter. La coelioscopie de contrôle permettra en outre de détecter et de traiter d'éventuels facteurs d'infertilité associés tubaires (tableau récapitulatif des explorations). Le calendrier de l'étude est résumé dans ce tableau.

### C. Calendrier de l'étude, examens d'évaluation des critères

	Pré-opératoire	1 mois	3 mois	6 mois	12 mois	15 mois
Information et consentement	X					
Bilan pré-opératoire	X					
Bilan hormonal	X		X	X	X	
Examen gynécologique	X	X	X		X	
Echographie pelvienne Doppler	X		X			
Hystéroscopie / Coelioscopie			X			
IRM pelvienne	X		X		X	
Compte des grossesses				X	X	X
Auto-questionnaire	X	X	X		X	

- Les patientes rempliront un **auto-questionnaire** comportant les différents antécédents, notamment les antécédents de myomectomie, de traitement par progestatifs ou agonistes de la LHRH, leur passé obstétrical, leur désir de grossesse actuel ainsi que les tentatives et le délai de grossesses. Les symptômes relatifs aux myomes et leur retentissement sur la qualité de vie. Des scores génériques et spécifiques seront relevés aux différents moments de l'étude.
- Les **examens cliniques** gynécologiques successifs évalueront le volume utérin et les effets indésirables. Une hystéroscopie diagnostique pré-embolisation fera le bilan de la cavité utérine (classification de Donnez pour les fibromes sous muqueux (153)

- Les bilans biologiques comporteront un **bilan préopératoire standard**, un **bilan hormonal** avant et après embolisation à 3 mois, 6 mois et 12 mois où FSH, LH, oestradiol, inhibine B, prolactine, et AMH seront dosés entre J2 et J5 du cycle menstruel. Un **spermogramme** du conjoint sera demandé. Un **prélèvement vaginal**, une **sérologie chlamydiae** ainsi qu'un **frottis cervico-vaginal** seront prélevés avant embolisation.
- L'**échographie** pelvienne suspubienne et endovaginale permettra de faire la cartographie des fibromes, de mesurer le retentissement sur l'arbre urinaire, le doppler des artères utérines, le doppler et la vascularisation ovarienne, l'épaisseur de l'endomètre, le compte des follicules à J3 du cycle menstruel et sera réalisée en pré embolisation et à 3 mois.
- L'**IRM pelvienne** avec injection de gadolinium en pré embolisation permettra de faire la cartographie précise des fibromes, de mesurer le volume utérin et des fibromes, d'évaluer la vascularisation des fibromes avant, à 3mois et à 1 an post embolisation et permettra d'objectiver la réduction de volume des fibromes et de l'utérus, la dévascularisation des fibromes.
- L'**hystéroscopie opératoire et la cœlioscopie à 3 mois** post embolisation permettra d'évaluer les adhérences, l'appareil reproductif, et le traitement immédiat des constatations.

Une sauvegarde numérique de toutes les images échographiques, IRM, hystérosopiques et cœlioscopiques sera effectuée et identifiée par numéro d'inclusion.

Dans le cas de survenue de grossesse, le suivi se fera selon les recommandations habituelles en relevant la croissance fœtale et la présence de pathologies obstétricales, la voie d'accouchement et les complications du post partum.

#### **D. Gestion des données**

Les données seront transcrites dans un cahier d'observation rempli par les investigateurs avec toutes les informations relatives à l'inclusion, au suivi en gardant l'anonymat de la patiente (numéro d'inclusion). Une base de données sera constituée pour l'enregistrement informatique des informations de l'étude.

#### **E. Schéma expérimental**

##### *➤ Plan expérimental*

Il s'agit d'une étude **prospective, multicentrique, ouverte**. En raison du caractère encore expérimental de la méthode proposée dans cette indication, nous proposons un essai de type phase II sur un faible effectif, permettant d'évaluer au plus tôt sur un faible nombre de patientes, l'inefficacité éventuelle de l'embolisation vis-à-vis du critère principal et sinon de fournir une fourchette d'efficacité permettant ultérieurement d'envisager un essai comparatif avec la méthode de référence.

##### *➤ Promoteur de la recherche*

L'AP-HP sera le promoteur de cette recherche et la Délégation Régionale à la Recherche Clinique (DRRC) qui en assure les missions réglementaires aura un rôle décisionnel comme il est défini par la loi 2004-806 du 9 août 2004.

##### *➤ Mode de recrutement*

Les patientes seront recrutées dans les services de gynécologie des centres participant au protocole selon les critères de sélection décrits. Les patientes seront évaluées au cours d'une **réunion multidisciplinaire** qui vérifiera qu'elles répondent aux critères de sélection et qu'une abstention thérapeutique ne peut s'envisager.

Les patientes ne pourront participer à cette recherche que si elles ont donné leur **consentement libre, éclairé et exprès par écrit** (voir annexe). Le consentement éclairé de la patiente est requis avant toute investigation ou consultation induite de façon spécifique par la recherche biomédicale (ex : examen de laboratoire nécessaires à la sélection des sujets pour inclusion). Au préalable, elles auront reçu une **information écrite et orale** (voir annexe) de la part d'un investigateur. Les patientes disposeront d'un délai de réflexion d'un minimum de 7 jours entre l'information donnée par l'investigateur et le recueil de consentement écrit.

#### *Liste des centres investigateurs*

- Service de Gynécologie obstétrique et Service de Radiologie interventionnelle CHI Poissy Saint-germain
- Service de Gynécologie obstétrique, Hôpital Bichat

Le recrutement des patientes, les examens gynécologiques, les actes chirurgicaux, la gestion des complications auront lieu sur chacun des sites en conservant le recrutement initial. L'IRM pelvienne et l'embolisation utérine seront réalisées uniquement sur le site de Poissy.

#### ➤ *Durée de l'étude*

Pour évaluer la fertilité des patientes incluses, l'étude doit comporter un suivi minimum de 15 mois correspondant à une évaluation de la survenue des grossesses sur **12 mois, après les 3 mois conventionnels post embolisation**. La durée de participation des patientes est ainsi de 15 mois. Le recrutement attendu est identique sur chaque site. La durée totale de l'étude (inclusion + suivi) est donc de **2 ans**.

#### ➤ *Règles d'arrêt*

La sortie d'étude inclue le décès, une chirurgie secondaire à l'intervention évaluée, la découverte par les examens effectués d'une pathologie nécessitant d'autres investigations.

Les patientes sont en droit de quitter l'étude librement dès qu'elles le souhaitent en notant leurs motivations. La fin de l'étude peut être décidée par le comité de pilotage dans l'hypothèse où des événements indésirables graves (EIG) ou des résultats pouvant remettre en cause l'existence du protocole surviendraient: le recrutement insuffisant (aucun recrutement à mi-parcours de la durée prévisionnelle) et un taux d'EIG excessif : plus de 10% (décès ou hystérectomie).

## F. Population de l'étude

### ➤ *Critères d'inclusion des sujets*

Femmes  $\geq 18$  et  $\leq 40$  ans et présentant

- 1) Une **polymyomatose diffuse** ayant une **indication chirurgicale de polymyomectomie par laparotomie**, c'est-à-dire au moins 3 myomes de taille significative (dont 1 de plus ou égal à 3 cm à l'échographie de référence); qu'elle soit initiale ou récidivante après une précédente intervention chirurgicale
- 2) **Symptomatique**, c'est-à-dire responsable d'algies pelviennes chroniques, et/ou de pesanteur, et/ou d'hémorragies génitale.
- 3) Désir de grossesse **immédiat sans indication d'AMP** (assistance médicale à la procréation : hydrosalpinx bilatéral, infertilité masculine)

### ➤ *Critères de non inclusion*

Les patientes ne pourront être incluses si elles présentent l'un quelconque des critères suivants

- Grossesse évolutive
- Situation d'urgence

- Une contre-indication à la chirurgie ou à l'embolisation utérine: allergie, insuffisance rénale sévère, déficit immunitaire, d'ordre anesthésique
- Age supérieur ou égal à 41 ans.
- Tous les fibromes accessibles à un traitement chirurgical par coelioscopie (moins de 3 fibromes de 3 cm ou un seul fibrome dominant de 8 cm) ou hystéroscopie opératoire (fibromes sous muqueux type 0 et I de la classification de Donnez) ou laparotomie dont l'indication serait le traitement d'un fibrome interstitiel ou sous séreux unique de grand volume non accessible par coelioscopie
- Bilan hormonal perturbé à J3 du cycle menstruel évalué au staff pluridisciplinaire
- Infertilité d'origine masculine nécessitant une prise en charge en AMP
- Aménorrhée
- Hydrosalpinx visible à l'échographie ou à l'IRM
- Masse annexielle non explorée
- Adénomyose importante diffuse associée
- Absence de couverture sociale
- Mauvaise compréhension du français empêchant un consentement éclairé ou le renseignement des auto-questionnaires.
- Situation sociale faisant craindre des difficultés de suivi

### **G. Mode de réalisation des moyens diagnostics et thérapeutiques**

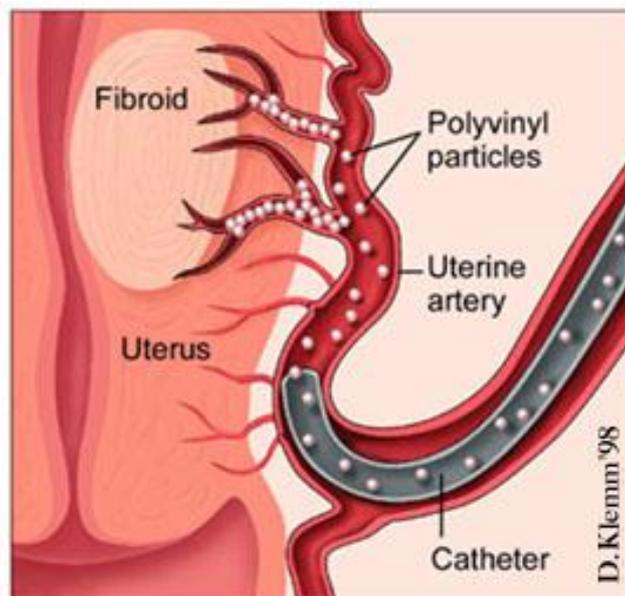
#### *➤ Mode de réalisation de l'embolisation utérine (figure)*

L'embolisation utérine sera effectuée par deux radiologues interventionnels expérimentés sur le site de l'Hôpital de Poissy. Elle sera réalisée selon le protocole technique habituel rappelé.

- Patientes perfusées à l'aide d'un cathon de calibre 18G ou 20G dans une veine de bon calibre.
- Mise en place d'une sonde urinaire.
- Patientes placées en décubitus dorsal avec surveillance du pouls, de la tension artérielle, de la saturation en oxygène et de l'ECG.
- Anesthésie locale au point de ponction à la xylocaine, sédation légère.
- Protocole d'antalgie habituel associant une perfusion d'anti-inflammatoires non stéroïdiens et une pompe PCA de morphine (contrôlée par la patiente).
- Abord artériel unifémoral avec mise en place d'un introducteur de calibre 4 ou 5 French (< 1,3 mm)
- Cathétérisme sélectif de l'artère hypogastrique (controlatérale au point de ponction) pour identifier la présence et l'origine de l'artère utérine à l'aide d'une sonde de type Cobra 5-F (Glidecath, Terumo, Japon) puis cathérisme supersélectif de l'artère utérine à l'aide d'un **microcathéter** (Progreat 2,7-F, Terumo, Japon) (< 1 mm)
- Angiographie diagnostique permettant de caractériser l'aspect de la vascularisation de l'utérus et des fibromes (hypervascularisation ou non) et d'identifier les branches artérielles ou les anastomoses à risque (artère cervico-vaginale, anastomose utéro-ovarienne)
- L'embolisation est pratiquée en flux libre à l'aide de **microsphères calibrées de 500-700 µm** (Embosphère, Biosphere Medical, France). En cas de fibrome volumineux ou d'anastomose à risque, les microsphères utilisées seront de 700-900 ou 900-1200 µm.
- Le point d'arrêt de l'embolisation est **l'occlusion des artères pathologiques du réseau périmyomateux laissant perméable l'artère utérine principale, les**

**branches myométriales, cervico-vaginales et l'anastomose utéro-ovarienne (embolisation limitée des artères utérines).**

- La même procédure est pratiquée pour emboliser le côté homolatéral au point de ponction selon la technique de Waltman modifiée par Pelage (61).
- La durée d'intervention, le temps de scopie et la dose d'irradiation exprimée en cGy.cm<sup>2</sup> seront notés.
- On signalera la survenue d'un incident : nausées, vomissements, douleurs évaluées sur une échelle visuelle analogique de 0 (absence de douleurs) à 10 (pire douleur imaginable).
- La tolérance sera évaluée par score analogique à l'aide d'une échelle visuelle gradée de 0 à 10 (0 étant une mauvaise tolérance 10 une tolérance parfaite).
- Retrait du matériel puis compression manuelle pendant 10 minutes et confection d'un pansement compressif.
- Durée d'hospitalisation : 48 heures



➤ *Mode de réalisation de la coelioscopie et hystéroscopie de contrôle à 3 mois*

L'intervention chirurgicale aura lieu sur chacun des sites de recrutement par des chirurgiens gynécologues du service après une consultation anesthésiste préalable trois mois après l'EFU.

- Sous anesthésie générale, position en double équipe, désinfection cutanée
- Introduction d'un hystéroscope diagnostique à travers le col de l'utérus, milieu de distension : sérum physiologique. Visualisation de la cavité utérine, des ostiums et de la présence de fibromes la déformant (classification de Donnez), et appréciation de la trophicité de l'endomètre dont on fera une biopsie, de l'existence de synéchie utérine que l'on lèvera par l'introduction d'un hystéroscope opératoire, la résection de myomes ou débris sera effectuée le cas échéant.
- Introduction de l'aiguille de Palmer en sus ombilical, après tests de sécurité ou open coelioscopie, insufflation de CO2 jusqu'à 15 mmHg
- Mise en place d'un trocard ombilical de 10 mm pour l'optique et de 5 mm en sus pubien
- Evaluation des adhérences péritonéales, utéro-ovariennes , de la présence de myomes utérins
- Epreuve au bleu tubaire : appréciation bilatérale du passage tubaire
- Adhésiolyse si nécessaire avec mise en place d'un ou deux autres trocards de 5 mm en fosses iliaques
- On signalera la survenue d'un incident
- Durée d'hospitalisation : 24h à 48h

➤ *Mode de réalisation de l'IRM pelvienne*

L'IRM pelvienne sera réalisée sur le site de Poissy réalisée par des radiologues expérimentés.

- Des séquences morphologiques en pondération T1 et T2 dans le plan axial et sagittal seront effectuées. Une séquence dynamique 3D après injection de chélate de gadolinium sera réalisée et des reconstructions dans les plans axial et sagittal seront effectuées
- Le nombre de fibromes sera compté si il en existe moins de 5 sinon ils seront considérés comme « multiples ».
- Le volume de l'utérus et des 3 fibromes dominants (F1, F2, F3) à partir des 3 diamètres selon le plan longitudinal, axial et transversal (62) (pour le diamètre longitudinal, seul la longueur du corps utérin sera prise en compte,  $\text{volume} = L \times l \times h \times 0,52$ ) sera calculé et leur diminution en % sera évaluée.
- L'IRM classera les fibromes en 4 types : intramuraux (toute l'épaisseur de la séreuse à la muqueuse), interstitiels, sous muqueux et sous séreux (pédiculés : moins de 50 % du diamètre du fibrome, ou sessiles).
- La perfusion des fibromes dominants exprimés en pourcentage du volume par incrément de 25% sera évaluée (prise de contraste après injection codée de façon visuelle en % du volume total du fibrome 0%, 1-25%, 26-50%, 51-75%, 75-99% et 100%). Par exemple, une perfusion de 100% correspond à un fibrome totalement hypervasculaire et une perfusion de 0% à un fibrome nécrosé.
- Les autres pathologies gynécologiques seront diagnostiquées (adénomyose, endométriose, pathologie ovarienne).

➤ *Mode de réalisation de l'échographie pelvienne et doppler utérin*

Les échographies initiales et de suivi seront réalisées dans le service de gynécologie sur les deux sites par des médecins titulaires.

- L'échographie sera d'abord réalisée par voie suspubienne puis endovaginale. Le volume de l'utérus et des fibromes sera évalué
- Une cartographie complète des fibromes sera réalisée pour tous les fibromes  $\geq$  à 1 cm (40), cette cartographie comportera les données suivantes : localisation anatomique (fundique, corporeale, isthmique, cornuale et cervicale; antérieure ou postérieure, sous-muqueuse, interstitielle, sous séreuse sessile ou pédiculée) ; diamètre maximum et minimum de chacun des fibromes ; les dopplers utérins et ovariens seront mesurés, le nombre de follicules antraux sera effectué à J3. Les examens feront l'objet d'un compte-rendu informatisé dans le logiciel ASTRAIA. Les données et les images seront sauvegardées dans le logiciel comme pour les patientes ne faisant pas l'objet d'un protocole de recherche.

## **H. Nombre de sujets prévus et analyse statistique**

### ➤ *Nombre de sujets nécessaires*

Le calcul du nombre de sujets nécessaire est basé sur le plan optimum de SIMON [Simon, 1989] en deux étapes, en notant que seule la 1<sup>ère</sup> étape sera réalisée. L'hypothèse nulle d'inefficacité est que la probabilité réelle de succès de l'EFU est inférieure ou égale à  $p_0$ , taux d'inefficacité maximale tolérable. L'objectif de ce plan est de rejeter l'EFU, si le taux de fertilité observé est insuffisant (proportion observée de grossesses inférieure ou égale au taux d'inefficacité maximale), en minimisant le nombre de patientes incluses, avec un risque d'erreur de première espèce  $\alpha$  le plus faible possible pour éviter de conserver un traitement qui serait inefficace et de limiter le risque ( $\beta$ ) de rejeter à tort l'EFU si le taux de fertilité réel est intéressant, i.e. supérieur à un taux d'efficacité minimale  $p_1$ .

Sur la base des études publiées de fertilité après myomectomies (70), les taux cumulés de grossesse acceptables doivent être supérieurs à **30 % à un an**. On fixe donc le taux de 10 % comme limite inacceptable et de 30 % comme taux « intéressant » cliniquement. On fixe les risques d'erreurs au seuil de  $\alpha = 0,01$  et de  $\beta = 0,05$ . La procédure indique 24 sujets pour la première étape (78 au total) avec la règle d'arrêt suivante : la fertilité après EFU (>30%) est considérée insuffisante si on observe moins de 4 grossesses (soit 3 ou moins). Si on observe 4 grossesses ou plus, l'essai est poursuivi. En fin de première étape, on conclura à l'efficacité de l'EFU si on observe 15 grossesses ou plus sur les 24 premières. Si le nombre observé est intermédiaire, ce serait une indication, soit à procéder à la deuxième étape, soit à entreprendre un essai comparatif randomisé vis-à-vis de la procédure de référence. Cependant, la probabilité de conclure à la première étape est de 0,79.

En estimant la proportion de perdues de vue à 5% et les échecs d'embolisation à 15% des patientes (clinique, technique, changement d'avis, effets indésirables graves), on évalue le nombre de patientes à inclure à **30** (soit 24 + 6) afin de pouvoir conclure sur 24 patientes évaluables.

#### *Stratégie d'analyse et population d'étude*

Un registre des patientes éligibles sera tenu. Le statut des patientes : sélectionnées, évalués **en intention de traiter (ITT)**, perdues de vue, déviations, sera décrit (flux Consort) et comparé par centre. S'agissant d'une étude d'efficacité, l'analyse principale sera faite en intention de traiter. La seule cause d'exclusion retenue est le retrait du consentement de la patiente. Les patientes sorties d'études sans grossesse seront considérées comme des échecs pour le critère principal. L'analyse de la tolérance sera effectuée selon le protocole effectivement reçu.

Les évènements indésirables seront décrits par leur fréquence et présentés en fonction du type d'évènement, de la relation de causalité (certaine, probable, possible, non lié) et de leur intensité. Les caractéristiques de base des patientes (âge, données cliniques,...) seront décrites par la moyenne, la médiane et l'écart-type pour les paramètres numériques continus et par des tableaux de fréquence avec intervalle de confiance à 95% pour les paramètres qualitatifs. Les données censurées (survenue d'une grossesse) seront décrites par la méthode de Kaplan-Meier. Le test du Chi 2 sera utilisé pour comparer les distributions des variables qualitatives, tandis que l'analyse de variance sera utilisée pour comparer les distributions des variables quantitatives continues (éventuellement après transformation permettant d'améliorer la symétrie ou de stabiliser la variance), les variables ordinales (ou pour lesquelles une normalité de distribution ne pourra être retenue) étant comparées par une méthode non paramétrique de Kruskal-Wallis. Les tests seront effectués avec un risque de première espèce de 5 % en formulation bilatérale. Une recherche de facteurs pronostique sera faite à l'aide d'un modèle de régression de Cox, si le nombre de succès le permet. Les interactions principales seront recherchées et les procédures d'adéquation du modèle seront mises en œuvre. Les analyses seront réalisées à l'aide des progiciels SAS et R au sein de l'URC Paris-Ouest.

## **I. Gestion des événements indésirables graves**

### *➤ Classifications utilisées dans le domaine*

Nous avons utilisé comme classification des évènements indésirables, deux types de classifications des complications, servant déjà de références dans plusieurs études (43) : celles de la SCVIR (Society of Cardiovascular and Interventional Radiology) et de l'AGOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) modifiée, initialement utilisée après hystérectomie et myomectomie.

- Classification de la SCVIR

A : évènement sans conséquence ni thérapeutique

B : évènement sans conséquence nécessitant une surveillance

C : évènement nécessitant une thérapeutique et une courte hospitalisation (<48 heures)

D : évènement nécessitant une lourde thérapeutique et une hospitalisation longue (> 48 heures)

E : Séquelles définitives

F : Décès

- Critères de morbidité de l'ACOG modifiés
  - ❖ Syndrome fébrile : survenue d'une infection non présente à l'admission ou antibiothérapie 24 h après l'EFU ou l'acte chirurgical
  - ❖ Hémorragie : perte de 2 unités de sang
  - ❖ Reprise chirurgicale pendant la même admission ou geste chirurgical associé non prévu dû à une blessure, ou une réparation d'organe
  - ❖ Pronostic vital en jeu: réanimation, arrêt cardio-pulmonaire, décès
  - ❖ Réadmission

Les événements et effets indésirables de toutes les gravités qu'ils soient prévisibles ou inattendus seront relevés et déclarés aux Autorités de Santé (pôle de pharmacovigilance de la DRRC)

Les complications majeures dans l'étude sont :

- Décès ou mise en jeu du pronostic vital
- Invalidité ou incapacité importantes ou durables
- Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation
- Anomalie ou malformation congénitale

- Autre : tout effet indésirable jugé comme grave par le professionnel de santé, en particulier les événements nécessitant une intervention pour éviter l'une des conséquences notées ci-dessus, et certains résultats d'examens paracliniques.
- Incidents péri-opératoires : accident allergique grave, embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde, arrêt cardiorespiratoire, hémorragie nécessitant une transfusion, pelvipéritonite et septicémie, décès.
- Tout autre geste chirurgical non prévu dans le protocole pendant la même hospitalisation ou nécessitant une autre hospitalisation en rapport avec une complication (hystérectomie, plaie digestive, plaie des gros vaisseaux, plaie de l'arbre urinaire)
- Séquelles fonctionnelles empêchant un retour à une activité normale à 3 mois (fistule vésicovaginale, urétérales, infection chronique pelvienne, résections digestives et stomies)
- Aménorrhée post opératoire définitive (symptômes de la ménopause et FSH > 40 à 15 mois.

Les complications mineures sont toutes celles non citées ci-dessus en rapport avec les procédures du protocole.

## 2. **PRESENTATION DE L'ETUDE PRELIMINAIRE**

L'étude préliminaire a été réalisée en suivant fidèlement le protocole de recherche à la réserve de la **sélection de la population** qui s'est limitée prudemment à des indications restreintes dans l'attente de l'obtention du CIRC.

Pour être éligibles pour l'étude préliminaire, les patientes doivent

- 1) être porteuse de fibromes utérins (diagnostic confirmé par l'IRM)

- 2) symptomatiques (responsables de ménorragies, de métrorragies, douleurs, symptômes de compression)
- 3) avoir un désir de grossesse immédiat ou dans l'avenir
- 4) être acceptées au staff pluridisciplinaire qui juge ce traitement comme le plus adapté

Toutes les patientes bénéficient d'une consultation avec le chirurgien gynécologue dans chaque site puis avec le radiologue sur le site de Poissy avant le passage de leur dossier devant le staff pluridisciplinaire « fibrome utérins » qui a lieu sur le site de Poissy (radiologues interventionnels, gynécologues obstétriciens): sont discutés au cas par cas les bénéfices et risques relatifs de l'embolisation et de la polomyomectomie.

L'embolisation est retenue devant :

- 1) des antécédents de polomyomectomie et/ou
- 2) une difficulté préjugée à la chirurgie (adhérences, risque anesthésique, nombre et localisation des fibromes).

Dans le cadre de cette étude pilote, l'embolisation n'est en aucun cas retenue de manière automatique comme alternative à la chirurgie mais de manière **compassionnelle** en suivant ainsi les recommandations du Comité de Protection des Personnes en attendant l'obtention du CIRC.

L'évaluation pré-thérapeutique est donc primordiale dans la sélection des patientes. Ainsi, le bilan par l'IRM pelvienne, un statut hormonal exhaustif afin d'apprécier en particulier la réserve ovarienne peuvent remettre en cause la réalisation de l'embolisation sauf si l'équipe chirurgicale confirme l'importance des risques opératoires.

Les éléments recueillis sont ceux de l'auto- questionnaire (voir annexe) en insistant sur :

- 1) Les symptômes : durée du cycle et des règles, présence de ménorragies, métrorragies, douleurs, compression
- 2) La situation obstétricale : gestité, parité
- 3) La notion d'une éventuelle infertilité et de sa cause
- 4) Le caractère immédiat ou non du désir de grossesse
- 5) Les antécédents et traitements antérieurs des fibromes : polomyomectomie par laparotomie, progestatifs, analogues de LH-RH. Enfin les autres antécédents notamment ceux pouvant contre indiquer la chirurgie ou l'anesthésie générale.

Le bilan hormonal et l'IRM pelvienne ont été conduits comme décrits dans le protocole finalisé.

Le recrutement a débuté en **septembre 2006 pour se poursuivre jusqu'en septembre 2007**.

Les patientes ont été recrutées dans les services de gynécologie obstétrique des hôpitaux Bichat et Poissy, mais aussi par l'intermédiaire du service de radiologie interventionnelle de Poissy. Ainsi, d'autres services de gynécologie (Hôpital Franco Britannique, Hôpital Cochin) ont adressées certaines patientes pour avis d'embolisation.

L'EFU a été conduite selon le protocole décrit. On rappelle que dans ce groupe de femmes jeunes, une attention particulière est portée :

- 1) à la visualisation d'une anastomose utéro-ovarienne dilatée qui selon les cas peut: faire interrompre l'embolisation ou changer la stratégie d'embolisation (protection de l'ovaire par mise en place d'une spirale métallique coil dans l'anastomose ou par augmentation de la taille des microsphères qui sont alors choisies plus grosses que la taille de l'anastomose par exemple 900-1200  $\mu\text{m}$ ). On signale la présence d'une vascularisation complémentaire des fibromes par d'autres artères (en particulier ovarienne).

## 2) à la réduction de l'irradiation

- a. utilisation d'un mode de scopie pulsée (dit low dose)
- b. limitation des acquisitions angiographiques et de la scopie en petit champ
- c. réduction de la cadence images lors des séries angiographiques par exemple 1 image/sec ou 1 image/2 sec versus 2-4 images/sec en routine
- d. limitation des incidences obliques (génératrices d'une irradiation plus importante des ovaires qui se trouvent dans le champ).

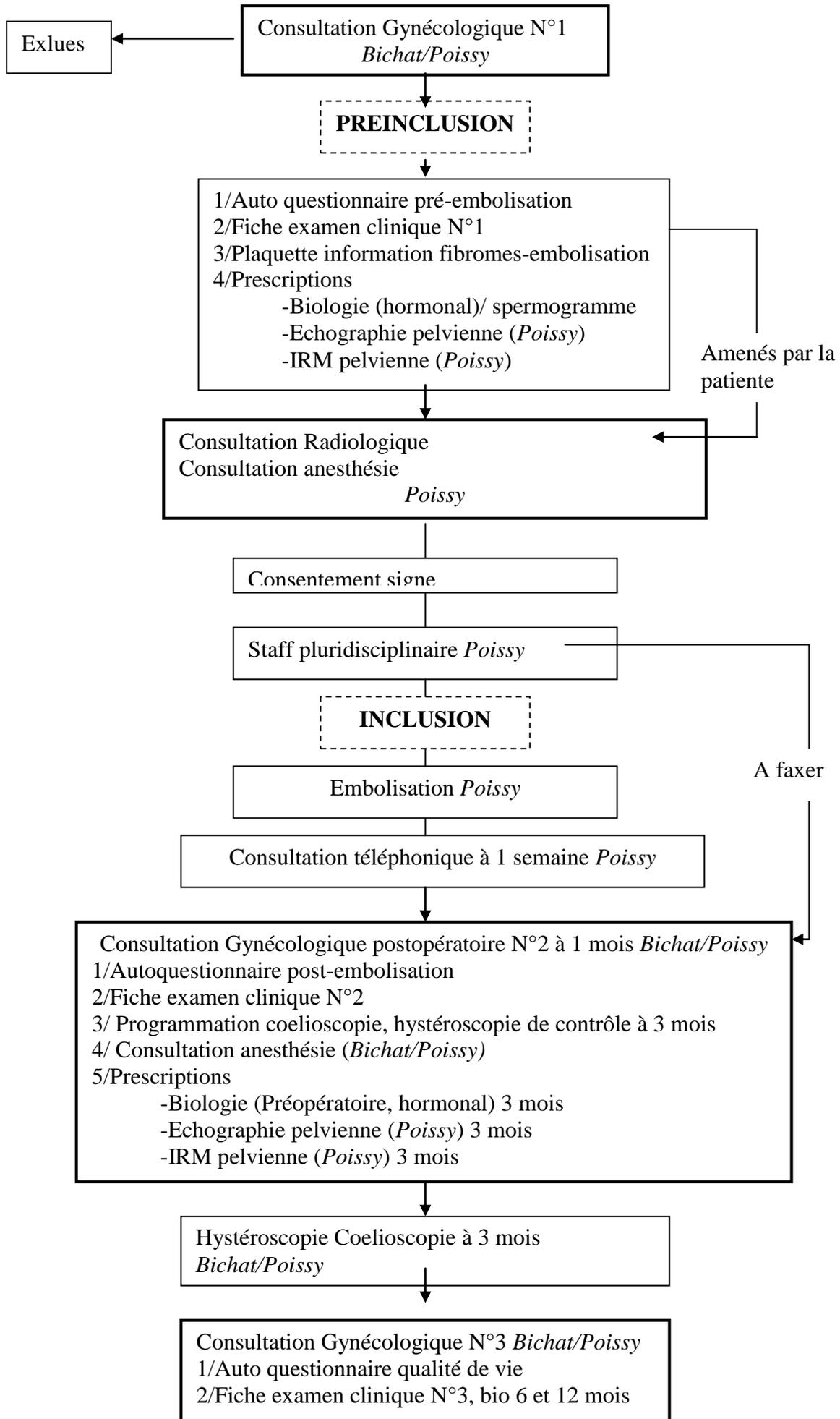
On recueille la durée de scopie (minutes) et la dose totale d'irradiation (exprimée en Gy.cm<sup>2</sup>)= scopie + angiographie.

On évalue les conséquences immédiates après l'embolisation: les douleurs post embolisation sur échelle VAS (douleurs max post-embolisation de 0-10 et douleurs à J1). On note le jour de sortie (J1-J2) selon l'intensité des douleurs.

On continue le suivi post embolisation immédiat par une consultation téléphonique à J7 (voir annexe) en notant les évènements inhabituels ou les complications (douleurs persistantes, fièvre, infection urinaire, hématome au point de ponction).

On recueille l'impression clinique globale de la patiente (aggravation, persistance, amélioration, nette amélioration et résolution complète des symptômes) et son niveau de satisfaction à 3 mois (très satisfaite, satisfaite, mécontente, neutre et ne sait pas encore).

Les différentes étapes ont été suivies selon la procédure suivante.



## V. RESULTATS

### 1. RESULTATS DU CIRC

Nous avons élaboré une **première version** de notre protocole en octobre 2006 qui a fait l'objet d'une demande de promotion par un Comité d'Initiation à la Recherche Clinique (CIRC). **Dans la première version**, l'âge limite de la patiente était 45 ans (41 ans dans la deuxième version). L'observation de la survenue des grossesses se faisait sur 9 mois (12 mois dans la deuxième version). Le bilan était plus limité : absence de dosage de l'AMH et de spermogramme. Les critères d'inclusion concernaient des femmes d'âge  $\geq 18$  et  $\leq 45$  ans et présentant une des trois indications suivantes :

- 1) Indication chirurgicale de polomyomectomie par laparotomie
- 2) Récidives symptomatiques de myomes après traitement chirurgical
- 3) Myomes symptomatiques (hémorragies génitales, algies pelviennes chroniques) associés à une des trois conditions suivantes : un désir de grossesse ou une infertilité supérieure à 2 ans prouvée sans autre cause imputable ou des pertes de grossesse en rapport avec le fibrome.

La demande budgétaire était de 49 968 euros dont 47 040 euros pour le budget « embolisation » (840 euros par jour et par personne) et 1000 euros pour les cahiers d'observation et les consentements.

La Délégation Régionale à la Recherche Clinique (DRRC) a reçue 83 projets de recherche clinique en réponse à l'appel d'offre 2006. Chaque projet a été adressé à 3 experts extérieurs à la DRRC et attribué à 2 rapporteurs de la Commission d'Expertise Scientifique (CES) de l'AP-HP. Après discussion, la CES a réalisé le classement de l'ensemble des dossiers. Pour

cette première session, notre projet n'a pas été retenu. 20 dossiers sur 83 ont bénéficié de l'offre du CIRC. Les évaluations réalisées sur notre projet étaient les suivantes :

les conclusions des 3 experts précisent que le **projet est excellent** et donnent une note globale de A pour deux d'entre eux, et B pour l'autre expert.

<b>NOTES DES 3 EXPERTS</b>	<b>FAIBLE</b>	<b>MOYENNE</b>	<b>BONNE</b>	<b>EXCELLENTE</b>
ORIGINALITE DU RESULTAT ATTENDU				3
UTILITE DU RESULTAT ATTENDU				
Pour les malades			1	2
Pour la pratique médicale				3
FAISABILITE				
Possibilité du recrutement		1	1	1
Description des actes pratiqués				3
Maitrise des méthodes utilisées				3
Qualité des collaborations			1	2
Complémentarité des collaborations				3
METHODOLOGIE				
Clarté de l'objectif				3
Adéquation de la démarche à l'objectif				3
Critères d'inclusion		1		2
Critères de non inclusion				3
Calcul de la taille des échantillons			2	1
Critères de sortie d'essai			2	1
Critères de jugement				3
Modalités de saisie et d'analyse des données			2	1
Stratégie d'analyse statistique			2	1

<b>ASPECTS ETHIQUES ET LEGAUX</b>	<b>OUI</b>	<b>NON</b>
Il existe des problèmes éthiques		3
La loi Huriet vous semble s'appliquer à cette recherche	3	
Document d'information aux personnes et le formulaire de recueil de consentement adéquat	3	
Bénéfice direct pour les personnes participant à la recherche	3	
Traitement automatisé des données nominatives	2	1
Application des lois bioéthiques à cette recherche	1	1

<b>ASPECTS FINANCIERS</b>	<b>OUI</b>	<b>NON</b>
Budget demandé pour cette recherche bien évalués	3	
Budget pour la saisie des données et l'analyse statistique prévu	1	1
Demande pour un projet déjà en cours ou déjà financé		3
D'autres sources de financement plus adaptées		3

ADEQUATION ENTRE DEMANDE ET DEFINITION DE L 'APPEL D 'OFFRE	OUI	NON
Projet réalisable en 24 mois	2	1
Première demande de l'équipe	3	
Equipe reconnue mais aborde un nouveau thème de recherche	1	2
Demandeur non impliqué jusque la dans la direction d'un travail de recherche	2	1

### ➤ **POINTS FORTS**

Les rapporteurs insistent sur le fait que l'étude est **novatrice** sur un sujet majeur qu'est l'embolisation chez les femmes jeunes, représentant indiscutablement une nouvelle étape de l'évaluation de la technique. Cette thématique ne fait pas de doute étant donné le nombre de myomectomies réalisées en France, et le manque de recommandation sur l'embolisation dans cette indication. La **collaboration** d'équipes appartenant à des disciplines différentes voire concurrentes dans ce domaine est un point positif. Le **plan expérimental** est adapté, le rapport est complet et bien écrit. La **méthodologie** incluant l'hystérocopie et la coelioscopie ajoute un élément inédit d'évaluation de l'EFU avec un bénéfice potentiel pour les patientes en permettant le traitement des éventuelles lésions retrouvées. L'embolisation utérine ayant été initialement mise au point par l'AP-HP, il semble légitime qu'elle reste parmi les leaders dans ce domaine.

### ➤ **POINTS FAIBLES**

Les **critères d'inclusion** paraissent imprécis concernant les femmes stériles depuis plus de 2 ans et les femmes non infertiles après traitement des fibromes. Le caractère réel et stable du désir de grossesse n'est pas précisé ainsi que la possibilité de recours à la PMA avant ou après l'embolisation. La période d'observation est jugée trop courte, le bilan d'infertilité paraît incomplet (AMH, spermogramme) dans une étude de fertilité.

Le **critère principal** : évaluation de la fertilité doit être précisé

Le **budget** réglementaire de 50 000 euros est certes respecté mais les rapporteurs critiquent l'intérêt de faire financer la recherche par la promotion alors que la réalisation des embolisations utérines se fait en routine par les équipes spécialisées et prises en charge par

l'assurance maladie, d'autant qu'elles représentent la quasi-totalité du budget (47040 euros). En revanche, le financement de l'ARC, et de la sauvegarde des données est estimé insuffisant. Les évaluations réalisées sur la première version du projet nous ont confortés dans la réalisation de l'étude et nous ont fait réfléchir sur plusieurs problématiques. Nous avons ainsi modifié certains critères, affiné les inclusions, et donc augmenté la faisabilité et les résultats de l'étude dans la deuxième version définitive (voir protocole finalisé)

## 2. RESULTAS DE L'ETUDE PRELIMINAIRE

### ➤ *Nombre de patientes incluses*

Sur une période de 12 mois (septembre 2006-septembre 2007), **17 femmes** ont été incluses (10 à Bichat, 7 à Poissy)

### ➤ *Critères de la population sélectionnée*

- Age: **36.0 ± 4.1 DS** (minimum-maximum 27.6-42.8)
- Origine géographique : **8 étaient afro-caribéennes (47%)**, 8 caucasiennes (47%) et 1 (6%) autre origine (Amérique du sud)
- Antécédents de myomectomie : 11/17 (65%) avaient déjà eu une polomyomectomie par laparotomie
- Antécédents de traitement progestatif ou analogues : 7/17 (41%) avaient eu des progestatifs et 4/17 (24%) des analogues.
- Gestité, parité : 10/17 (59%) n'avaient jamais été enceintes. Sur les 7 ayant déjà été enceintes, seules 3 avaient accouché (3 IVG et 1 FCS).
- Une infertilité était présente chez 4/17 (24%) des patientes, 6/17 (35%) n'étaient pas infertiles et 7/17 soit 41% étaient ignorantes à ce propos.

- 12/17 soit **71% ont exprimé un désir immédiat de grossesse** (dès l'autorisation de l'équipe), les 5 autres n'avaient pas de désir immédiat.

➤ ***Embolisation des fibromes utérins***

- 11 artériographies ont été pratiquées et **10 embolisations** ont été effectuées. Les 7 autres sont programmées ou en attente du bilan hormonal. Une patiente n'a pas été embolisée du fait de l'absence d'opacification des artères utérines (une artère rudimentaire, l'autre absente) et de la vascularisation exclusive des fibromes par les deux artères ovariennes.
- Sur les 10 procédures: l'embolisation a été **bilatérale chez 9/10 patientes (90%)** dont un échec de cathétérisme d'une petite artère utérine droite.
- Toutes les patientes ont bénéficié d'une embolisation par les particules **Embosphères de taille > 500 microns** (500-700 pour 8 patientes sur 10 ; 500-700 + 700-900 pour 1 patiente et 500-700 + 700-900 + 900-1200 pour 1 patiente; chez cette dernière, l'utilisation des trois dimensions de particules ont été nécessaires pour un très volumineux utérus de 1224 cc, le ralentissement du flux n'était pas obtenu avec les particules de 500-700 microns).
- Le volume de microsphères total par patiente utilisé était de **12.1 ± 11.3 ml** (3-42) médiane 8 ml
- Le temps de scopie pour chaque embolisation était de **16.5 ± 4.6 minutes** (10.3-26.8) médiane 16 mn.
- L'irradiation était de **142.8 ± 79.1 Gy.cm<sup>2</sup>** (36.3-289.5) médiane 117.1

➤ ***Suivi post embolisation immédiat :***

Les douleurs post embolisation maximales étaient évaluées à **7 ± 1.4** (3.5-8) médiane 7.3/10 (échelle VAS). Les douleurs à J1 étaient évaluées à **3.2 ± 1.3** (1-5) médiane 3.3

➤ **Symptômes avant / après embolisation**

- Avant embolisation, toutes les patientes présentaient des ménorragies.

4/17 (24%) avaient des métrorragies associées.

La durée moyenne des cycles était de  $26.6 \pm 2.3$  jours (min-max 22-28 jours)

La durée des règles s'élevait à  $6.5 \pm 1.9$  jours (min-max 3-10) jours (médiane 6 jours)

- Après embolisation, **les résultats significatifs statistiques sont la diminution de la durée moyenne des cycles** estimée à  $27.2 \pm 1.8$  jours (min-max 24-28 jours) et celle de la **durée des règles** réduite à  $3.8 \pm 1.1$  jours (min-max 2.5-5 jours, médiane 3.5 jours). Toutes les patientes sont améliorées sur le plan des douleurs et compression pelvienne.

➤ **Bilan hormonal avant / après embolisation**

13 patientes sur 17 (76%) ont eu le bilan hormonal pré thérapeutique et les 4 autres résultats sont en attente (prélevés).

Sur 13 bilans biologiques, la moyenne des résultats sont dans les normes et révèlent une réserve ovarienne convenable.

FSH = $6.7 \pm 1.3$ (4-8.5) mUI/ml	Normale 2-20
LH= $4.5 \pm 1.9$ (1.7-8.1) mUI/ml	Normale 1-15
E2= $60.3 \pm 46.7$ (10-191) pg/ml	Normale 23-200
IB= $45.6 \pm 21.9$ (15-99) pg/ml	Normale 25-200
AMH= $20.1 \pm 20.0$ (0.7-61.7) pmol/l	Normale 5-42.5
PRL= $18.3 \pm 8.4$ (8-36.1) ng/ml	Normale 2-26

Les bilans hormonaux post-embolisation (pratiqués en moyenne  $3.2 \pm 1.4$  mois après l'embolisation) sont complets chez 4 patientes à ce jour, qui ont eu un bilan inchangé sauf une patiente avec une inhibine B qui est passé de 53 pg/ml à 15 pg/ml (l'échantillon est trop petit pour être significatif)

FSH =  $6.1 \pm 1.3$  (4.6-6.9) mUI/ml

LH= $5.9 \pm 3.7$  (1.9-9.3) mUI/ml

E2= $24.3 \pm 24.8$  (10-53) pg/ml

IB= $27.8 \pm 15.9$  (15-48) pg/ml

AMH= $29.5 \pm 20.3$  (7.8-49.2) pmol/l

PRL= $20.7 \pm 6.1$  (16.4-25.0) ng/ml

➤ ***IRM pelvienne avant / après embolisation***

Toutes les patientes ont eu l'IRM pré embolisation.

16/17 (94%) avaient des fibromes multiples et 1 (6%) 3 fibromes (refus de la patiente d'une chirurgie)

Deux (12%) avaient une adénomyose associée aux fibromes.

Aucun fibrome n'était sous séreux pédiculé.

Le volume utérin était de  $538.5 \pm 283.1$  cc (min-max 142-1224) médiane=493 cc

Le volume des fibromes dominants est évalué à: (en cc)

F1=  $114.2 \pm 123.8$  (min-max 1-446) médiane 65.5 cc

F2= $44.6 \pm 45.2$  (1-154) médiane 30.5 cc

F3= $21.7 \pm 28.3$  (1-83) médiane 7.0 cc

7 patientes ont eu une IRM de contrôle. Une **réduction significative du volume de l'utérus (46%) et des fibromes** a été observée dans tous les cas.

Le volume utérin est évalué à  $308.6 \pm 169.8$  cc (min-max 124-600) médiane=304 cc

Le volume des fibromes dominants (en cc) est réduit à :

F1=  $78.0 \pm 88.2$  (min-max 1-243) médiane 38.0 cc

F2=  $36.9 \pm 52.4$  (4-150) médiane 14.0 cc

F3=  $11.7 \pm 11.3$  (1-25) médiane 9.0 cc

**Tableau récapitulatif (7 patientes)**

Volume	Pré embolisation	Post embolisation	% Réduction
Utérus	574,6	308,6	-46%
F1	125,7	78,0	-38%
F2	53,6	36,9	-31%
F3	20,9	11,7	-44%

Chez deux patientes, une perfusion résiduelle et un volume inchangé à 3 mois après embolisation ont été retrouvés pour un fibrome. En effet, ils n'ont pas été embolisés du fait d'une vascularisation d'un volumineux fibrome fundique par une artère ovarienne dilatée dans un cas, et d'une vascularisation d'un fibrome cervical par une artère cervicovaginale (naissant de l'artère utérine) dans l'autre cas.

*Figure: IRM réalisée avec injection de chélate de gadolinium (coupes sagittales) chez une femme de 33 ans porteuse de fibromes multiples.*

*(A) L'étude réalisée avant embolisation retrouve de multiples fibromes interstitiels hypervascularisés.*

*L'IRM pratiquée 3 mois après embolisation une dévascularisation de la majorité des fibromes embolisés (B) sauf d'un fibrome cervical (C). Une réduction significative du volume utérin est observée.*

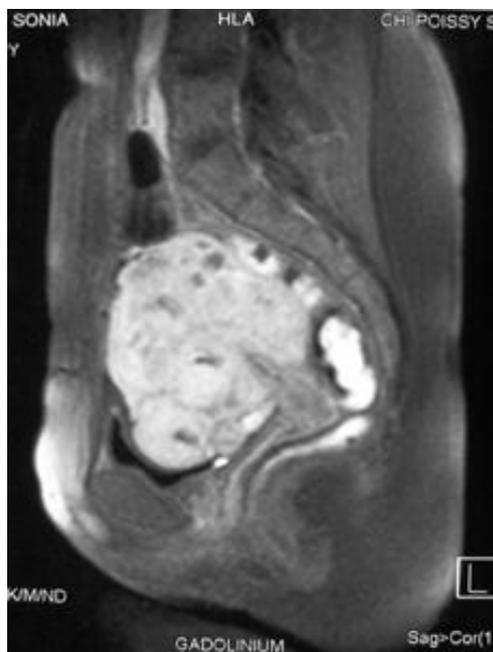
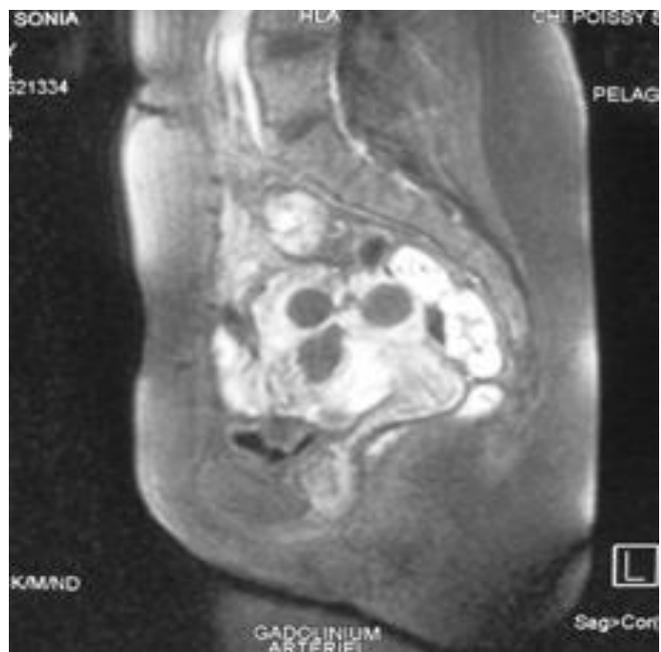
*Fig.A**Fig.B*

Fig.C



➤ ***Coelioscopie et hystéroscopie de contrôle***

A Bichat, 2 patientes aux antécédents de polomyomectomies (multiples et récidivantes) ont bénéficié d'un contrôle coelioscopique et hystéroscopique, 2 autres sont programmées.

Des adhérences utéro-digestives, et annexielles dans un cas ont été constatées probablement en rapport avec les anciennes myomectomies, la taille de l'utérus était comparable au contrôle IRM. La coelioscopie a permis d'effectuer une adhésiolyse simple, aucune résection coelioscopique des myomes dévascularisés n'a été nécessaire étant donné leur taille résiduelle et l'amélioration des symptômes. L'hystéroscopie a montré une trophicité endométriale normale dans les deux cas, et la présence de débris myomateux dévascularisés qui ont été réséqués et ont permis une régularisation de la cavité utérine dans les deux cas.

➤ ***Complications retrouvées***

Aucune complication précoce n'est survenue: infection, nécrose utérine. Il n'a pas été diagnostiqué d'aménorrhée.

## **VI. DISCUSSION**

Face à une constatation peu satisfaisante de la prise en charge actuelle chirurgicale des polymyomatoses diffuses chez les femmes jeunes qui désirent une grossesse, ainsi que le manque d'études conduites sur l'évaluation de la fertilité après embolisation des fibromes utérins, il nous a semblé pertinent d'élaborer un essai thérapeutique utilisant cette technique récente dans cette indication.

Trois problèmes majeurs se sont posés : le premier est le fait de s'adresser à une population jeune en âge de procréer chez qui la préservation de la fertilité est primordiale et d'autant plus la restauration de la fertilité chez ces femmes hypo ou infertiles dont la seule cause retrouvée est la présence d'une polymyomatose utérine. Le deuxième problème est de disposer d'un traitement actuel de référence : la chirurgie conservatrice, qui certes ne semble pas idéale dans cette indication précise mais qui est la seule alternative thérapeutique à l'hystérectomie dans de nombreux cas. Le troisième problème est de faire face à des réticences de la part de certains gynécologues envers cette thérapeutique chez la femme jeune du fait du manque d'études sur cette population et des confusions qui sont faites dans la littérature entre les différentes techniques (type de particules utilisés, champ d'irradiation), les différentes indications (type de myomes), et les différentes populations sélectionnées (surtout l'âge).

Nous pensons que les résultats définitifs de la technique dans cette indication devront passer par une étude comparative randomisée avec la polymyomectomie par laparotomie. En attendant cet essai, une étude pilote nous semblait nécessaire.

Afin de réaliser cet essai thérapeutique, nous avons élaboré un protocole de recherche. La mise en place de ce protocole est passée par plusieurs étapes chronologiques que nous allons développer soulevant plusieurs problématiques. Etant donné les controverses sur le sujet et le

manque de données dans la littérature, nous nous sommes posés la question de la nécessité d'encadrer cette étude par un protocole de recherche et le soumettre à un CIRC. La soumission du projet au CIRC, ainsi que l'étude préliminaire que nous avons effectuée nous a permis d'une part de faire évoluer le protocole, et d'autre part de conforter nos impressions sur l'efficacité thérapeutique et la pertinence de cette alternative thérapeutique.

## **1. PROBLEMATIQUES SOULEVEES LORS DE LA MISE EN PLACE DU PROTOCOLE**

### **A. PROBLEMATIQUE RELATIVE A LA SELECTION DE LA POPULATION**

Le manque d'études publiées sur l'EFU chez les patientes jeunes nous a fait réfléchir sur les modalités d'approche de l'étude afin que le traitement étudié, peu évalué dans cette indication, ne soit en aucun cas délétère pour les patientes. Des problématiques d'ordre **éthique** et **technique** ont donc été envisagées.

#### *➤ Aspects éthiques*

- Avis d'un comité éthique

Nous avons été amenés à demander l'avis d'un comité éthique dans la mise en place de notre protocole afin de savoir si cette étude relevait bien de la **loi Huriet** « Tout essai ou expérimentation organisé et pratiqué sur l'être humain en vue de développement des connaissances biologiques ou médicales ». En effet, le CCPPRB (Comité Consultatif de Protection des Personnes en Recherche Biomédicale) de Saint-Germain en Laye qui avait été

consulté à ce sujet de manière officielle a répondu par l'affirmative. Ses arguments, auxquels nous souscrivons pleinement sont : les données publiées (6, 7, 41, 49, 51, 64, 65) concernant la fertilité et le devenir des grossesses après EFU sont parcellaires et insuffisantes pour avoir une estimation précise des bénéfices escomptés. La technique, bien que moins invasive que la polomyomectomie par laparotomie, présente des risques pouvant mettre directement en jeu le pronostic en terme de fertilité (6, 43, 52) mêmes si des études expérimentales réalisées chez l'animal et les dernières études cliniques sur la fertilité montrent clairement que l'on peut minimiser ces risques à l'aide d'amélioration technique (36) et notamment l'utilisation de microsphères calibrées.

- Justification éthique du protocole, staff pluridisciplinaire, justification des examens invasifs

- Les patientes présentent un **bénéfice individuel direct**, c'est une étude en **intention de traiter**. La procédure d'embolisation semble réduire la morbidité péri-opératoire (saignements, anesthésie générale, convalescence) par rapport à la myomectomie par laparotomie (9). En particulier la procédure d'embolisation va réduire par rapport à la polomyomectomie par laparotomie, le risque d'événements indésirables mettant en jeu le pronostic vital. Le taux de conception post-embolisation attendu est de 50 % (29) ce qui est équivalent, voire supérieur à celui observé après polomyomectomie par laparotomie. Il existe une balance bénéfice/risque positive, il n'est donc pas prévu d'indemniser les patientes. D'autre part les résultats des interventions chirurgicales de polomyomectomie par laparotomie sont objectivement peu satisfaisantes, et en tant que chirurgien nous ne pouvons pas éthiquement proposer de nouveau une intervention chirurgicale chez une patiente dont la première polomyomectomie par laparotomie a permis la résection d'une trentaine de fibromes et la non résection d'une dizaine. Cette observation n'est pas rare dans notre pratique

quotidienne et est celle de l'une de nos patientes avec désir de grossesse incluse dans notre étude préliminaire. Toutefois actuellement, on ne peut proposer l'embolisation chez des femmes qui sont asymptomatiques (anémie, ménorragies, douleurs). Après de futurs essais, nous pourrions probablement inclure des femmes dont le seul symptôme est l'infertilité, leur proposer l'EFU, alternative aux polomyomectomies souvent recommandées par les gynécologues spécialisés en AMP.

- Les inclusions des patientes doivent passer par une **réunion pluridisciplinaire** ou les radiologues interventionnels ainsi que les gynécologues obstétriciens après une consultation avec les patientes évaluent l'indication, discutent les bénéfices et les risques relatifs de l'embolisation et de la polomyomectomie, vérifient les bilans hormonaux, confirment qu'elles répondent aux critères de sélection et qu'une abstention thérapeutique ne peut s'envisager.

- L'intérêt des **procédures invasives** (coelioscopie et hystéroscopie) dans notre protocole est le suivant : ces procédures de contrôle post-opératoire peuvent être pratiquées après myomectomie (laparotomie ou coelioscopie) lorsqu'elle est réalisée dans le cadre d'une infertilité (38, 55, 58). Leur bénéfice est de libérer les adhérences générées par la myomectomie et ainsi d'augmenter la fertilité post-opératoire (57). Il en va de même pour l'hystéroscopie de contrôle (60). Les deux procédures (coelioscopie et hystéroscopie) seront réalisées dans le même temps opératoire afin d'évaluer le taux d'adhérences post-opératoire. L'EFU étant une procédure dont le bénéfice escompté est la réduction des adhérences post-opératoire.

Par ailleurs, dans la mesure où l'EFU ne comporte pas d'exploration chirurgicale de l'appareil de reproduction, en particulier du fonctionnement et de l'anatomie de la trompe, il est logique de proposer un « rattrapage » de cette exploration lors de la coelioscopie de contrôle.

La cœlioscopie de contrôle diagnostique est un geste à faible risque opératoire (contrairement aux coelioscopies dites avancées) dans la mesure où le taux d'adhérences supposé après EFU

est faible (absence de geste chirurgical mais aucune donnée publiée). Le taux de complication grave de cette procédure est estimé à moins de 1 pour mille (69).

Les complications attendues sont celles liées à l'anesthésie générale, celles liées à la coelioscopie essentiellement lors de la mise en place des trocarts (plaie digestive, et plaies vasculaires, rares), celles liées à la libération éventuelle des adhérences (risque de plaie digestive) et celles liées à l'hystérocopie de contrôle (perforation utérine 1 % des cas sans conséquences en l'absence d'utilisation du courant électrique).

- Protections, information et consentement des patientes

En accord avec l'article L.1123-6 du Code de la Santé, le protocole de recherche sera soumis par le promoteur à un **Comité de Protection des Personnes en Recherche Biomédicale** de l'Ile de France (CPP de Saint-Germain en Laye) avec l'attestation d'assurance et la quittance de droit fixe. L'avis de ce comité sera notifié dans le formulaire adressé à l'autorité compétente par le promoteur avant le démarrage de la recherche. Le CPP sera informé par le Promoteur de tout Evénement Grave susceptible d'affecter la sécurité des patients ou la poursuite de l'étude, de tout arrêt prématuré de l'étude et de toute demande d'amendement substantiel au protocole. Les documents d'une recherche entrant dans le cadre de la loi sur les recherches biomédicales doivent être archivés par l'investigateur pendant une durée de 15 ans après la fin de la recherche et comportent tous les documents utilisés pendant la durée de la recherche. Un comité de pilotage (investigateurs et promoteurs) de l'étude définira l'organisation générale, surveillera le déroulement de la recherche en particulier sur le plan de la tolérance et des évènements indésirables, décidera d'éventuels amendements voire de l'arrêt de l'étude et coordonnera les informations selon les Bonnes Pratiques Cliniques. Il sera responsable du contrôle de qualité des données recueillies dans le cahier d'observation.

La participation à l'étude est volontaire. Les patientes ne pourront participer à cette recherche que si elles ont donné leur **consentement libre, éclairé et exprès par écrit** (voir annexe). Le consentement éclairé de la patiente est requis avant toute investigation ou consultation induite de façon spécifique par la recherche biomédicale (ex : examen de laboratoire nécessaires à la sélection des sujets pour inclusion). Au préalable, elles auront reçu une information écrite et orale de la part d'un investigateur sur le but de cette recherche, la durée de leur participation dans cette recherche, les procédures qui seront suivies, les bénéfices, les risques prévisibles, les désavantages qui pourraient résulter de la recherche, les modalités de prise en charge médicale en fin de recherche, en cas d'arrêt prématurée de la recherche et en cas d'exclusion de la recherche, le cas échéant, les éventuelles alternatives thérapeutiques, la confidentialité des données (CNIL Commission Nationale Informatique et Libertés), la couverture par une assurance, la nécessité d'avoir une couverture par un régime de sécurité sociale en tant qu'assuré ou bénéficiaire et le fait que leur participation est volontaire. L'**anonymat** des sujets sera assuré par la mention d'un numéro d'inclusion. Les données informatisées sur un fichier seront déclarées à la CNIL selon la procédure adaptée au cas.

- Nécessité de mise en place d'une étude préliminaire

Dans l'attente de la prise en charge de notre protocole par le CIRC, nous avons été confrontés à de nombreuses patientes incluables qui présentaient les critères de sélection décrits, ce qui n'est pas étonnant étant donné la population prise en charge dans les services de chirurgie gynécologique de Bichat et Poissy ayant une grande expérience de la chirurgie des fibromes, de la chirurgie de la fertilité et ayant un recrutement important de population afro caribéenne. Nous avons été amenés à proposer l'EFU dans des cas spécifiques où éthiquement aucun autre traitement n'était envisageable. Essentiellement les récidives de myomes après une ou plusieurs myomectomies par laparotomie, coelioscopie ou hystéroscopie, les refus de la

patiente de subir une intervention chirurgicale, des utérus présentant des centaines de petits fibromes de 1 cm représentaient les principales indications. L'alternative thérapeutique était l'hystérectomie, et devant le désir de préserver leur potentiel de fertilité il était nécessaire et éthique de trouver une solution thérapeutique chez ces patientes symptomatiques, la polomyomectomie laparotomique n'étant pas envisageable compte tenu des risques chirurgicaux et de récurrence. Le staff pluridisciplinaire « fibromes utérins » de Poissy a confirmé l'indication d'embolisation. Les patientes ont été longuement informées sur leur pathologie, les risques d'abstention thérapeutique, les risques de l'intervention chirurgicale, les bénéfices et les risques de l'EFU notamment les incertitudes sur la fertilité, les améliorations techniques récentes, l'expérience des opérateurs, le suivi rapproché comme il est pratiqué dans les habitudes après embolisation et notamment le suivi de l'évaluation de la fertilité comme décrit dans le protocole. Elles ont reçu une plaquette d'information (voir annexe). Elles ont eu un délai de réflexion et ont pu consulter plusieurs fois les différents intervenants. Un consentement éclairé (voir annexe) a été signé par les patientes. Nous avons donc élaboré dans nos services respectifs (Bichat et Poissy), une étude préliminaire reprenant les grandes lignes du protocole de recherche afin de premièrement proposer un traitement à ces patientes dans l'impasse thérapeutique, deuxièmement faire une première évaluation de notre protocole.

➤ *Aspects Techniques préservant le potentiel de fertilité*

Nos premiers résultats de suivi des patientes jeunes après embolisation de fibromes utérins sont prometteurs et confirment les résultats de la littérature. Cette technique de radiologie interventionnelle utilise les **microsphères calibrées** reconnues comme le matériel le plus performant et le moins agressif sur le marché de l'embolisation spécifiquement adapté à la préservation de l'appareil reproductif. Cette amélioration technique est considérable dans le

domaine de la prise en charge de ces femmes mais peu connue du monde gynécologique qui reste figé sur les premiers effets adverses publiés dans les premières années de l'utilisation de l'embolisation dans les fibromes utérins avec d'autres particules, et d'autres champs d'embolisations. Les dernières études publiées sur l'utilisation des microsphères calibrées confirment l'efficacité et la non agressivité du matériel qui avaient déjà été retrouvés par Pelage dans les études sur l'animal (85), ainsi que dans une série de 20 patientes (86) les particules de PVA étaient associées à une nécrose utérine intense et une occlusion artérielle extensive, alors que les particules d'embosphères permettent une occlusion segmentaire corrélée au diamètre des particules utilisées. La comparaison avec les particules de PVA est significative dans l'efficacité et la qualité de vie en faveur des particules de tris acryl microsphères dans une récente étude randomisée de Spies (135). Dans une étude multicentrique française incluant 85 patientes embolisées par microsphères calibrées, les douleurs post embolisation immédiates habituellement fréquentes n'ont été retrouvées que chez 20% des patientes, pas de complications majeures d'ischémie utérine ou d'infection pelvienne n'a été retrouvée, 4% d'aménorrhées définitives chez des femmes pré ménopausées (43 ans) (136). Ces résultats sont confirmés par le suivi de 158 femmes embolisées avec ces particules calibrées en 2006 (137). L'étude histologique post embolisation prémyomectomie permet de localiser les particules et confirme la meilleure pénétration des embosphères par rapport aux PVA spécifiquement dans les fibromes (138). La première étude sur le mouton analysant la fertilité et le devenir des grossesses, publiée en 2007 a permis de comparer trois populations : groupe témoin, groupe embolisation avec PVA et embolisation avec embosphères, et a montré une diminution de la fertilité et du poids de naissance avec PVA, ce qui n'est pas le cas avec les embosphères (139).

	Témoins	PVA	Embospheres
recrutement	19	10	10
bilan hormonal	similaire	similaire	similaire
naissances vivantes	26	9	12
poids de naissance	3,7+/- 0,9	2,2+/- 0,7	3,6+/- 1,1
taux de fertilité	95%	60%	90%

La technique utilisée en vue de la préservation de l'appareil de reproduction fait appel à d'autres paramètres techniques indispensables différents de ceux décrits dans les anciennes publications (figure). **Le champ, la dose et le temps d'irradiation** sont adaptés à des paramètres minimums pour une efficacité maximale. Le champ d'irradiation est majoritairement antéropostérieur en limitant les incidences obliques afin d'exclure les ovaires de l'irradiation. Le champ n'est plus zoomé mais les acquisitions angiographiques et de la scopie sont limitées en petit champ. L'utilisation de la scopie pulsée (low dose) permet de diminuer l'irradiation de 1,9 fois par rapport aux embolisations non spécifiques non ciblées; la dose totale utilisée inclut la scopie et la graphie. La réduction de la cadence images lors des séries angiographiques de l'image/sec ou l'image/2 sec versus 2-4 images/sec en routine permet de limiter le temps de scopie de 10 à 20 minutes dans les principales études (140). Dans notre étude préliminaire, tous ces paramètres techniques ont été respectés, la dose d'irradiation estimée au pelvis ( $142.8 \pm 79.1 \text{ Gy.cm}^2$  ((36.3-289.5) médiane 117.1), ainsi que le temps de scopie ( $16.5 \pm 4.6 \text{ mn}$  (10.3-26.8) médiane 16.0) sont similaires à ceux recommandés.

## B. PROBLEMATIQUES POSEES PAR LE CIRC

### ➤ *Pertinence de l'étude*

L'étude répond aux critères du CIRC qui vise à promouvoir l'émergence d'équipes de recherche clinique au sein de l'AP-HP. Il entend par « émergence » de l'appel d'offres soit une nouvelle équipe, soit une nouvelle thématique ou de nouvelles collaborations dans une

équipe reconnue. Le demandeur doit être un membre stable de l'équipe de recherche pour la durée du projet et non impliqué jusque- là dans la direction d'un travail de recherche. Tous ces critères existent dans notre protocole et nous avons pris contact avec une équipe de soutien méthodologique et logistique : Unité de Recherche Clinique Paris Ouest comme il est conseillé. La pertinence de l'étude par son **aspect novateur** permettant une **réelle avancée** dans les pratiques médicales, les remarques positives envers la **méthodologie**, l'écriture **réglementaire** du rapport, le respect des **lois éthiques**, et l'**adéquation** envers l'appel d'offre et notre demande de promotion par un CIRC nous ont conduit à confirmer la nécessité d'un protocole sur ce sujet et de faire les modifications adéquates.

#### ➤ **Faisabilité de l'étude**

Les rapporteurs ont émis des réticences sur les **critères d'inclusion** de la population qui semblaient hétérogènes. Les femmes pouvant bénéficier d'un EFU doivent-elles être symptomatiques ? Peuvent-elles présenter uniquement une infertilité isolée. Dans ce cas, il faudrait effectivement prouver l'absence d'autres causes d'infertilité associée et élargir le **bilan d'infertilité** (AMH, échographie de réserve ovarienne plus performants que le bilan de routine, spermogramme). Tous ces examens en plus des autres critères d'évaluation ne sont-ils pas trop lourds pour l'étude? La **place de l'AMP** doit être définie. Les femmes qui pourraient avoir recours à l'AMP comme traitement initial à la place de EFU ou traitement complémentaire ne doivent pas bénéficier de l'EFU si leur prise en charge est retardée et donc leur chance de féconder diminuée. Le problème de l'**âge** limite des patientes est soulevé. Jusqu'à quel âge une étude sur la fertilité peut-elle être conduite ? Un âge trop élevé des femmes (45 ans) diminue le potentiel de fertilité et les risques de complications (aménorrhée)

augmentent. Le **délai d'observation** était jugé trop court pour évaluer la fertilité (9 mois) surtout dans la population de femmes probablement sélectionnées dont l'âge est supposé par les rapporteurs à 35 ans. La **définition de la fertilité** doit être plus précise : doit-on compter toutes les grossesses, y compris les fausses couches, chez toutes les femmes ou seulement les premières grossesses, chez celles qui ont réellement essayé de concevoir ? D'autre part, les rapporteurs signalent les difficultés d'évaluation du **caractère réel et stable dans le temps du désir de grossesse**. Enfin comment pouvons-nous prévoir un **recrutement** suffisant ? La problématique de la faisabilité de l'étude avec les remarques des rapporteurs nous a permis de remettre en cause les critères de sélection et d'évaluation.

➤ ***Financement***

L'embolisation est un examen pris en charge en routine à l'hôpital de Poissy, les rapporteurs ne trouvent pas légitime de faire financer cet examen par la promotion d'autant plus qu'il est évalué à 840 euros par jour et par personne et qu'il représente l'essentiel du budget demandé. En effet, cet argument confirme encore le fait que l'EFU est un examen de routine, son efficacité et ses faibles risques sont bien connus. Toutefois la difficulté de gestion des patientes et de données sur les deux sites entraînent une charge de travail importante, nécessitant des professionnels. **L'évaluation du budget** est donc à revoir.

**C. PROBLEMATIQUES RELATIVES À LA MISE EN PLACE DE L'ETUDE PRELIMINAIRE**

➤ ***Faisabilité de l'étude***

La mise en place de l'étude préliminaire comme nous en avons discuté dans les aspects éthiques nous a fait réfléchir sur les réponses que l'on attendait de cette étude. En effet, cette étude nous permet d'évaluer de façon simplifiée le protocole et son organisation. Ainsi le **taux de patientes incluses** paraît être un critère indispensable à la faisabilité de l'étude même si le recrutement est biaisé par les indications limitées de l'EFU, et l'absence de protocole officiel (médecins moins sensibilisés au recrutement, absence de cahiers d'observation facilitant la prise en charge globale avec les différentes étapes de suivi).

➤ ***Organisation de l'étude et faisabilité du suivi***

Le deuxième problème posé est celui de l'**organisation** du protocole sur les deux sites. Les examens d'imagerie étant faits à Poissy et les consultations dans chacun des sites, les patientes s'adressent à plusieurs intervenants. Ainsi les conduites à tenir de chaque médecin doivent être établies à l'aide d'un calendrier des investigations, les ordonnances doivent être uniformisées et une communication active doit être établie entre chirurgiens, radiologues et patientes. Les patientes doivent avoir un médecin référent, celui qu'elles ont consulté en premier et les informations ainsi que les complications seront gérées dans le site d'origine du recrutement. La nécessité de techniciens de recherche paraît indispensable pour analyser les dossiers sur les deux sites.

➤ ***Succès et complications***

Le **succès technique et clinique** des patientes est nécessaire à la légitimité de l'étude même si l'échantillon de patientes est faible et relativement peu représentatif de la population totale qui sera incluse dans le protocole. Par ailleurs, l'évaluation des **complications** post embolisation est un critère capital permettant la poursuite de l'essai.

## 2. EVOLUTION DU PROTOCOLE EN TENANT COMPTE DES PROBLEMATIQUES

### A. REPONSES AUX RAPPORTEURS DU CIRC, MODIFICATION DES CRITERES

Devant les remarques des rapporteurs sur certains aspects de la première version du protocole qui portaient surtout sur la faisabilité de l'étude mise en cause par l'hétérogénéité des patientes, le manque de précision sur la fertilité du couple et la demande de financement trop importante, nous avons remis en cause certains critères afin de rendre plus clair et plus précis le protocole.

#### ➤ *Critères d'inclusion*

Afin d'homogénéiser les critères d'inclusion, de préciser la population cible susceptible de désirer une grossesse sachant que la fertilité diminue et les complications augmentent avec l'âge, nous proposons une borne d'âge maximum plus jeune c'est-à-dire **40 ans** au lieu de 45 ans. Les résultats en effet seront meilleurs et les risques diminués comme il est décrit dans la littérature. Le critère majeur de sélection des patientes dans les études de fertilité où les staffs d'AMP est l'âge : 40 ans en général, (maximum 42 ans à discuter si le bilan est strictement normal). Les femmes présentant une autre cause d'infertilité ne pourront pas bénéficier d'une embolisation afin de ne pas retarder le recours à l'assistance médicale à la procréation si elle est nécessaire, ainsi nous **excluons les femmes dont l'infertilité relèverait de l'AMP**. Un **spermogramme** est ainsi ajouté au bilan. Les patientes doivent être **symptomatiques** et pas

uniquement infertiles dans le cadre de cette étude. L'infertilité qui est définie comme une absence de grossesse à un an avec des rapports sexuels réguliers sans contraception est aussi biaisée chez ces patientes qui techniquement gênées par les symptômes ne sont pas dans les conditions optimales de conception. Afin d'homogénéiser le caractère stable du désir de grossesse dans le temps, nous incluons dans l'étude promue par le CIRC et limitée dans le temps (2 ans) des femmes avec un **désir de grossesse immédiat**.

➤ ***Critère d'évaluation***

Le **taux de conception** est le critère qui nous intéresse particulièrement car il est effectivement peu étudié dans la littérature, nous risquons d'augmenter les taux puisqu'il représente le nombre de grossesses parmi les femmes ayant été exposées à la grossesse mais nous évaluerons aussi le taux de fécondation, parmi toutes les femmes qu'elles aient tenté ou non une grossesse. Nous nous attacherons à relever les **tentatives de grossesse** par les auto questionnaires réguliers.

➤ ***Bilan de la fonction de reproduction***

Etant donné le protocole que nous proposons évaluant les fonctions de reproduction chez la femme embolisée, nous avons ajouté au bilan hormonal de pré embolisation, à 3 mois, à 6 mois et à 1 an l'**AMH** (hormone anti-mullerienne), qui en effet est un marqueur de la réserve ovarienne ainsi que l'**échographie de réserve ovarienne** à J3 du cycle menstruel avec compte des follicules antraux (141, 142).

Nous prescrivons un **spermogramme** systématique au conjoint (consentement éclairé du conjoint voir annexe) afin d'éliminer toute infertilité d'origine masculine qui viendrait se surajouter et exclure la patiente. Dans notre étude, le compte des follicules n'a pas été réalisé

pour une question de logistique, les patientes se présentant d'emblée avec une échographie, et ce critère d'évaluation a été ajouté tardivement.

➤ ***Durée de suivi***

Nous avons proposé une **durée d'observation** plus longue (12 mois au lieu de 9 mois) étant donné le délai d'obtention d'une grossesse dans la population ciblée qui sera probablement aux alentours de 35 ans. En effet dans notre étude préliminaire, l'âge moyen est de 36 ans, il a été montré que la majorité des grossesses survenaient dans l'année dans le cas des myomectomies (10). La durée de participation à l'étude sera donc de **15 mois**. Nous suivrons la survenue de grossesse dans un délai de **12 mois**, c'est-à-dire à partir de 3 mois après l'embolisation, délai incompressible au-delà duquel les femmes sont autorisées à procréer.

➤ ***Recrutement***

Afin d'évaluer le nombre de patientes possiblement incluses dans le protocole, nous avons grâce à notre **étude préliminaire** pu nous rendre compte qu'il existait des **candidates** à l'EFU. Nous avons inclus 17 patientes pendant notre étude préliminaire comme nous le discutons dans la suite.

➤ ***Financement***

Nous avons proposé en effet de ne pas faire financer les embolisations par le protocole de recherche puisque cette technique a prouvé son efficacité sur les fibromes utérins en routine, pratiquée quotidiennement dans de nombreux centres et prise en charge par l'assurance maladie. Nous avons obtenu un courrier de la direction de l'**hôpital de Poissy** confirmant la prise en charge financière des embolisations dans ce protocole. Nous avons fait à la place la

demande d'un financement pour le recrutement d'un **ARC (attaché de recherche clinique)**, **un TEC et un biostatisticien** afin d'assurer la qualité du monitoring des dossiers, du suivi à long terme des patientes et du traitement des données sur les deux sites. Le nouveau financement demandé s'élève à 21554 euros (au lieu de 49968 euros) en comprenant les examens biologiques, les cahiers de protocoles, et la Loi Huriet (voir annexe).

## **B. RESULTATS INTERMEDIAIRES DE L'ETUDE PRELIMINAIRE COMPARES AUX ETUDES RECENTES**

### ➤ ***Nombre d'Inclusions, population concernée***

Nous avons pu inclure dans notre étude préliminaire **17 patientes** répondant aux critères déjà définis. Cet effectif n'est pas représentatif de l'ensemble des patientes que l'on pourra inclure dans le cadre de l'essai thérapeutique après accord du CIRC puisque la population sélectionnée est **différente et recrutée de manière compassionnelle**. En effet nous nous sommes limités à l'indication d'embolisation chez les femmes jeunes qui ne présentaient pas d'autres alternatives que l'hystérectomie. Nous avons donc refusé un certain nombre de patientes présentant des polymyomatoses diffuses : celles jamais opérées et celles dont l'infertilité était l'unique symptôme. Une de ces patientes avait subi plusieurs myomectomies et la récurrence myomateuse n'entraînait chez elle aucun symptôme sauf une infertilité secondaire. La chirurgie a donc été retenue : une plaie digestive a été faite lors de l'adhésiolyse difficile et la myomectomie coelioscopique s'est avérée impossible du fait des adhérences. Malgré ces indications limitées, nous avons pu emboliser 10 patientes, 7 sont programmées. Le recrutement pourrait donc avec les critères de sélection du protocole au moins doubler. La population afro caribéenne représentait **47% des patientes**, taux

équivalent à celui du plus pros registre de fibromes aux Etats Unis (48% afro-américaines, 44% caucasiennes, 3,6% hispaniques, 2,3% asiatiques) (143).

➤ ***Efficacité de l'EFU***

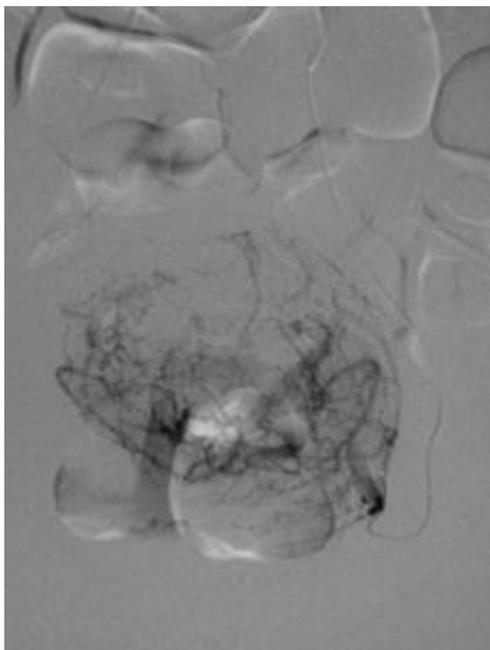
Les taux de succès recommandés par les sociétés de radiologie interventionnelle (140) sont de plus de 95%. Le **succès technique** (figure) est défini par l'occlusion des artères pathologiques du réseau périmyomateux avec l'artère utérine principale perméable (embolisation limitée des artères utérines).

*Figure : Artériographie pelvienne chez une femme de 38 ans porteuse de fibromes utérins multiples.*

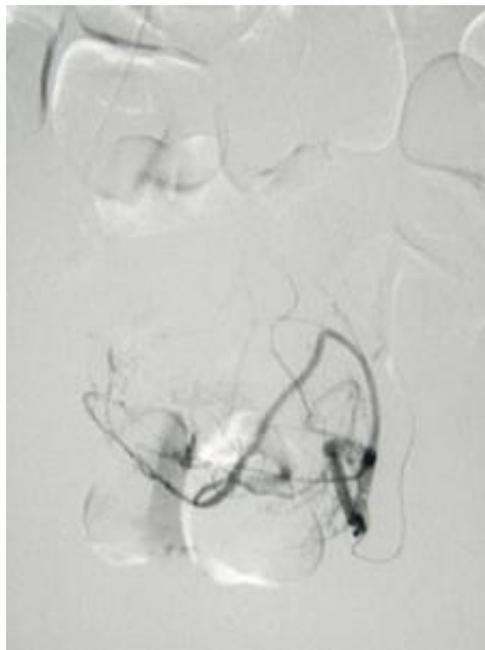
*A, L'étude supersélective de l'artère utérine gauche à l'aide d'un microcathéter retrouve une hypervascularisation diffuse caractéristique de fibromes.*

*B, La série pratiquée après embolisation à l'aide de 3 ml de microsphères calibrées 500-700  $\mu$ m montre une disparition de l'hypervascularisation pathologique et une perméabilité des branches destinées au myomètre.*

*Fig. A*



*Fig.B*



Le **succès clinique** est défini par l'amélioration ou la résolution complète des symptômes hémorragiques (ménorragies/métrorragies), des douleurs pelviennes, des symptômes de compression (pesanteur, ballonnement, signes urinaires ou sensation de masse abdomino-pelvienne) sans nécessité de traitement complémentaire (médical et ou chirurgical).

Dans notre étude, ces résultats sont comparables à ceux recommandés par les sociétés de radiologie (140).

Résultats attendus	Taux
réduction du volume myome	50-60%
réduction volume utérin	40-50%
réduction symptômes de compression	88-92%
réduction saignements anormaux	>90%
succès clinique	85%
succès technique	96%

Toutefois, 2 patientes n'ont pas bénéficié d'une embolisation complète du fait de la vascularisation de un des fibromes index par une artère ovarienne dilatée pour une patiente et par une artère cervicovaginale pour l'autre. Les deux fibromes concernés présentaient ainsi une perfusion résiduelle à 3 mois. Une autre patiente présentant un utérus uniquement vascularisé par les artères ovariennes n'a pas été embolisée.

**Aucune complication** n'est survenue à ce jour dans notre étude, on rappelle les seuils de complication tolérés.

#### Seuil de complications tolérés

Complications	Taux reportés	Seuil suggéré
aménorrhée transitoire	5-10%	10%
aménorrhée permanente		
< 45 ans	0-3%	3%
> 45 ans	7-14%	15%
expulsion de fibrome	0-3%	5%
endométrite sans infection	1-2%	2%
infection utérine	1-2%	2%
Thrombose veineuse profonde embolie pulmonaire	< 1%	2%
nécrose utérine	< 1%	1%
embolisation en dehors du territoire ciblé	< 1%	< 1%

L'intérêt d'utiliser le **score spécifique de qualité de vie** (QSF version française du WHQ, voir annexe) était de permettre d'homogénéiser les sensations des patientes, l'impact des fibromes sur leur vie quotidienne, qui sont toutefois des critères très subjectifs. Dans beaucoup d'études, ces critères ne sont pas analysés, ou par des questions générales peu objectives. Dans notre étude le manque d'effectif ne permettait pas d'analyser de manière significative les résultats des scores. Toutefois, le questionnaire était **bien compris et simple d'utilisation**, et dans le cadre du protocole nous permettra de comparer de façon objective avec les autres études qui ont utilisées ce score pré et post embolisation comme celle du registre des fibromes (143). Sur 2112 patientes, le suivi a été fait sur 1797 femmes (85.1%) à 6 mois et 1701 (80.5%) à 12 mois. A 12 mois, the mean symptom score s'est amélioré de 58.61 à 19.23 ( $P < .001$ ), dans 95 % des cas, sachant que le score dans une population normale est de 22,5. The mean health-related quality-of-life score s'est amélioré de 46.95 à 86.68 ( $P < .001$ ) dans 95 % des cas. Dans nos résultats intermédiaires, toutes les femmes sont pour le moment satisfaites de la technique.

Nos résultats globaux quand les effectifs seront plus importants pourront être comparés à cette même étude constituée du plus gros effectif d'EFU aux Etats Unis (143).

Myers 2005 Specialty Society The Fibroid Registry (143)

<b>Nombre patientes</b>	<b>3160</b>
age moyen	43
embosphères	73%
PVA calibrées	31%
gelatine sponge	3%
succès technique	96%
embolisation bilatérale	93%
embolisation 1 artère utérine et 1 artère ovarienne cl	4%
durée d'embolisation minutes	56
durée de scopie	16,7
durée hospitalisation jours	1,68
activité normale jours	13,86
arret de travail	9,63
complications majeures a l'hopital	0,66%
événements adverses dans les 30 jours	4,80%
motif de réhospitalisation le plus fréquent	douleurs
réintervention chirurgicale dans les 30 jours	1,10%
intervention gynécologique dans les 6 mois	3,60%
intervention gynécologique entre 6 et 12 mois	5,90%
hystérectomie dans les 30 jours	0,09%
hystérectomie la première année	2,90%
amélioration main score symptomes	95% (58,61 à 19,23)
amélioration mean health-related quality-of-life score	95% (46,95 à 86,68)
aménorrhée	7,30%
aménorrhée > 45 ans	86%
satisfaction	82%

***Echec d'embolisation***

L'**embolisation unilatérale** doit être considérée comme un échec technique sauf si une des artères utérines est absente. Le spasme artériel peut être responsable d'une embolisation incomplète et d'une dévascularisation partielle du fibrome (144). L'échec technique peut être documenté le plus souvent a posteriori sur une IRM avec produit de contraste montrant la persistance de perfusion et l'absence de réduction de volume. La récurrence myomateuse n'existe pas après embolisation réussie, elle survient si l'embolisation a échoué. Dans notre étude nous avons constaté 90% d'embolisations bilatérales, 1 unilatérale (un échec de cathétérisme d'une petite artère utérine droite) équivalent à la littérature.

➤ **Analyse de la fertilité et devenir des grossesses**

Il existe un flou en ce qui concerne l'analyse des critères de fertilité après embolisation dans la littérature : les populations, les types de fibromes sont différents, l'âge moyen des femmes dans pratiquement toutes les études se situe aux alentours de 43 ans, les techniques et les particules employées sont le plus souvent différentes. Ces **hétérogénéités de matériels et méthodes** ne permettent pas une conclusion claire sur la fertilité post embolisation relative à la technique d'embolisation limitée que nous utilisons dans notre protocole. Dans les dernières études, le taux de conception est évalué à 50% avec des populations de petit effectif, hétérogènes (151 grossesses chez 304 patientes qui ont tenté d'être enceinte après embolisation.)

Auteurs	Embolisations	Tentative de conception	Grossesses	Accouchements	Résultats détaillés
Walker 2001	52	52	17	10	3 VB 7VH 5FC 2 en cours
Pelage 2003	122	24	17	10	10 ACC 6 FC 1 GEU
Carpenter 2005	671	79	29	16	7 FC 1 IVG 1 IMG 1 GEU 2 VB 14 VH
Kim 2005	94	6	8	7	5 AVB 2 VH 1IVG
Pron 2005	555	35	24	18	9 VB 9 VH 4FC 2 IVG
Walker 2006	1200	108	56	33	33 ACC 17 FC 3 IVG 2 MFIU 1 GEU
		304	151		
<b>taux de conception</b>		<b>50%</b>			

Dans notre étude, le taux de conception, de fertilité et le devenir des grossesses ne sera évalué que plus tard, en s'attachant à relever précisément et dans le temps les tentatives de conception afin de pouvoir obtenir le taux de conception (nombre de femmes parmi celles qui ont un désir de grossesse immédiat et ont tenté d'être enceinte) différent du taux de fécondation (nombre de grossesses parmi toutes les femmes). Ce critère étant très peu analysé dans les différentes études. Ce qui était intéressant dans l'étude préliminaire, c'était de

prospector sur le **désir de grossesse**. En effet, toutes les femmes étaient symptomatiques, avec un désir de préserver leur utérus mais en ce qui concerne le désir de grossesse au moment de la question, 71% présentaient un désir de grossesse immédiat et 29 % dans un avenir proche. Afin de sélectionner des patientes qui ont un caractère stable de désir de grossesse, notre protocole s'adresse à des femmes avec un désir de grossesse immédiat, mais étant donné le **taux de désir différé** que l'on remarque dans notre petite série, il faudra probablement prévoir un **amendement au protocole** afin de leur proposer quand même l'EFU et de les suivre plus tardivement. D'autre part, on peut retrouver dans la littérature des taux de césariennes, de retard de croissance intra utérin et prématurité plus importants que des grossesses simples (53) mais effectivement la population ciblée n'est pas représentative d'une population simple sans risque de grossesses pathologiques. Le plus souvent, cette population présente des antécédents chirurgicaux lourds avec plusieurs myomectomies et sont sujettes outre le risque d'hypofertilité à des complications obstétricales bien établies et discutées dans la première partie. On ne peut donc pas comparer les taux de devenir obstétrical d'une population simple à la population post embolisation. En effet dans l'étude de Walker (132), la population concernée présente de nombreux antécédents de myomectomie et le taux de césarienne est élevé, ce qui n'est pas étonnant chez ces patientes.

	Naissance vivante	FCS	ITG	GEU	MFIU	Accouchement prématuré	Césarienne	Placenta anormal	Hémorragie post partum	Hypotrophie
N°	33/56	17/56	3/56	1/56	2/56	6/33	24/33	1/33	5/33	1/33
%	58,9%	30,4%	5,4%	1,8%	3,6%	18,0%	72,7%	3,0%	15,1%	3,0%
Details	Age 36,3+-3,3	Age 38,8+-4,4	Trisomie 21, grossesse non programmée	Salpingectomie	33 SA et 37 SA	Hellp, toxémie, RSM	13 électives	1 praevia	1 transfusion	Notch utérin

D'autre part, les autres études sont peu informatives sur les indications de césarienne, et la population est le plus souvent plus âgée. (49, 145).

En ce qui concerne le **statut hormonal**, dans notre étude toutes les patientes ont bénéficié d'un bilan en pré embolisation et sont en cours, en post embolisation. Les 4 bilans complets post embolisation n'ont pas été perturbés sauf un (inhibine B diminuée 53 à 15), les cycles sont quant à eux normaux. Un contrôle à 6 mois permettra d'évaluer le caractère transitoire de la baisse des marqueurs. Dans la littérature, Ahmad a mesuré la FSH avant, à 3 mois, à 6 mois après embolisation, sur les 30 femmes qui avaient des cycles normaux avant l'EFU d'âge moyen 34 ans, la FSH est restée identique (6,83 vs 6,99 UI/l) (48). Avec la même méthodologie, mais avec des dosages de FSH jusqu'à 12 mois après l'intervention et en ayant recours au compte échographique des follicules antraux, Tropéano a conclu l'absence d'effet néfaste de l'embolisation sur la fertilité de 20 femmes de 33 à 39 ans (146). L'étude de Spies sur 63 femmes ne montre pas de modifications des taux de FSH à 3 et 6 mois après stratification sur l'âge et observe une augmentation de FSH chez 7 femmes de plus de 45 ans uniquement (46). Différentes études ont comparé l'effet de l'embolisation à celui de la myomectomie sur les taux de FSH ultérieurs sans montrer de différence. Hovsepian (147) compara récemment l'effet sur la fonction ovarienne de l'embolisation, de la myomectomie et de l'hystérectomie sans observer aucune différence significative entre les 3 groupes. Mara a également conclu l'absence de différence entre les taux de FSH à 6 mois après embolisation ou myomectomie pour des fibromes de plus de 4 cm chez des patientes souhaitant préserver leur fertilité (79). Ces résultats permettent de confirmer l'importance de la population à sélectionner notamment avec l'âge pour obtenir une efficacité maximale sans risques majeurs.

➤ ***Moyens diagnostiques utilisés***

- IRM pelvienne

Dans notre étude, l'échographie s'est révélée être l'examen initial demandé par les gynécologues de ville en vue des symptômes que présentaient la patiente, mais cet examen est insuffisant dans le cadre de l'embolisation de fibromes utérins et l'IRM apporte des éléments indispensables au praticien. En effet, elle permet une évaluation pré embolisation et post embolisation bien plus performante que l'échographie pelvienne endovaginale, surtout si l'utérus est volumineux (>375 ml) ou présente plus de 4 fibromes (148). La reproductibilité inter observateur de l'IRM est aussi plus importante (149). Cet examen est indispensable au radiologue pour juger de la possibilité et de la réussite de l'embolisation. Elle renseigne spécifiquement sur la localisation, la taille, le nombre de fibromes, critères indispensables à la décision thérapeutique. La taille et l'épaisseur du pédicule vasculaire du fibrome sous séreux, la taille du fibrome sous muqueux, la localisation rare d'un fibrome du col utérin, des paramètres ou du ligament large, la distance du bord interne du myome interstitiel à la cavité utérine sont des éléments diagnostiqués par l'IRM d'un apport certain diagnostique, thérapeutique, et pronostique pour le radiologue interventionnel et le chirurgien. La vascularisation des fibromes est visualisée en pré et post thérapeutique permettant d'évaluer l'efficacité de l'embolisation par la dévascularisation myomateuse ainsi que la reprise évolutive de la pathologie myomateuse. Par ailleurs, l'IRM a une très bonne sensibilité dans le diagnostic de l'endométriose et l'adénomyose. Un autre avantage considérable est la visualisation concomitante de la totalité du pelvis permettant d'apprécier la compression éventuelle de la vessie, du rectum, ou des vaisseaux iliaques, ainsi que la présence de pathologie annexielle.

En post embolisation, la diminution du volume utérin et du volume des fibromes peut être évaluée dans les 3 à 6 mois suivant l'embolisation. La réduction du volume global utérin a été reportée entre 25 et 60 %. La diminution du volume du fibrome dominant est évaluée entre 33% et 68% (3-7, 86, 89, 95). La plupart des études ne montrent pas de corrélation entre le degré de diminution de volume de fibromes et l'amélioration des symptômes. La surveillance de la vascularisation du fibrome a été proposée pour évaluer la perfusion résiduelle des fibromes embolisés dans le but de prédire la durabilité de la réponse clinique ou dépister une revascularisation précoce (70, 84). Tranquart a démontré une absence de vascularisation des myomes à partir de 3 mois évaluée à l'échographie Doppler (97). En IRM et de façon plus sensible, les zones hémorragiques infarctées hyperintenses en hypersignal T1 ne se rehaussent pas après injection de gadolinium (76, 72, 84). Les études IRM avec produit de contraste permettent également de montrer que le myomètre sain est normalement perfusé et se réhausse après embolisation (76, 70, 84). Dans une analyse décisionnelle sur l'impact de l'IRM avant embolisation, le résultat de l'IRM a changé le diagnostic initial dans 18%, la prise en charge dans 22% et exclu l'embolisation dans 19% (150). Dans notre étude, la diminution de volume des fibromes et l'amélioration des symptômes étaient corrélés à la dévascularisation des fibromes.

- **Hystéroscopie et coelioscopie de contrôle**

Nous avons ajouté comme moyens d'évaluation de nos résultats pour cette étude la coelioscopie et l'hystéroscopie à 3 mois de l'embolisation par rapport aux études précédentes. Un triple intérêt est supposé : premièrement l'inventaire des lésions : synéchie intra utérine, atrophie endométriale, adhérences pelviennes, reprise évolutive de la maladie myomateuse

deuxièmement, le traitement immédiat des lésions, améliorant les chances de grossesse et troisièmement, évaluation de la fonction annexielle.

En effet, certaines études ont évalué la valeur de la coelioscopie de « second look » après les myomectomies. Son intérêt diagnostique faisant le bilan des lésions et thérapeutique a été démontré. Ces procédures sont d'ailleurs systématiquement réalisées dans le cadre des essais randomisés testant des procédures (produits anti adhérentiels) visant à réduire le taux des adhérences après myomectomie dans le cadre de l'infertilité (66-68). Le second look coelioscopique après myomectomie laparotomique ou coelioscopique a permis d'évaluer les adhérences postopératoires : taux d'environ 28 % à 36 % post coelioscopie, moins important que post laparotomie (35, 38, 55, 56), adhérences tubo-annexielles plus importantes si la myomectomie est postérieure (56-58) et si les myomes sont interstitiels (59). Leur traitement immédiat permet d'améliorer la fonction de reproduction avec un taux de grossesse cumulé à 33 % à 6 mois et 66 % à 1 an (58). Une troisième coelioscopie a été réalisée dans certains cas montrant la diminution significative du nombre d'adhérences après l'adhésiolyse effectuée en seconde intention (57). Certains recommandent de faire un second look coelioscopique d'inventaire post myomectomie à toutes les femmes désirant une grossesse (38). L'hystéroscopie postopératoire est aussi recommandée par certains (60) à 3 mois d'une myomectomie permettant une évaluation de la cavité utérine (synéchie), et son traitement complémentaire si besoin. L'article récent de Mara (151) confirme l'intérêt de faire une hystéroscopie de contrôle post EFU. Chez 51 femmes d'âge moyen 34,5 ans présentant un fibrome intramural de plus de 4 cm, seulement 37% présentaient une hystéroscopie normale à 3 et 9 mois, 37% une protrusion de fibrome dans la cavité, 28% une coloration jaunâtre de l'endomètre, 14% d'adhésions intrautérines ou cervicales, communication entre le myome et la cavité utérine dans 10%. 90% des biopsies endométriales étaient normales, chez 17

patientes on a retrouvé des débris nécrotiques de myomes et chez 5 des particules d'embolisation dont 1 de microsphère dans un vaisseau endométrial. Aucune atrophie endométriale ou syndrome de Ashermann n'a été diagnostiqué.

Dans notre étude deux patientes ont bénéficié d'une coelioscopie à 3 mois post embolisation et deux sont programmées. La coelioscopie a permis de constater des adhérences pelviennes en rapport avec les myomectomies car elles ne concernaient pas les fibromes embolisés, l'adéquation de taille de l'utérus et des fibromes comparés à celle de l'IRM de contrôle, d'effectuer une épreuve au bleu tubaire. Une évaluation coelioscopique après embolisation de fibromes sans antécédents de myomectomie pourra dans le cadre du protocole objectiver l'imputabilité des adhérences à l'embolisation uniquement (et non pas aux myomectomies) si il y en a. Dans le même temps nous avons effectué une adhésiolyse pelvienne et annexielle augmentant les chances de grossesse. Etant donné l'amélioration des symptômes et la taille résiduelle des fibromes, une résection coelioscopique n'a pas été nécessaire. L'hystérocopie opératoire a permis de constater la présence d'une trophicité endométriale normale et de quelques noyaux myomateux sous muqueux dévascularisés. Leur résection ont permis une régularisation de la cavité utérine et l'absence d'expulsion spontanée qui peut être douloureuse et lente. Aucune complication n'a été relevée et la durée d'hospitalisation n'a pas dépassé 48 heures.

### ➤ **Organisation du protocole**

Cette étude préliminaire nous a permis de constater que le recrutement était significatif, que les examens diagnostics étaient réalisés par les patientes et que leur suivi était rigoureux. Toutefois, le délai de réflexion de certaines patientes était assez long compte tenu des réticences sur le traitement, mais des lors que les symptômes étaient invalidants, la demande

était active et les délais d'obtention d'IRM pelvienne et d'embolisation satisfaisants. Les patientes n'ont pas semblé être dérangées par la prise en charge sur deux sites. Toutefois, la gestion des données sur deux sites n'est relativement pas aisée, nous avons donc demandé un financement pour un ARC et des techniciens de recherche permettant en effet comme l'avaient suggéré les rapporteurs une meilleure gestion des données. Les cahiers d'observation paraissent aussi indispensables à l'organisation du protocole.

### **C. PROBLEMATIQUES RELATIVES A L'EMBOLISATION**

Dans le cadre de notre recrutement ou durant la réalisation de l'embolisation utérine nous avons été confrontés à des problématiques qui ont permis d'envisager des traitements complémentaires, notamment la réalisation de traitements combinés associant chirurgie et embolisation et le recours à l'AMP.

#### *➤ Intérêt de traitements combinés, élargissement des indications*

Dans notre étude particulièrement et dans notre pratique en général, nous sommes confrontés à des polymyomatoses diffuses interstitielles associant fibromes sous muqueux et sous séreux pédiculés, et interstitiel dominant de grande taille. Pendant l'élaboration de notre protocole, nous avons donc réfléchi aux possibilités de traitements combinés étant donné le nombre de patientes concernées dans notre étude préliminaire.

La technique combinée pourrait améliorer les résultats en minimisant les complications de chaque traitement seul, et en potentialisant les bénéfices respectifs des deux thérapeutiques. En effet, la polomyomectomie dans ces cas s'expose à des complications graves surtout en terme de saignement et d'adhérences, et l'EFU n'est pas indiquée dans les fibromes sous séreux pédiculés définis en IRM par la taille du pédicule inférieure à 50% de la taille du

fibrome (3, 4, 88, 95), le pédicule pouvant se nécroser et entraîner une irritation péritonéale, une infection et des adhésions digestives, dans les fibromes sous muqueux accessibles à l'hysteroscopie ou dans les fibromes interstitiels dominants. Paxton a décrit cette technique combinée récemment (152) en pratiquant deux embolisations sélectives par des microsphères calibrées pour de multiples fibromes interstitiels de 4 à 6 cm de diamètre associés à une myomectomie unique d'un fibrome sous séreux de plus de 15 cm par laparotomie 10 jours après dans un cas et 15 semaines après dans l'autre cas. Les patientes ont présenté une complète résolution des symptômes sans traitement complémentaire à 3 ans. De plus, les récurrences myomateuses après chirurgie sont le plus souvent causées par la résection incomplète des myomes, techniquement plus difficile dans les fibromes interstitiels multiples ou sous muqueux de grande taille que dans les fibromes sous séreux. Quant à l'embolisation, elle permet de nécroser les fibromes avec un fort potentiel de croissance (visualisé à l'IRM avec produit de contraste et à l'angiographie diagnostique). Dans une courte communication, 5 patientes ont bénéficié d'un traitement combiné par embolisation pré myomectomie, les résultats en termes de saignement per opératoire et transfusion étaient probants comparativement à une cohorte de 14 patientes cas contrôle de myomectomie seule. Le type de particules d'embolisation utilisé et le délai entre les deux techniques ne sont pas décrits dans l'article. D'autre part, les facteurs de risque d'échecs d'hystérocopie opératoire ont été rapportés par Fernandez (34): la taille > 5 cm rapporte 44% de succès contre 94% si le myome est < à 3cm, le nombre de fibromes > à 5 entraîne 0% de succès contre 1% si il n'y a qu'un fibrome, le type 0 entraîne 89% d'efficacité, tandis que les myomes de type I et II dans la classification de Donnez (153) rapportent 76% d'efficacité. Une hystérométrie de plus de 12 cm, un utérus polomyomateux de plus de 4 fibromes sont aussi des facteurs de risques d'échec de résection myomateuse par hystérocopie. Le rôle de l'embolisation peut ainsi prendre sa place dans les fibromes de type II, surtout si l'utérus est polomyomateux. Toutefois

dans une récente étude sur la résection des myomes par hystéroscopie, seulement 2,6% de complications ont été rapportés sur des fibromes de type II (70 % de tous les fibromes réséqués) mais parmi les résections incomplètes (5%) de l'étude, 10 patientes sur 12 présentaient des types II. D'autre part, en ce qui concerne les myomes interstitiels, la taille maximum à emboliser est peu définie de façon formelle dans la littérature: le volume est un facteur de risque d'effets adverses (154) mais d'autres auteurs ont embolisé des myomes de plus de 10 cm sans complications (155, 156). Dans une étude non publiée, l'équipe de Lariboisière a suivi 20 femmes ayant bénéficié d'un traitement combiné, 80% des femmes étaient satisfaites et une réduction de 49% du volume utérin a été retrouvé. On pourrait donc envisager un traitement combiné dans les cas de polymyomatose diffuse (embolisation) associé à un fibrome sous muqueux de type 0 et I, sous séreux pédiculés évalués par l'IRM, et de volumineux fibrome interstitiel dont la taille reste encore à définir (chirurgie). Doit-on effectuer la myomectomie avant, ou après l'embolisation? Et dans quel délai? L'embolisation des fibromes serait pratiquée avant la chirurgie au mieux le même jour afin de bénéficier de la dévascularisation et la diminution de saignement de per opératoire, et d'une seule hospitalisation. D'autant que des difficultés opératoires ont été signalées après embolisation à distance. Floyd (157) décrit un cas récent de difficulté à la myomectomie après embolisation : la patiente de 29 ans présentant une récurrence myomateuse diffuse 9 mois après embolisation utérine, probablement due à un échec initial d'embolisation a bénéficié d'une chirurgie. L'absence de plan de clivage, l'aspect gélatineux des myomes, le saignement per opératoire important ont entraîné une difficulté au geste opératoire laissant en place une dizaine de myomes déformant la cavité.

Dans notre étude préliminaire, une patiente a bénéficié d'une résection hystéroscopique 3 mois avant une embolisation du reste des fibromes. Une autre patiente s'est vue proposer une coelioscopie et hystéroscopie première afin de réséquer un volumineux fibrome interstitiel dominant et un fibrome sous muqueux, elle bénéficiera par la suite d'une EFU. Toutefois, 3 patientes embolisées présentaient un myome sous muqueux sessile non pédiculé, aucune n'ont présenté d'expulsion septique ou douloureuse. Le volume de ces fibromes à l'IRM de contrôle avait nettement diminué (55% de réduction, le plus volumineux faisait 32 cc, environ 3 cm de diamètre). A l'hystéroscopie de contrôle à 3 mois, un noyau myomateux dévascularisé a été réséqué chez une patiente. Deux patientes présentaient des fibromes interstitiels à dôme sous séreux sessiles embolisés sans complications (62% de réduction, le plus volumineux faisait 69cc, 4cm de diamètre). Le volume maximum d'un myome interstitiel embolisé était de 446 cc (ce qui correspond à 446g et 7,6cm de diamètre), nous ne sommes pas encore dans les délais de contrôle, mais aucune complication n'est survenue dans les résultats complets, le volume maximum d'un myome interstitiel embolisé était de 382 cc (382g, 7, 25 cm de diamètre), après embolisation son volume est de 243 cc (243g, 6cm) correspondant à une réduction de 36%, totalement dévascularisé. Faudra-t-il associer un traitement chirurgical alors que les symptômes ont disparu?

Un autre problème nous a été posé par des chirurgiens qui ont effectué une polomyomectomie par laparotomie incomplète laissant en place de multiples fibromes de 1 cm inaccessibles ou entraînant un risque opératoire immédiat : devons-nous proposer l'embolisation de complément dans les suites proches ou devons-nous attendre l'évolution après myomectomie et envisager l'embolisation à distance seulement si les fibromes sont toujours responsables de symptômes et d'infertilité. Nous proposons une évaluation par une IRM pelvienne et si le bilan montre de multiples petits fibromes vascularisés avec notamment un potentiel

d'évolution actif, nous envisagerons l'embolisation des fibromes résiduels dans cette indication afin de diminuer les risques d'une nouvelle intervention chirurgicale ou une embolisation de fibromes plus volumineux. Dans notre étude préliminaire, ce cas s'est présenté. L'embolisation de toutes les femmes aux indications de polomyomectomie par laparotomie pourrait éviter la confrontation à de telles problématiques.

➤ *Cas particuliers de la vascularisation des fibromes par l'artère ovarienne*

Certains fibromes sont vascularisés par une ou les deux artères ovariennes. Si l'on peut détecter l'artère ovarienne à l'aortographie (le plus souvent, origine aortique à la face antérolatérale sous rénale au niveau de L2, sinon entre L1 et L4, 2 à 35 mm en dessous de l'artère mésentérique supérieure), son diamètre fait plus de 1 mm. Elle a un trajet tortueux caractéristique en rétropéritonéal et atteint le pelvis pour vasculariser l'ovaire et s'anastomoser avec l'artère utérine au niveau de l'arcade tuboovarienne. Dans l'étude de Pelage (158) portant sur 294 aortographies relues, 75 artères ovariennes ont été mises en évidence chez 59 femmes, 15 patientes présentaient une artère ovarienne élargie vascularisant des fibromes. Parmi elles, 93% présentaient au moins un facteur de risque de vascularisation ovarienne : 73% (11 sur 15) présentaient un volumineux fibrome fundique de plus de 9,7 cm, et 20% (3 sur 15) présentaient un antécédent de chirurgie pelvienne (myomectomie, césarienne, chirurgie tubaire). 2 patientes ont bénéficié d'une deuxième embolisation supra sélective de l'artère ovarienne, les bilans hormonaux restèrent normaux et aucun signe de ménopause n'a été diagnostiqué. Une autre case report chez une femme de 34 ans n'a pas retrouvé d'impact sur la fonction de reproduction (159). L'IRM avec injection serait d'une utilité pour le diagnostic de l'artère ovarienne limitant une irradiation, une sensibilité de 100% et une spécificité de 77 % ont été retrouvées dans une étude récente (160).

Nous n'avons pas été étonnés de constater dans notre population incluse dans l'étude préliminaire un nombre non négligeable de vascularisation ovarienne étant donné les antécédents de myomectomies et les volumineux fibromes que présentaient les patientes. Chez deux patientes, nous n'avons pas volontairement embolisé 1 des 3 fibromes index compte tenu du risque de diminuer le potentiel de fertilité. Une des patientes présentait un volumineux fibrome fundique transmural vascularisé par une artère ovarienne dilatée et l'autre patiente présentait un fibrome cervical vascularisé par une artère cervico-vaginale. Les deux fibromes à 3 mois présentaient donc une perfusion résiduelle et une taille inchangée. Nous proposons à la patiente qui malgré une amélioration franche de ces symptômes présente un myome fundique interstitiel de 7 cm persistant, une coelioscopie d'inventaire et une probable myomectomie coelioscopique. Un traitement combiné pourra traiter les symptômes invalidants et réduire les risques d'une lourde intervention chirurgicale par une myomectomie coelioscopique en vue de l'obtention d'une grossesse. Dans un cas particulier, (figure) une autre patiente présentait une vascularisation exclusivement ovarienne avec absence d'artère utérine (rudimentaire d'un côté et absente de l'autre), elle avait subi plusieurs polomyomectomies par laparotomie. L'embolisation n'a pas eu lieu. Après discussion avec la patiente et accord du staff d'AMP, nous avons proposé à la patiente une congélation embryonnaire avant l'embolisation supra sélective ovarienne dans le cas où une fertilité spontanée ne pourrait pas être restituée.

*Figure : Artériographie pelvienne chez une femme de 34 ans porteuse de fibromes utérins multiples. La patiente présente des antécédents de polomyomectomie par laparotomie.*

*A, L'étude sélective de l'artère iliaque interne droite retrouve une artère utérine rudimentaire ne vascularisant pas les fibromes.*

*B, L'étude sélective de l'artère iliaque interne gauche ne retrouve pas d'artère utérine.*

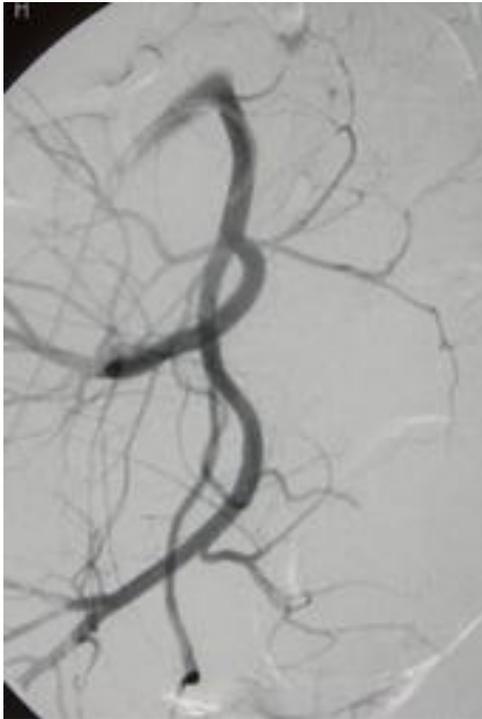
*C, L'aortographie retrouve une artère ovarienne droite dilatée.*

*D et E, L'étude supersélective de l'artère ovarienne droite confirme qu'elle vascularise tous les fibromes utérins.*

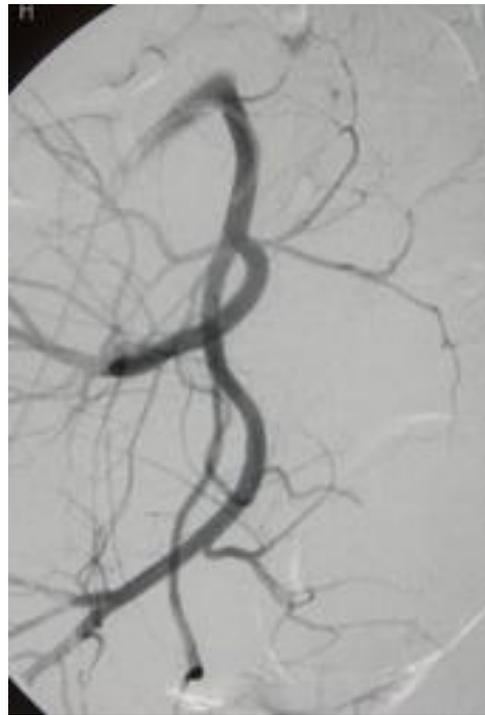
*F, L'étude supersélective de l'artère ovarienne gauche montre qu'elle ne vascularise que le myomètre normal et pas les fibromes.*

*La patiente n'a pas été embolisée.*

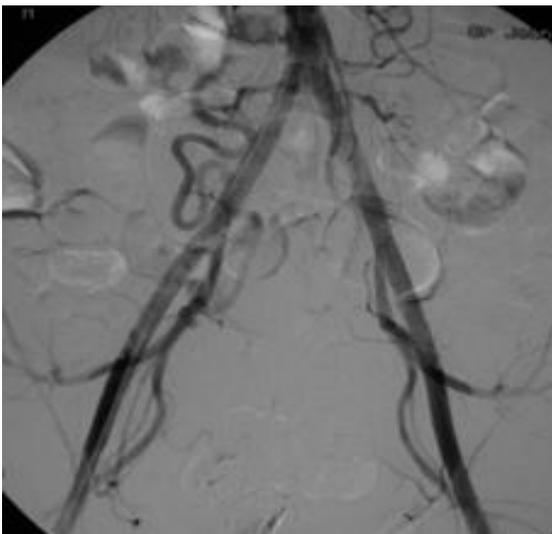
*Fig.A*



*Fig.B*

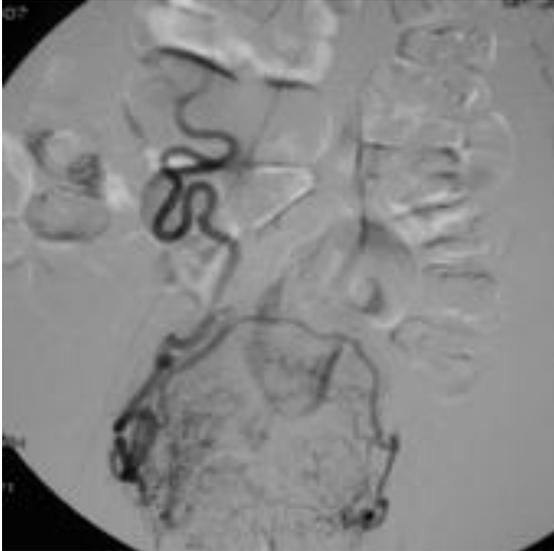
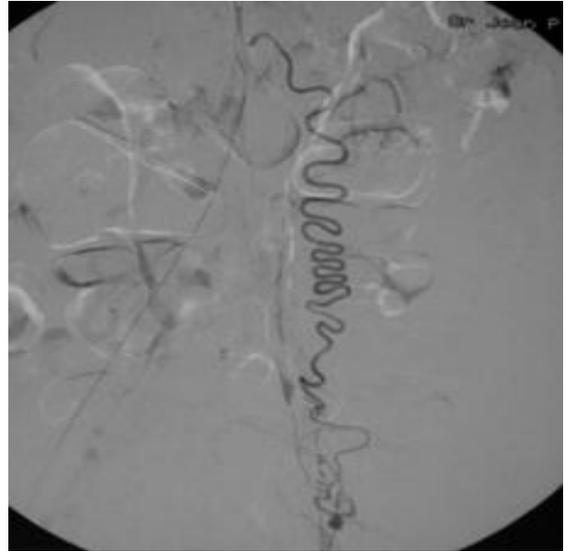


*Fig.C*



*Fig.D*



*Fig.E**Fig.F*

### **3. POURSUITE DU PROTOCOLE**

D'après les recommandations des rapporteurs concernant notre protocole et les résultats de notre étude préliminaire, la pertinence de notre essai thérapeutique a été montrée. La faisabilité de l'étude est prouvée, les justifications de l'étude chez ces femmes jeunes paraissent cohérentes et certains cas nous ont fait réfléchir sur une évolution des modalités de l'embolisation utérine comme les traitements combinés et le recours à l'AMP. La limitation de complications nécessite toutefois des critères de sélection spécifiques. Nous avons pu évaluer les facteurs pronostics de réussite de l'EFU.

## **A. Facteurs pronostics de réussite l'embolisation des fibromes utérins, sélections des patientes**

Le principal facteur de réussite et d'efficacité de l'EFU est la **sélection appropriée des patientes** qui doit être faite lors de staffs pluridisciplinaires réunissant gynécologues et radiologues. Le temps où chirurgiens et radiologues travaillaient séparément se considérant respectivement comme « prestataires de services » et restant figés sur des idées préconçues doit être révolu. La sélection se fait en tenant compte des **particularités des fibromes** et du **terrain** de la patiente. Outre l'examen clinique, une évaluation précise des symptômes et de leur impact sur la qualité de vie doit être réalisée. L'âge de la patiente et son éventuel désir de grossesse ultérieure sont des éléments essentiels à discuter. Ainsi les particularités des fibromes doivent être définies par une évaluation précise de leur taille et de leur localisation effectuée par l'imagerie. L'IRM pelvienne peut aisément faire le bilan diagnostique et exclure les pathologies responsables des mêmes symptômes (adénomyose et l'endométriose) (76). La meilleure réponse à l'embolisation serait pour de multiples fibromes interstitiels de petit diamètre (4). La vascularisation constituerait un facteur de réussite de l'embolisation, en échographie-Doppler ou IRM avec injection de chélate de gadolinium (74, 81, 72), les myomes nécrosés et calcifiés ne répondant pas à l'embolisation. C'est ce que nous avons constaté dans notre étude. Les fibromes sous muqueux et sous séreux pédiculés et interstitiels de grande taille pourraient être une indication de traitement combiné comme nous l'avons vu. D'autre part, on doit s'assurer de l'absence de pathologie tubaire (hydrosalpinx) ou ovarienne par l'IRM et dans notre étude un prélèvement vaginal avec une sérologie chlamydia étaient prélevés systématiquement en pré-embolisation et traités le cas échéant afin de limiter les

risques d'infection pelvienne. Le terrain de la population permet de diminuer le risque d'involution ovarienne : les femmes avec un bilan hormonal perturbé doivent être exclues.

La **population sélectionnée** pour l'embolisation de fibromes utérins et non candidate à la chirurgie extensive s'avèrerait être la suivante : patientes récidivant aux antécédents de myomectomie, les patientes à haut risque d'adhérences (antécédents chirurgicaux), ou refusant une intervention chirurgicale, les patientes à haut risque anesthésique (ASA 3 et 4), les patientes à haut risque transfusionnel présentant une anémie chronique (thalassémie, drépanocytose) ou refusant la transfusion (témoins de Jehovah), enfin les patientes d'origine afro caraibéenne à haut risque d'adhérences, de récurrences, d'anémie chronique (thalassémie, drépanocytose) et de plus nombreux fibromes. Dans l'essai multicentrique d'Ontario, Pron (87) montre que la population des femmes africaines atteintes de fibromes recrutées est plus jeune (40,7 versus 44 ans), présente des symptômes depuis plus longtemps (7 ans versus 5 ans) et ont bénéficié plus souvent d'une myomectomie antérieure à l'embolisation (24% versus 9%). Ces résultats sont confirmés par l'étude prospective du registre des fibromes aux Etats-Unis ayant inclus plus de 3000 femmes embolisées, concluant à un âge plus jeune, un BMI plus important, un plus volumineux utérus, des plus nombreux fibromes, des symptômes plus sévères et un moins bon score de qualité de vie chez les femmes afro-américaines (143). Dans notre étude, les femmes afro-caribéennes représentent 47% des cas, ce qui confirme les résultats précédents.

Les femmes devant bénéficier d'un traitement par AMP doivent prioritairement subir une intervention chirurgicale actuellement.

D'autre part, les techniques d'embolisation doivent être totalement homogénéisées dans cette indication avec les mêmes types de particules et le protocole déjà décrit. La reproductibilité du geste ne semble pas poser de problème dans l'apprentissage mais une formation est

indispensable. Les gynécologues doivent être par ailleurs informés de cette alternative thérapeutique dans cette indication.

## **B. Essais thérapeutiques dans l'avenir**

L'obtention de la promotion de notre essai thérapeutique pourra élargir les connaissances sur la fertilité après EFU. Cette première étude dans cette indication si elle est probante ne pourra être que le tremplin à un essai de plus grande envergure, notamment dans l'effectif de patientes et d'autre part dans le schéma expérimental. En effet, seule une étude randomisée prospective multicentrique avec un effectif conséquent et comparant l'EFU à la polomyomectomie par laparotomie avec les mêmes critères que ceux du protocole pourra permettre de peut-être changer les attitudes thérapeutiques. D'autre part, un essai sur les techniques combinées associant chirurgie et EFU faisant l'analyse des indications précises avec des critères de volume, ainsi que le délai et l'ordre entre les deux interventions paraît nécessaire car les données de la littérature sont pauvres et les critères peu clairs.

## **VII. CONCLUSION**

Le traitement chirurgical des polomyomatoses diffuses par polomyomectomie laparotomique s'il est le traitement actuel de référence, demeure critiquable chez les femmes jeunes dont l'infertilité ou le désir de grossesse est associé à la présence de symptômes invalidants. La réalisation d'un essai thérapeutique chez celles-ci évaluant la fertilité après embolisation des fibromes utérins se conçoit dans le cadre législatif d'un Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale (CCPPRB). La mise en place de ce protocole nous a fait réfléchir en première intention sur la sélection des patientes, critère majeur de réussite de l'embolisation et de prévention des risques susceptibles de mettre en jeu le pronostic de la fertilité. La population ainsi définie est représentée par des femmes jeunes (maximum 40 ans) avec un bilan hormonal normal dont le seul critère d'infertilité est lié à l'existence de fibromes. L'indication idéale est représentée par la présence de multiples myomes interstitiels sans fibrome dominant, sans fibrome sous muqueux ou sous séreux pédiculés. Par ailleurs, l'embolisation des fibromes utérins pourrait être proposée chez des femmes dont le risque chirurgical est certain, ainsi les récidives après myomectomies et les populations à risque transfusionnel. L'absence d'études sur la fertilité après embolisation des fibromes ainsi que les imprécisions sur les tentatives réelles de grossesse, l'âge des patientes, le manque d'informations sur leur statut hormonal, nous ont permis d'insister sur la définition de l'objectif principal de l'étude, jamais étudié jusqu'alors qui est surtout de préciser le taux de conception, c'est à dire le pourcentage de succès chez les femmes qui tentent effectivement d'être enceinte. La mise en place de l'étude préliminaire nous a permis d'évaluer la faisabilité

du protocole, les moyens d'évaluation et l'efficacité de l'embolisation dans des indications relativement limitées en attendant la promotion définitive par le Contrat d'Initiation à la Recherche Clinique (CIRC). Le recrutement initial et les inclusions sur les deux centres (Bichat et Poissy) ont été réalisés. L'intérêt de l'IRM pelvienne est majeur tant sur le plan diagnostique qu'évolutif (volume de l'utérus et des myomes, dévascularisation des fibromes et revascularisation du myomètre sain associé à un aspect normal de l'endomètre). Les bilans hormonaux (dont l'AMH) permettent l'évaluation objective de la réserve ovarienne et permettent de ne pas imputer faussement la baisse de celle-ci à l'embolisation. La coelisocopie et l'hystérocopie, éléments d'évaluation jamais étudiés après embolisation, apportent des informations essentielles sur les conséquences de l'embolisation même si en cas de récurrence après myomectomie, l'imputabilité des adhérences reste difficile à évaluer entre la chirurgie et l'embolisation. Toutefois l'intérêt de cette exploration endoscopique chez ces femmes désirant une grossesse paraît indispensable dans l'évaluation objective de la fonction de reproduction. L'efficacité de l'embolisation a été prouvée chez toutes les patientes par l'amélioration significative des symptômes dus à la polymyomatose, la dévascularisation totale des fibromes, la réduction significative du volume de l'utérus et des fibromes, et l'amélioration significative du score spécifique de qualité de vie. La tolérance du traitement, l'absence de complications, la courte hospitalisation et le rétablissement rapide nous confortent dans l'innocuité de ce traitement utilisé dans ces indications précises. L'absence de perturbation du bilan hormonal, les faibles critères d'irradiation (dose et durée), l'utilisation dans tous les cas des particules calibrées de grand diamètre par des radiologues interventionnels expérimentés confirment l'indication d'embolisation chez ces femmes jeunes dans le but de préserver voire de restaurer leur potentiel de fertilité ainsi que de traiter de façon efficace et sans risques majeurs la polymyomatose utérine. La concertation

multidisciplinaire entre gynécologues et radiologues interventionnels s'avère désormais indispensable dans la prise en charge globale des fibromes comme elle l'a été dans la réalisation de cet essai. L'étude préliminaire encourageante ainsi que l'essai thérapeutique dans le cadre du CIRC quand il sera débuté ne sont que des incitations à un essai randomisé comparant la polomyomectomie par laparotomie à l'embolisation des fibromes utérins chez les femmes jeunes. Le traitement de l'infertilité isolée dans le cadre de l'Assistance Médicale à la Procréation sans autre symptôme (douleurs, ménorragies) que la polomyomatose serait la prochaine étape à mettre en place si cette étude pilote permet de montrer un taux de conception satisfaisant dans les populations symptomatiques. Enfin, il semble que les traitements combinés associant myomectomie par coelioscopie ou hystéroscopie à l'embolisation ciblée des fibromes utérins interstitiels puissent trouver leur place dans la prise en charge des fibromes en diminuant les risques de chaque technique.

## **VIII. ANNEXES**

**Formulaire d'information pour une personne adulte participant à une  
recherche biomédicale  
Evaluation sur la fertilité du traitement des fibromes utérins  
par embolisation utérine**

Madame, vous êtes porteuse de fibromes utérins et nous vous proposons de vous traiter par embolisation des artères utérines.

Voici un formulaire qui vous permettra d'être informée sur la nature et les risques des examens et traitements qui vous sont proposés, sur les différentes étapes de notre protocole dans le cadre de notre étude sur la fertilité.

**Que sont les fibromes utérins ? Comment les fibromes utérins peuvent-ils être traités ?**

Les fibromes sont des tumeurs bénignes non cancéreuses souvent très vascularisées qui se développent dans la paroi de l'utérus. Les fibromes sont associés à des symptômes qui dépendent de leur nombre, de leur taille et de leur localisation. Ils entraînent habituellement des saignements abondants et prolongés au moment ou en dehors des règles. Ils peuvent également donner des douleurs pelviennes, une sensation de pesanteur, une compression de la vessie ou d'autres complications, dont certaines peuvent être graves.

Le diagnostic de fibrome est habituellement porté par l'examen gynécologique et confirmé par l'échographie ou par d'autres examens tels que l'IRM (imagerie par résonance magnétique). Le traitement dépend de la taille et de la localisation des fibromes. Le traitement médical concerne différents types d'hormones. En cas d'échec du traitement médical, l'ablation chirurgicale des fibromes peut être proposée. Selon la taille des fibromes, différentes techniques (hystéroscopie, coelioscopie ou chirurgie classique) sont réalisées. Ces interventions sont réalisées sous anesthésie générale. Dans votre cas, un traitement chirurgical lourd serait nécessaire pour obtenir un résultat sur la fertilité décevant et responsable de complications significatives (hémorragie, transfusion sanguine, adhérences entre les différents organes de l'abdomen ne permettant plus aux trompes et ovaires de fonctionner correctement, cicatrices sur l'utérus ayant des conséquences pour les grossesses futures). Nous estimons qu'un traitement de vos fibromes par embolisation utérine serait plus adapté que le traitement chirurgical et présenterait un bénéfice sur la fertilité spontanée.

**Qu'est-ce que l'embolisation des fibromes?**

**L'embolisation est une technique efficace et sûre qui est utilisée depuis de nombreuses années dans certaines situations pathologiques notamment pour arrêter les hémorragies survenant après accouchement.**

L'embolisation est réalisée par un radiologue vasculaire interventionnel c'est à dire un radiologue spécialement entraîné à la navigation dans les vaisseaux et aux traitements par voie radiologique.

Afin d'être bien préparée à l'embolisation utérine, vous devrez vous abstenir de tout rapport sexuel depuis vos dernières règles et jusqu'au jour de votre embolisation pour éviter une grossesse. Si vous êtes allergique (produit de contraste, asthme, eczéma...), diabétique ou présentez un problème de santé que vous n'avez pas signalé lors de la consultation, n'hésitez pas à le rappeler.

Vous entrerez à l'hôpital la veille ou le matin de votre embolisation. Le jour de l'embolisation vous serez laissée à jeun. Il faudra enlever montre et bijoux. Le pli de l'aîne sera rasé en vue de l'embolisation. Une sonde urinaire sera mise en place pour quelques heures.

L'embolisation est réalisée sous simple anesthésie locale. Juste avant l'embolisation, une perfusion sera mise en place ce qui permettra de vous injecter le traitement anti-douleur. La technique nécessite une ponction au niveau du pli de l'aîne pour introduire un tube en plastique appelé cathéter. Le cathéter est ensuite guidé dans les artères jusqu'à l'utérus sous contrôle visuel radiologique. Après mise en place du cathéter dans l'artère de l'utérus, de petites particules, de la taille de grains de sable, sont injectées pour boucher les vaisseaux irriguant les fibromes. Le même geste est successivement réalisé au niveau des deux artères de l'utérus. Habituellement, l'embolisation dure entre une et deux heures. Une hospitalisation de un à deux jours est habituellement suffisante. Le contrôle de la douleur est assuré par différents médicaments ou par une petite pompe dont vous pourrez régler le débit en fonction des douleurs. Un peu de fièvre peut survenir pendant quelques jours.

### **Quels sont les résultats de l'embolisation ?**

Les études les plus récentes montrent que l'embolisation est efficace dans plus de 85% des cas pour arrêter les saignements et supprimer les douleurs. Cette technique est pour l'instant surtout proposée aux femmes sans désir de grossesse. Cependant, de nombreuses femmes ont pu avoir des enfants après une embolisation. La possibilité de survenue d'une grossesse très rapidement après l'embolisation impose une contraception efficace pendant une durée de 3 mois. Il est recommandé de ne pas avoir de rapports pendant 4 semaines après l'embolisation. Dans votre cas, nous pensons qu'il existe un bénéfice à être traitée par embolisation par rapport au traitement chirurgical.

### **Quels sont les risques de l'embolisation ?**

Malgré les progrès techniques et l'expérience des médecins, comme tout geste médical ou chirurgical l'embolisation n'est pas totalement dénuée de risques. L'embolisation vous a été proposée car l'équipe médicale estime que les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques éventuels. Les produits de contraste qui sont utilisés lors de l'embolisation peuvent exceptionnellement entraîner des complications allergiques ou rénales. Les principales complications rapportées après l'embolisation utérine sont les suivantes : les douleurs et la fièvre sont habituelles. Certaines femmes ont présenté des infections habituellement traitées par des antibiotiques. Cependant, quelques cas d'infection généralisée de l'utérus ont été rapportés après embolisation avec un autre type de particules. Chez certaines de ces femmes, l'ablation de l'utérus a été nécessaire. En cas de fibrome situé près de la cavité de l'utérus, certaines femmes ont expulsé le fibrome ou ont présenté des pertes vaginales parfois prolongées. Un petit nombre de femmes, le plus souvent âgées de plus de 45 ans, ont également présenté un arrêt temporaire ou définitif des règles après l'embolisation. Vous ne faites pas parties de ce groupe de femmes puisque celles-ci seraient exclues de nos critères d'inclusion pour ce protocole, les indications sont différentes. D'autre part, les techniques se sont beaucoup améliorées et permettent de cibler uniquement les fibromes situés à l'intérieur du muscle utérin.

### **Quel est le bilan réalisé avant embolisation ?**

Votre médecin vous interrogera sur vos problèmes médicaux.

Votre gynécologue vous examinera avant l'embolisation, réalisera des prélèvements pour rechercher une infection

Plusieurs examens seront réalisés pour faire le bilan des fibromes. Il s'agira :

- D'une échographie abdominale et endovaginale, un examen par résonance magnétique IRM. Ces examens ne sont pas douloureux.
- Une prise de sang sera réalisée pour permettre plusieurs dosages hormonaux. Un test de grossesse sera habituellement réalisé.
- Un spermogramme sera demandé à votre conjoint afin d'éliminer une cause masculine à une infertilité qui relèverait d'une assistance à la procréation.

Votre médecin vous expliquera les modalités de notre protocole et vous pourrez poser toutes les questions nécessaires. Vous aurez un délai minimum de 7 jours de réflexion quant à la proposition de notre traitement et signerez le consentement de participation en ayant eu et compris toutes les informations sur les traitements.

### **Quel sera le suivi après embolisation ?**

Votre radiologue vasculaire interventionnel et votre gynécologue travailleront ensemble pour vous suivre après l'embolisation. Les modalités du suivi après embolisation sont les suivantes : une semaine après l'embolisation, vous devrez nous contacter par téléphone pour que nous nous assurions que tout va bien (fièvre, douleur, hématome au pli de l'aîne). Vous reverrez votre gynécologue à 1 mois afin de s'assurer du bon déroulement du temps post embolisation, puis il programmera avec vous une coelioscopie et hystérocopie de contrôle, ainsi que les examens biologiques et d'imagerie (échographie et IRM pelvienne) à 3 mois nous permettant de constater que les fibromes ont été traités et que votre appareil génital est normal. Un bilan biologique hormonal plus tardif à 6 mois et 1 an nous permettra d'évaluer votre fonction ovarienne. Vous devrez nous informer des tentatives de conception, des éventuelles grossesses et de leur déroulement.

### **Qu'est-ce que la coelioscopie et l'hystérocopie ?**

Ce sont des actes chirurgicaux qui permettront de contrôler l'état de vos organes de reproduction après l'embolisation que vous avez subie.

Vous serez endormie par anesthésie générale.

Le premier temps opératoire sera l'hystérocopie qui consiste en l'introduction par la voie vaginale d'un instrument au bout duquel se trouve une caméra permettant l'exploration de votre cavité utérine. S'il existe des anomalies dans la cavité elles seront levées dans le même temps permettant d'améliorer les chances de conception spontanée.

Le deuxième temps opératoire sera la coelioscopie qui consiste en l'introduction d'une caméra à l'intérieur du ventre après l'avoir gonflé avec du gaz carbonique. Vous aurez donc jusqu'à 4 petites cicatrices (au niveau de l'ombilic, du pubis et des deux côtés du bas ventre). Nous pourrons ainsi voir l'état de l'utérus, des trompes et ovaires, la présence d'accolements autour de l'utérus et des annexes responsables de douleurs et d'infertilité, que nous pourrons libérer dans le même temps. Nous apprécierons la perméabilité de vos trompes en injectant un colorant par voie naturelle dans l'utérus et en observant en coelioscopie son passage dans les trompes.

L'opération durera à peu près une heure avec l'installation.

### **Pourquoi faire une coelioscopie et hystérocopie de contrôle ?**

Le traitement chirurgical des fibromes est souvent responsable de la formation d'accolements (adhérences) entre différents organes dans le ventre. Il a été prouvé par de nombreuses études que la coelioscopie et l'hystérocopie post opératoire permettaient d'améliorer les taux de grossesses en levant rapidement ces adhérences. Nous pourrons ainsi évaluer le taux d'adhérences après

embolisation, faire l'inventaire des lésions qui pourraient endommager la fonction de reproduction et traiter immédiatement les complications. Cela nous permet aussi d'évaluer la perméabilité des trompes avec le passage du colorant bleu.

### **Quels sont les risques des actes chirurgicaux ?**

Malgré les progrès technologiques et l'expérience des chirurgiens, comme tout geste médical ou chirurgical la chirurgie n'est pas totalement dénuée de risques. Les complications rapportées sont d'ordre anesthésique (allergie aux produits) et chirurgical (plaie de vaisseaux ou d'organes pouvant entraîner des saignements ou infections). Ce sont des complications sérieuses mais rares. Elles peuvent nécessiter une plus grande incision cutanée et amener à une transfusion.

### **Quel est le suivi postopératoire ?**

Vous sortirez de l'hôpital le lendemain ou le surlendemain de l'opération si vous allez bien. Vous pourrez vous reposer une semaine. Vous reverrez votre chirurgien 1 mois après l'opération pour vérifier que tout va bien. Si vous avez de la fièvre ou des douleurs importantes il faut consulter en urgence à l'hôpital d'origine.

### **Quand peut-on essayer les tentatives de grossesse ?**

Il faut attendre un mois après l'opération, c'est-à-dire 3 mois après l'embolisation utérine pendant lesquels vous avez utilisé une contraception

### **Quelle est la durée de l'étude ?**

La durée de votre participation est au maximum de 15 mois (12 mois de suivi après l'autorisation de grossesse à 3 mois post embolisation). La durée totale de l'étude sera de 24 mois.

### **Que se passe-t-il en cas d'arrêt de l'étude ?**

Vous serez suivie de la même façon par votre gynécologue. En cas de survenue de grossesse et si la durée de l'étude arrive à sa fin, nous suivrons votre grossesse dans les conditions habituelles de bonnes pratiques.

### **Informations complémentaires**

Votre radiologue vasculaire interventionnel et votre gynécologue sont disponibles pour répondre à toutes les questions que vous pourriez avoir.

Pour toute information non urgente, vous pouvez contacter le Dr JP Pelage, Radiologue au 01 49 09 55 49 ou par E-Mail : [jean-pierre.pelage@apr.aphp.fr](mailto:jean-pierre.pelage@apr.aphp.fr)

En cas d'urgence, vous pouvez contacter le Pr A Fauconnier à Poissy, Gynécologue au 01 39 27 40 50 (bip) ou les Pr Madelenat ou Mahieu Caputo à Bichat au 0140257312 ou le Chef de Gynécologie de Garde 24 heures sur 24

Toutes les informations que vous donnerez seront gardées confidentielles dans votre dossier médical. Ce document ne constitue pas une décharge de responsabilité de l'équipe médicale qui vous prend en charge, mais vous est communiqué dans le but de vous informer le mieux possible sur la nature et les risques des examens et traitements qui vous sont proposés. La jurisprudence nous oblige à recueillir votre signature au bas de cette page de façon à attester du fait que vous avez pris connaissance de ces informations.

Je soussigné(e) \_\_\_\_\_ certifie avoir pris connaissance du présent document avant la réalisation de l'embolisation et suis d'accord pour être traité(e) par cette technique et participer au protocole présenté.

Fait, à \_\_\_\_\_ le \_\_\_\_\_

Signature :

**Dispositions à caractère technique ou réglementaire obligatoires  
Dans les recherches biomédicales dont l'AP-HP est promoteur**

Votre participation à cette recherche biomédicale n'engendrera pour vous aucun frais supplémentaire par rapport à ceux que vous auriez dans le suivi habituel de cette maladie. Toutefois, pour pouvoir participer à cette recherche vous devez être affilié(e) ou bénéficier d'un régime de sécurité sociale.

L'Assistance publique - hôpitaux de Paris, qui organise cette recherche biomédicale en qualité de promoteur, a contracté une assurance conformément aux dispositions législatives, garantissant sa responsabilité civile et celle de tout intervenant auprès de la compagnie Gerling France, dont l'adresse est 111 rue de Longchamp, 75116 Paris, par l'intermédiaire de BIOMEDIC INSURE (02 97 69 19 19) courtier en assurances.

Cette recherche a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes Ile-de-France .....le / / ainsi que l'autorisation préalable de l'autorité de santé. Il est possible que cette recherche soit interrompue, si les circonstances le nécessitent, par le promoteur ou à la demande de l'autorité de santé.

Dans le cadre de la recherche biomédicale à laquelle l'Assistance publique - hôpitaux de Paris vous propose de participer, un traitement de vos données personnelles va être mis en oeuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard de l'objectif de cette dernière qui vous a été présenté.

A cette fin, les données médicales vous concernant et les données relatives à vos habitudes de vie ainsi que, dans la mesure où ces données sont nécessaires à la *recherche [à préciser selon les cas]*, vos origines ethniques ou des données relatives à votre vie sexuelle seront transmises au promoteur de la recherche ou aux personnes ou sociétés agissant pour son compte, en France ou à l'étranger. Ces données seront identifiées par un numéro de code et/ou vos initiales ou les trois premières lettres de votre nom *[à préciser selon les cas]*. Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé françaises ou étrangères, à d'autres entités de l'Assistance publique-hôpitaux de Paris. Conformément aux dispositions de la loi relative à

l'informatique, aux fichiers et aux libertés, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification. Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées.

Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L. 1111-7 du code de la santé publique.

Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui connaît votre identité.

Vous êtes libre d'accepter ou de refuser de continuer de participer à cette recherche.

Lorsque vous aurez lu ce formulaire d'information et obtenu les réponses aux questions que vous vous posez en interrogeant le médecin investigateur, il vous sera proposé, si vous en êtes d'accord, de donner votre consentement écrit en signant le document préparé à cet effet.

<b>Consentement de participation à une recherche biomédicale</b>
--

**Evaluation sur la fertilité du traitement des fibromes utérins par embolisation utérine**

Je soussigné(e)

M<sup>me</sup>, M<sup>lle</sup>, M. (*rayez les mentions inutiles*) (*nom, prénom*).....  
demeurant.....

**Accepte librement et volontairement de participer à la recherche biomédicale intitulée**  
« Evaluation sur la fertilité du traitement des fibromes utérins par embolisation utérine » dont  
l'Assistance publique - hôpitaux de Paris est le promoteur et qui m'a été proposée par le Docteur (*nom,*  
*prénom,* *téléphone*).....  
....., médecin investigateur dans cette recherche.

Etant entendu que :

- le médecin investigateur, qui m'a informé et a répondu à toutes mes questions, m'a précisé que j'étais libre d'accepter ou de refuser de participer à cette recherche,
- avant de participer à cette recherche j'ai bénéficié d'un examen médical dont les résultats m'ont été communiqués,
- je pourrai avoir communication par le médecin investigateur au cours ou à l'issue de la recherche des informations concernant ma santé, qu'il détient,
- j'ai bien compris dans le formulaire d'information qui m'a été remis que pour pouvoir participer à cette recherche je dois être affilié(e) ou bénéficier d'un régime de sécurité sociale. Je confirme que c'est bien le cas,
- je suis parfaitement conscient(e) que je peux retirer à tout moment mon consentement à ma participation à cette recherche et cela quelles que soient mes raisons et sans supporter aucune responsabilité mais je m'engage dans ce cas à en informer le médecin investigateur. Le fait de ne plus participer à cette recherche ne portera pas atteinte à mes relations avec ce médecin,
- si je le souhaite, à son terme, je serai informé(e) par le médecin investigateur des résultats globaux de cette recherche,
- mon consentement ne décharge en rien le médecin investigateur et le promoteur de l'ensemble de leurs responsabilités et je conserve tous mes droits garantis par la loi.

*J'accepte que les données enregistrées à l'occasion de cette recherche puissent faire l'objet d'un traitement informatisé par le promoteur ou pour son compte. J'ai bien noté que le droit d'accès prévu par la loi du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (art. 39) s'exerce à tout moment auprès du médecin qui me suit dans le cadre de la recherche et qui connaît mon identité. Je pourrai exercer mon droit de rectification et d'opposition auprès de ce même médecin, qui contactera le promoteur de la recherche.*

Fait à \_\_\_\_\_ le :

Signature

Signature du médecin investigateur qui atteste avoir pleinement expliqué à la personne signataire le but, les modalités ainsi que les risques potentiels de la recherche.

Date : \_\_\_\_\_ Signature

**Ce document est à réaliser en 3 exemplaires originaux, dont le premier doit être gardé 10 ans par l'investigateur, un autre remis à la personne donnant son consentement et le troisième transmis au promoteur.**

## CONSENTEMENT DE PARTICIPATION

### Evaluation sur la fertilité du traitement des fibromes utérins par embolisation utérine

Je soussigné, Madame.....

Certifie avoir pris connaissance des objectifs de l'étude « Evaluation sur la fertilité du traitement des fibromes utérins par embolisation utérine »

*J'ai bien compris que je suis libre d'accepter ou de refuser de participer à cette étude et que cela ne changera en rien la qualité des soins qui me seront dispensés.*

J'ai pu poser toutes les questions nécessaires à la compréhension de cette étude et au déroulement de l'embolisation utérine, des examens radiologiques (échographie pelvienne et IRM pelvienne), des actes chirurgicaux (coelioscopie et hystéroscopie).

J'ai noté que le Comité de Protection des Personnes pour la Recherche Biomédicale (CCPPRB) a donné un avis favorable à cette étude le .....

Je donne ainsi mon consentement et j'accepte de participer à cette étude dans les conditions précisées ci-dessus.

Date :

Signature :

<b>DECLARATION D'OBTENTION DU CONSENTEMENT ECRIT DU PATIENT</b>
---

Je soussigné, Docteur .....

Déclare avoir expliqué la nature et les objectifs de l'étude intitulée :

" Evaluation sur la fertilité du traitement des fibromes utérins par embolisation utérine»

à Madame.....

qui a donné librement par écrit son consentement libre et éclairé

Date :

Signature :

<b>Consentement de participation à une recherche biomédicale</b>
--

Spermogramme (consentement du conjoint)

Votre conjointe Mme ..... a accepté de participer à la recherche biomédicale intitulée « Evaluation sur la fertilité du traitement des fibromes utérins par embolisation utérine » dont l'Assistance publique - hôpitaux de Paris est le promoteur et qui se déroule dans les services de Gynécologie-Obstétrique des hôpitaux de Poissy-St Germain et Bichat.

Votre conjointe vous a informé des implications de sa participation à cette recherche et vous a proposé d'y participer également.

**Afin d'éclairer votre décision en ce qui concerne votre participation :**

*Le but de cette étude est d'évaluer la fertilité après le traitement par embolisation des multiples fibromes dont souffre votre conjointe. Il faut auparavant éliminer toute cause surajoutée d'infertilité autre que les fibromes, en particulier une infertilité d'origine masculine. La seule contrainte de cette recherche en ce qui vous concerne est la réalisation d'un spermogramme (recueil et analyse de votre sperme en laboratoire à Poissy ou à Bichat). Il n'existe aucun risque à ce prélèvement.*

Votre participation à cette recherche se limite au temps nécessaire à la réalisation de ce prélèvement.

Je soussigné(e)

M<sup>me</sup>      M<sup>lle</sup>,      M.      (*rayez les mentions inutiles*)      (nom, prénom).....

demeurant.....

.....

**Accepte librement et volontairement de participer à la recherche biomédicale intitulée**

« Evaluation sur la fertilité du traitement des fibromes utérins par embolisation utérine » dont l'Assistance publique - hôpitaux de Paris est le promoteur et qui a été proposée à ma conjointe et à moi-même par le Docteur (nom, prénom, téléphone).....

....., médecin investigateur dans cette recherche.

Etant entendu que :

- le médecin investigateur, qui m'a informé et a répondu à toutes mes questions, m'a précisé que j'étais libre d'accepter ou de refuser de participer à cette recherche,
- avant de participer à cette recherche j'ai bénéficié d'un examen médical dont les résultats m'ont été communiqués,
- je pourrai avoir communication par le médecin investigateur au cours ou à l'issue de la recherche des informations concernant ma santé, qu'il détient,
- j'ai bien compris dans le formulaire d'information qui m'a été remis que pour pouvoir participer à cette recherche je dois être affilié(e) ou bénéficier d'un régime de sécurité sociale. Je confirme que c'est bien le cas,
- je suis parfaitement conscient(e) que je peux retirer à tout moment mon consentement à ma participation à cette recherche et cela quelles que soient mes raisons et sans supporter aucune responsabilité mais je m'engage dans ce cas à en informer le médecin investigateur. Le fait de ne plus participer à cette recherche ne portera pas atteinte à mes relations avec ce médecin,
- si je le souhaite, à son terme, je serai informé(e) par le médecin investigateur des résultats globaux de cette recherche,
- mon consentement ne décharge en rien le médecin investigateur et le promoteur de l'ensemble de leurs responsabilités et je conserve tous mes droits garantis par la loi.

*J'accepte que les données enregistrées à l'occasion de cette recherche puissent faire l'objet d'un traitement informatisé par le promoteur ou pour son compte. J'ai bien noté que le droit d'accès prévu par la loi du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (art. 39) s'exerce à tout moment auprès du médecin qui me suit dans le cadre de la recherche et qui connaît mon identité. Je pourrai exercer mon droit de rectification et d'opposition auprès de ce même médecin, qui contactera le promoteur de la recherche.*

Fait à \_\_\_\_\_, le :

Signature

Signature du médecin investigateur qui atteste avoir pleinement expliqué à la personne signataire le but, les modalités ainsi que les risques potentiels de la recherche.

Date : \_\_\_\_\_ Signature

**Ce document est à réaliser en 3 exemplaires originaux, dont le premier doit être gardé 10 ans par l'investigateur, un autre remis à la personne donnant son consentement et le troisième transmis au promoteur.**

## CONSENTEMENT DE PARTICIPATION DU CONJOINT

Spermogramme dans le cadre de l'étude : Evaluation sur la fertilité du traitement  
des fibromes utérins par embolisation utérine

Je soussigné, Monsieur.....

Certifie avoir pris connaissance de l'objectif de ma participation à l'étude « Evaluation sur la fertilité du traitement des fibromes utérins par embolisation utérine » qui consiste en la réalisation d'un spermogramme nécessaire à l'évaluation des critères d'inclusion de cette étude.

J'ai bien compris que je suis libre d'accepter ou de refuser de participer à cette étude et que cela ne changera en rien la qualité des soins qui me seront dispensés. J'ai pu poser toutes les questions nécessaires.

J'ai noté que le Comité de Protection des Personnes pour la Recherche Biomédicale (CCPPRB) a donné un avis favorable à cette étude le .....

Je donne ainsi mon consentement et j'accepte de participer à cette étude dans les conditions précisées ci-dessus.

Date :

Signature :

<b>DECLARATION D'OBTENTION DU CONSENTEMENT ECRIT DU CONJOINT</b>
--

Je soussigné, Docteur .....

Déclare avoir expliqué la nature et les objectifs de sa participation à l'étude intitulée :  
« Evaluation sur la fertilité du traitement des fibromes utérins par embolisation utérine »  
à Monsieur.....

qui a donné librement par écrit son consentement libre et éclairé le :

Date :

Signature :

**QUESTIONNAIRE****DE FIBROMES UTERINS PRE EMBOLISATION**

Ce questionnaire fait partie de votre dossier médical. Les données qui y sont mentionnées sont confidentielles.

*Répondez en cochant les cases prévues à cet effet.*

*Certaines réponses nécessitent un chiffre ou une date, notez le dans les cases prévues. Ces réponses peuvent être approximatives ce n'est pas grave.*

*Si vous avez un doute pour répondre à la question écrivez une réponse en clair à côté de la question. Merci de répondre à chacune des questions, même si votre réponse est non car toutes les questions sont importantes.*

**Numéro d'inclusion**

**DATE à laquelle vous remplissez ce questionnaire :**     .../.../.....

**Nom d'épouse**         initiale:

.....

**Nom de jeune fille**   initiale:

.....

**Prénom**                 : initiale

.....

**Date de naissance**   :

.....

**Adresse :** .....

.....

**Téléphone :**         domicile .....travail .....         portable

.....

*Nom et adresse du ou des **médecins** à qui vous désirez que l'on envoie un compte-rendu de votre consultation ou de votre intervention (embolisation ou chirurgie) :*

1°/

Docteur.....

.....

2°/

Docteur.....

.....

.....

**Situation de famille actuelle ?**

- Mariée  1  
 Vit en couple  2  
 Célibataire  3  
 Divorcée  4  
 Veuve  5

**Origine géographique de votre famille ?**

- |                 |                            |                 |                             |                 |                             |
|-----------------|----------------------------|-----------------|-----------------------------|-----------------|-----------------------------|
| France métropol | <input type="checkbox"/> 1 | Suisse          | <input type="checkbox"/> 6  | Afrique noire   | <input type="checkbox"/> 11 |
| Antilles        | <input type="checkbox"/> 2 | Europe de l'Est | <input type="checkbox"/> 7  | USA             | <input type="checkbox"/> 12 |
| Réunion         | <input type="checkbox"/> 3 | Russie          | <input type="checkbox"/> 8  | Amérique du sud | <input type="checkbox"/> 13 |
| TOM             | <input type="checkbox"/> 4 | Asie            | <input type="checkbox"/> 9  | Autre           | <input type="checkbox"/> 14 |
| CEE             | <input type="checkbox"/> 5 | Maghreb         | <input type="checkbox"/> 10 |                 |                             |

Préciser.....

**Taille ?** .....centimètres**Poids actuel ?** .....kilogrammes**Fumez-vous actuellement ?****OUI**  1      **NON**  0**SI OUI, COMBIEN** de cigarettes fumez-vous par **JOUR** ?.....cigarettes

**VOS ANTECEDENTS CHIRURGICAUX**  
**(opérations passées sur l'abdomen ou**  
**l'appareil génital)**

Avez- vous déjà été opérée de l'**appendicite** ? **OUI**  <sub>1</sub> **NON**  <sub>0</sub>

Avez-vous déjà subi une ou plusieurs **interventions chirurgicales** pour un problème d'**endométriose** ? **OUI**  <sub>1</sub> **NON**  <sub>0</sub>

Si OUI, à quelle(s) date(s) ? .....

Si OUI, pourriez-vous préciser si les interventions ont été réalisées par :

**Cœlioscopie** (caméra introduite par le nombril)  <sub>1</sub>

**Ouverture du ventre**  <sub>2</sub>

Avez-vous subi une ou plusieurs interventions chirurgicales dans le **but d'améliorer votre fécondité** ? **OUI**  <sub>1</sub> **NON**  <sub>0</sub>

Si OUI, à quelle(s) date(s) ? .....

.....

Si OUI, pourriez-vous préciser si les interventions ont été réalisées par :

**Cœlioscopie** (caméra introduite par le nombril)  <sub>1</sub>

**Ouverture du ventre**  <sub>2</sub>

Précisez le type d'intervention(s) réalisée(s) :

.....  
 .....  
 .....

Avez-vous déjà subi une ou plusieurs interventions pour **ablation d'un fibrome de l'utérus** ?

**OUI**  <sub>1</sub> **NON**  <sub>0</sub>

Si OUI, à quelle(s) date(s) ? .....

.....

Si OUI, pourriez-vous préciser si les interventions ont été réalisées par :

**Cœlioscopie** (caméra introduite par le nombril)  <sub>1</sub>

**Ouverture du ventre**  <sub>2</sub>

**Hystéroscopie** (caméra introduite par les voies naturelles)  <sub>3</sub>

Avez-vous subi une ou plusieurs interventions pour des **kystes de l'ovaire** ?

**OUI**  1      **NON**  0

Si OUI, à quelle(s) date(s) ? .....

.....

Si OUI, pourriez-vous préciser si les interventions ont été réalisées par :

**Cœlioscopie** (caméra introduite par le nombril)

1

**Ouverture du ventre**

2

Si OUI, pourriez-vous préciser le côté atteint ?

Ovaire **droit**

1

Ovaire **gauche**

2

Si OUI, pourriez-vous préciser quel est le type d'intervention pratiquée ?

**Kystectomie** (ablation du kyste seulement)

1

**Ablation de l'ovaire**

2

**Ponction simple**

3

Avez-vous subi **d'autres interventions chirurgicales sur l'abdomen ou l'appareil génital** ?

**OUI**  1      **NON**  0

Si OUI, à quelle(s) date(s) ? .....

.....

Précisez **lesquelles** : .....

.....

Avez-vous déjà été traitée pour des **lésions de condylôme au niveau de la sphère génitale** ?  
(infection chronique d'origine virale donnant des petites excroissances atteignant le col de l'utérus, le vagin, les petites ou les grandes lèvres)

**OUI**  1      **NON**  0

Si OUI, où ces lésions se situaient-elles ?

Col de l'utérus

1

Vagin

2

Vulve (petites lèvres et/ou grandes lèvres)

3

Avez-vous déjà été traitée pour des lésions de **dysplasie du col de l'utérus** ? (lésions découvertes lors des frottis et pouvant évoluer pour donner des cancers du col de l'utérus)

**OUI**  1      **NON**  0

Avez-vous déjà contracté une **maladie sexuellement transmissible** ?

**OUI**  1      **NON**  0

0

Si OUI, s'agissait-il de :

Infection à Chlamydiae  1

Infection à Gonocoque  2

Syphilis  3

Si Autre, précisez.....

Avez-vous déjà contracté une **salpingite** ? (infection aiguë atteignant les trompes) ?

**OUI**  1      **NON**  0

Si OUI, à quelle date approximative ? .....

Si OUI, quel traitement a été effectué ?

Traitement par antibiotiques seul  1

Traitement par cœlioscopie et antibiotiques  2

Ne sait pas  3

**VOS ANTECEDENTS OBSTETRICAUX**  
(enfants et grossesses)

**Combien de fois** en tout avez-vous été **ENCEINTE** ?

(Comptabilisez toutes les grossesses quel que soit leur devenir y compris grossesse extra-utérine, fausse-couche et I.V.G.)

..... grossesse(s)

**Combien** avez-vous eu **d'ENFANTS** en tout ? (y compris les enfants mort-nés et toutes les naissances survenues après 5 mois)

.....enfant(s)

Combien de fois avez-vous subi une **CESARIENNE** pour accoucher ?

.....

Combien avez-vous eu de **FAUSSE-COUCHE** ?

(y compris les fausses couches tardives)

.....fausse(s) couche(s)

Pour combien de ces fausses couches a-t-il fallu pratiquer un **curetage** ou une **aspiration** ?

.....curetage(s) ou aspiration(s)

Combien avez-vous eu **d'I.V.G.** ?

..... I.V.G.

Combien avez-vous eu de **grossesse extra-utérine** ? (grossesse se développant de façon anormale en dehors de l'utérus, par exemple dans la trompe)

.....grossesse(s) extra-utérine(s)

Précisez pour chacune de ces **grossesses extra-utérines** la **date approximative de survenue** :

.....

.....

Si vous avez eu une ou plusieurs **grossesses extra-utérines**, précisez pour chacune d'entre elles le **côté atteint** ?

*Trompe droite* ..... fois

*Trompe gauche* ..... fois

Si vous avez eu une ou plusieurs **grossesses extra-utérines**, pourriez-vous préciser pour chacune d'entre elles le **type de traitement** qui a été pratiqué ?

Chirurgical avec **ablation complète de la trompe** ..... *fois*

Chirurgical avec **ablation de la grossesse seulement** (conservation de la trompe)  
..... *fois*

Traitement médical par **injection de méthotrexate**

<b>VOTRE FERTILITE</b>
------------------------

Utilisez-vous actuellement une **méthode contraceptive** ?      **OUI**  1      **NON**  0

Si OUI, est-ce

- |   |                            |
|---|----------------------------|
| Une <b>pilule</b>   | <input type="checkbox"/> 1 |
| Le <b>stérilet</b>  | <input type="checkbox"/> 2 |
| Le <b>préservatif masculin</b>                                    | <input type="checkbox"/> 3 |
| La <b>contraception féminine locale</b> (diaphragme, spermicides) | <input type="checkbox"/> 4 |
| Autre   | <input type="checkbox"/> 5 |

Si vous **UTILISEZ ACTUELLEMENT** une **pilule contraceptive**, précisez le **nom du produit**:

.....

Si vous **N'UTILISEZ PAS** de méthode contraceptive, de **quand date la dernière fois** où vous en avez utilisé une ? .....

De **quand date la fin** de votre dernière grossesse ? (quelle que soit l'issue de cette grossesse)

.....

Comment cette grossesse s'est-elle terminée ?

- |   |                            |
|---|----------------------------|
| Naissance d'un <b>enfant vivant</b>   | <input type="checkbox"/> 1 |
| Naissance d'un <b>enfant mort</b>   | <input type="checkbox"/> 2 |
| <b>Fausse couche</b> ou grossesse arrêtée spontanément au <u>premier trimestre</u>  | <input type="checkbox"/> 3 |
| <b>Fausse couche</b> ou grossesse arrêtée spontanément au <u>deuxième trimestre</u> | <input type="checkbox"/> 4 |
| <b>I.V.G.</b>   | <input type="checkbox"/> 5 |
| <b>Interruption de la grossesse pour <u>raison médicale</u></b> (ITG)               | <input type="checkbox"/> 6 |
| <b>Grossesse extra-utérine</b> (grossesse se développant en dehors de l'utérus)     | <input type="checkbox"/> 7 |

Avez- vous actuellement le **désir de devenir enceinte** ?      **OUI**  1      **NON**  0

Si **OUI**, depuis quelle **date essayez-vous réellement** ? : .....

Si vous **n'avez pas encore essayé** d'être enceinte cochez ici

Depuis que vous essayez d'être enceinte,

Avez-vous déjà subi des **STIMULATIONS DE L'OVULATION** ?  
 (Médicaments destinés à provoquer une ovulation)      .....**stimulations**

Avez-vous déjà subi une ou plusieurs **INSEMINATIONS** ? (Mise en place directement du sperme de votre conjoint dans l'utérus) .....**inséminations**

Avez-vous déjà subi une ou plusieurs **FECONDATIONS IN VITRO (FIV)** ?  
.....**FIV**

## Votre CYCLE MENSTRUEL et vos REGLES

A quel âge avez-vous eu vos **premières règles** ? ..... ans

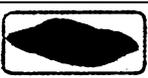
Quelle est la date du **premier jour** de vos **DERNIERES** règles ? .....

Pour chaque journée de **VOS DERNIERES REGLES** :

- comptabilisez le nombre de **TAMPONS<sup>A</sup>** ou de **GARNITURES<sup>B</sup>** utilisés **chaque journée** (J1, J2, J3 etc...) ainsi que leur **DEGRE DE SOUILLURE** et reportez les en vous servant du **TABLEAU CI-DESSOUS**;
- comptabilisez le nombre de **PETITS CAILLOTS<sup>C</sup>** (1 - 2 cm) et de **GROS CAILLOTS<sup>D</sup>** (5 - 10 cm) émis
- Indiquez le nombre d'épisode d'**HEMORRAGIE<sup>E</sup>** tachant le linge ou la literie et obligeant à un **change complet**

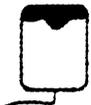
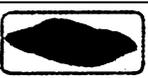
### Exemple



Tampons <sup>A</sup>	J1	J2	J3	...
	2			
	1	2		
		5		
Garnitures <sup>B</sup>	J1	J2	J3	...
			1	
			3	
		2	5	
Petits caillots <sup>C</sup>		3		
Gros caillots <sup>D</sup>			1	
Hémorragies <sup>E</sup>			1	

### Votre cas



Tampons <sup>A</sup>	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7
							
							
							
Garnitures <sup>B</sup>	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7
							
							
							
Petits caillots <sup>C</sup>							
Gros caillots <sup>D</sup>							
Hémorragies <sup>E</sup>							

*Pour répondre aux questions qui suivent prenez exemple sur les trois ou quatre derniers cycles écoulés*

Quel est actuellement la **durée de vos règles** ? ..... jours

Quelle est la **durée habituelle** de vos **CYCLES MENSTRUELS** (intervalle de temps écoulé entre chaque début de règles) ? ..... jours

Si les cycles menstruels ne sont PAS REGULIERS

Quelle est la **durée MINIMUM** de vos cycles menstruels ? ..... jours

Et leur **durée MAXIMUM** ? ..... jours

Actuellement, vous qualifieriez vos règles comme :

- Peu abondantes  1  
 D'abondance normale  2  
 D'abondance excessive  3  
 D'abondance très excessive  4

Actuellement, diriez-vous en général de vos règles, qu'elles vous **gênent** :

- Comme toujours  1  
 Un peu plus qu'avant  2  
 Nettement plus qu'avant  3  
 Insupportable  4

Vos règles se sont-elles **modifiées** ?

**OUI**  1    **NON**  0

Si OUI, De quelle façon ?

- Augmentation** de la quantité de **sang** perdu **OUI**  1    **NON**  0  
**Diminution** de la quantité de **sang** perdu **OUI**  1    **NON**  0  
 Vos règles **durent plus longtemps** qu'avant **OUI**  1    **NON**  0  
 Vos règles **durent moins longtemps** qu'avant **OUI**  1    **NON**  0  
 Vos règles reviennent **plus souvent** qu'avant **OUI**  1    **NON**  0  
 Vos règles **durent presque tout le cycle** **OUI**  1    **NON**  0  
 Vos règles reviennent **moins souvent** qu'avant **OUI**  1    **NON**  0  
 Vos règles surviennent **de façon irrégulière et très espacé** **OUI**  1    **NON**  0

Pourriez-vous préciser approximativement **depuis quand** vos règles se sont modifiées ?  
.....

Suivez-vous actuellement un **traitement médicamenteux HORMONAL en rapport avec vos problèmes gynécologiques** OUI  1 NON  0

Si OUI, pourriez-vous préciser le **nom** du (des) médicament(s), la **chronologie de la prise par rapport au cycle menstruel**, ainsi que la date du début de ce traitement ?

NOM du Médicament	Chronologie	DATE de début
<i>Exemple : SURGESTONE 500</i>	<i>15 éme au 25 éme J du cycle</i>	<i>10 12 1998</i>

Avez-vous eu récemment des **saignements en DEHORS DES REGLES** ? OUI  1 NON  0

Si OUI, comment qualifieriez-vous l'**abondance de ces saignements** ?

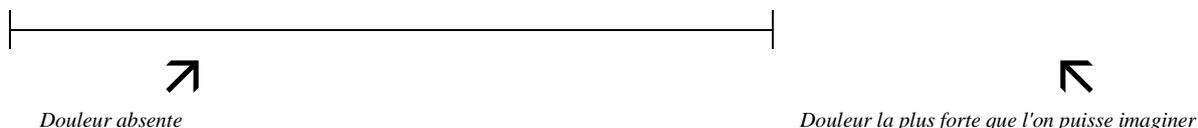
- Petites traces de sang  1
- Moins que des règles  2
- Comme des règles  3
- Plus que des règles  4
- Véritable hémorragie  5

**Combien de temps au total a duré** le dernier épisode de saignement survenu en dehors des règles ? .....jours

Actuellement, vos **REGLES** sont-elles **DOULOUREUSES** ?

- Jamais ou exceptionnellement  0
- Parfois  1
- Souvent  2
- Toujours  3

En vous basant sur vos trois ou quatre derniers cycles, reportez par une croix sur l'échelle ci-après l'intensité moyenne de vos douleurs de règles



Si vos règles sont actuellement douloureuses, pouvez-vous préciser si :

- Les règles ont **toujours été douloureuses de la même façon**  1  
 Les règles ont d'abord été indolores et **le sont devenues secondairement**  2  
 Les douleurs de règles ont toujours été douloureuses mais se sont **aggravées** depuis un certain temps ?  3

Si les douleurs de règles se sont aggravées ou sont apparues secondairement précisez depuis QUAND ? .....

Vos douleurs de règles vous ont-elles récemment obligé à :

	NON, pas du tout	OUI, un peu	OUI, beaucoup
<b>Interrompre votre ACTIVITE PROFESSIONNELLE au moment des règles</b>	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
<b>Limiter vos déplacements</b>	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
<b>Rester allongée ?</b>	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
<b>Prendre des médicaments pour lutter contre la douleur ?</b>	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
<b>Consulter un médecin en urgence ?</b>	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
<b>Avoir la sensation de PERDRE CONNAISSANCE à cause des douleurs de règles</b>	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2

En prenant l'exemple de votre dernier cycle,

Estimez le nombre de jours pendant lesquels vous avez souffert de vos DOULEURS DE REGLES:.....jours

Estimez le nombre de jours pendant lesquels vous avez été obligée d'interrompre votre ACTIVITE HABITUELLE (professionnelle ou autre) à cause de vos DOULEURS DE REGLES..... jours

Estimez le nombre de jours où vous avez été obligée de rester allongée à cause de vos DOULEURS DE REGLES..... jours

Lorsque vous souffrez de vos **DOULEURS DE REGLES**, quels **MEDICAMENTS** utilisez-vous pour vous **soulager** ? (Citez le nom des médicaments et la quantité utilisée en une journée)

Nom du médicament	Quantité par jour
<i>Exemple</i> :DOLIPRANE	6

**AU MOMENT DE VOS REGLES**, souffrez-vous plus que d'habitude de :

	<b>NON, pas du tout</b>	<b>OUI, un peu</b>	<b>OUI, beaucoup</b>
<b>Douleurs en URINANT</b> ou immédiatement après la mictions	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
<b>Brûlures</b> en urinant	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
<b>Envies très pressantes</b> d'aller uriner	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
Nécessité d'aller <b>très souvent</b> uriner	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
<b>Difficultés pour uriner</b> (obliger de pousser)	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
<b>Sang dans les urines</b>	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
<b>Constipation</b>	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
<b>Diarrhée</b>	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
<b>Gonflement</b> du ventre	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
<b>Envie d'aller à la selle trop souvent</b>	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
<b>Douleur juste avant d'aller à la selle</b>	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
<b>Impression d'avoir quelque chose dans l'anus ou dans le rectum</b>	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
<b>Douleurs lors de la DEFECATION</b> ou immédiatement après	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
<b>Pertes de sang par l'anus</b>	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2

Cette Partie concerne les DOULEURS PELVIENNES (douleurs localisées au bas ventre sous le niveau de la ceinture) autres que celles liées au règles

Souffrez-vous régulièrement de **douleurs localisées AU BAS DU VENTRE** survenant **EN DEHORS ou INDEPENDAMMENT DES REGLES** ?

OUI  1      NON  0

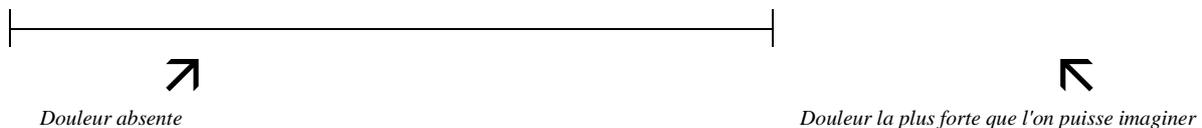
Si OUI, pouvez-vous préciser à **quel moment de votre cycle menstruel** ces douleurs surviennent-elles ? *(plusieurs réponses sont possibles)*

- Les quelques jours **précédant les règles**  1  
 Les quelques jours **suivant les règles**  2  
 Au **milieu du cycle** (12<sup>ème</sup>, 17<sup>ème</sup> jour)  3  
 Survenue irrégulière **sans aucun rapport avec le cycle**  4  
 Les douleurs sont présentes **tout au long du cycle**  5

Si OUI, pouvez-vous préciser la **date où ces douleurs sont apparues pour la première fois** ?

.....

Si OUI, reportez par une croix sur l'échelle ci-après l'**intensité moyenne** de ces douleurs.



En vous basant sur le dernier mois, estimez le **nombre de jours** pendant lesquels **vous avez souffert de ces DOULEURS** (sans compter les douleurs de règles): .....jours

estimez le **nombre de jours** pendant lesquels vous avez été obligée **d'interrompre votre ACTIVITE HABITUELLE (professionnelle ou autre)** à cause de ces **DOULEURS** (sans compter les douleurs de règles) .....Jours

estimez le **nombre de jours** où vous avez été obligée de **rester allongée** à cause de ces **DOULEURS** (sans compter les douleurs de règles) .....jours

Lorsque vous souffrez de ces **DOULEURS** (sans compter les douleurs de règles), quels **médicaments** utilisez-vous **pour vous soulager** ? (citez le nom des médicaments et la quantité utilisée en une journée)

Nom du médicament	Quantité par jour
Exemple :DOLIPRANE	6


## Vos RAPPORTS SEXUELS

*Si vous n'avez PAS DE RELATIONS SEXUELLES actuellement cochez ici*  0

Avez-vous actuellement un **partenaire sexuel stable** ?                      **OUI**  1      **NON**  0

Avez-vous des **douleurs au cours des rapports sexuels** ? (ou immédiatement après ceux-ci)

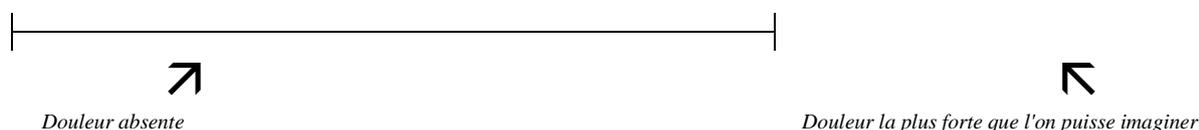
Jamais ou exceptionnellement  0

Parfois  1

Souvent  2

Toujours  3

Reportez par une croix sur l'échelle ci-après l'**intensité moyenne des douleurs ressenties lors des rapports sexuels**



Si vous avez des douleurs lors des rapports sexuels, à quelle **DATE** ces douleurs sont-elles **apparues** ? .....

Si vous avez des douleurs lors des rapports sexuels, s'agit-il de douleurs ressenties :

Lors de la **pénétration initiale** seulement  1

Pendant **tous le rapport**  2

**Après** le rapport seulement  3

**Pendant et après** le rapport  4

Si vous avez des douleurs lors des rapports sexuels, de quelle manière **ces douleurs retentissent-elles sur les rapports** ?

Les douleurs **ne gênent pas** les rapports  0

Les douleurs **gênent** les rapports mais **n'obligent pas à les interrompre**  1

Les douleurs obligent parfois à **interrompre le rapport**  2

Les rapports sont **impossibles** à cause de la douleur  3

**Cette partie concerne le RETENTISSEMENT DE VOS FIBROMES  
sur votre QUALITE DE VIE**

Pour chaque symptôme, nous vous demandons de penser à votre fibrome ou à votre cycle menstruel. Veuillez dire, pour chacune des questions, à quel point vous avez été perturbée par chaque symptôme au cours des 3 derniers mois.

Il n'y a pas de bonnes ou de mauvaises réponses. Veuillez- vous assurer de répondre à toutes les questions en cochant (\*) la case qui correspond le mieux à votre réponse. Si vous n'êtes pas concernée par une question, répondez en cochant la case « pas du tout ».

Au cours des 3 derniers mois, à quel point les symptômes suivants vous ont-ils perturbée :	Pas du tout	Un peu	Moyen- nement	Beau- coup	Enor- mément
1. Pertes de sang importantes pendant vos règles	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
2. Présence de caillots de sang dans vos règles	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
3. Variation de la durée de vos règles	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
4. Variation de la durée de votre cycle mensuel	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
5. Sensation de gonflement ou de lourdeur au niveau du bas ventre	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
6. Besoin fréquent d'uriner pendant la journée	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
7. Besoin fréquent d'uriner pendant la nuit	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
8. Sensation de fatigue	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>

Les questions suivantes portent sur ce que vous avez ressenti ou vécu à cause des conséquences de vos fibromes sur votre vie. Nous vous demandons de répondre à chaque question en pensant à ce que vous avez vécu ou ressenti à cause de vos fibromes au cours des 3 derniers mois.

Il n'y a pas de bonnes ou de mauvaises réponses. Veuillez-vous assurer de répondre à toutes les questions en cochant (\*) la case qui correspond le mieux à votre réponse. Si vous n'êtes pas concernée par une question, répondez en cochant la case « jamais ».

Au cours des 3 derniers mois, avec quelle fréquence les symptômes liés à votre fibrome ont-ils eu les conséquences suivantes ?	Jamais	Rarement	Parfois	Très souvent	Tout le temps	
9. Avez-vous été inquiète de ne pas connaître à l'avance le début ou la durée de vos règles ?	1	2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Avez-vous été inquiète à l'idée de sortir de chez vous, de vous déplacer ?	1	2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Avez-vous été perturbée dans vos activités physiques (par ex. : faire une promenade, de l'exercice, etc.) ?	1	2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Vous êtes-vous sentie fatiguée ou épuisée ?	1	2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Avez-vous été obligée de diminuer le temps passé à faire de l'exercice ou d'autres activités physiques ?	1	2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Avez-vous eu l'impression de ne pas pouvoir mener votre vie comme vous le vouliez ?	1	2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Avez-vous eu peur de tacher vos sous-vêtements ?	1	2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Avez-vous eu l'impression d'être moins efficace ?	1	2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Avez-vous eu envie de dormir pendant la journée ?	1	2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. Avez-vous été gênée d'avoir pris du poids ?	1	2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. Avez-vous eu l'impression que vous aviez du mal à effectuer vos activités habituelles ?	1	2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. Vos activités avec les autres ont-elles été perturbées (par ex. : aller au cinéma, au restaurant, à des soirées) ?	1	2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

21. Avez-vous été gênée d'avoir pris du ventre ?

1

2

3

4

5

22. Avez-vous eu peur de tacher vos draps ?

1

2

3

4

5

Au cours des 3 derniers mois, avec quelle fréquence les symptômes liés à votre fibrome ont-ils eu les conséquences suivantes ?	Jamais	Rarement	Parfois	Très souvent	Tout le temps	
23. Avez-vous été triste, découragée ou désespérée ?	1	2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24. Avez-vous été démoralisée ou avez-vous eu le cafard ?	1	2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25. Vous êtes-vous sentie lessivée ?	1	2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26. Avez-vous été inquiète pour votre santé ?	1	2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27. Avez-vous dû organiser vos activités différemment ?	1	2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28. Avez-vous été embêtée de devoir toujours prendre avec vous une réserve de serviettes hygiéniques, tampons et vêtements de rechange pour éviter des accidents ?	1	2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29. Vous êtes-vous sentie embarrassée vis-à-vis des autres ?	1	2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
30. Vous êtes-vous posé des questions à propos de votre avenir ou de vos activités à venir ?	1	2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
31. Avez-vous été irritable ?	1	2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
32. Avez-vous eu peur de tacher vos vêtements (votre pantalon ou votre jupe par exemple) ?	1	2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
33. Avez-vous dû changer de taille de vêtements pendant vos règles ?	1	2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
34. Avez-vous eu l'impression de ne plus pouvoir maîtriser votre santé ?	1	2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
35. Vous êtes-vous sentie faible, comme vidée ?	1	2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
36. Votre désir sexuel a-t-il diminué ?	1	2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
37. Avez-vous évité les activités sexuelles ?	1	2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## SUIVI 1 SEMAINE APRES EMBOLISATION

**Responsable de l'appel :**

NOM initiale..... Prénom                      initiale .....

Date du jour :                      Date d'embolisation :                      Delai depuis  
l'embolisation

**1 – Sur une échelle de 1 à 10, où situeriez-vous l'intensité des douleurs que vous avez présentées après l'embolisation ?**

<b>Pas de douleur</b>	<b>légère</b>	<b>modérée</b>	<b>sévère</b>	<b>très sévère</b>
<b>1</b>				<b>10</b>

**2 – Depuis votre sortie, avez-vous présenté des douleurs ?**

**Persistentes après l'embolisation**  
Ayant débuté                      jours après l'embolisation  
**Durée**

**Intensité sur l'échelle de 1 à 10**

**Médicaments pris pour traiter les douleurs :**

**3 – Nausées ? Constipation ?**

**4 – Fièvre ?**

**5 –Saignements ?**

**6 –Pertes vaginales ?**

**aspect :**

**7 – Point de ponction ?**

**8 – Autres problèmes ?**

**Commentaires et conclusion:**

pas de problème     problème résolu     problème à suivre     avis spécialisé   

hospitalisation

**QUESTIONNAIRE DE SUIVI APRES EMBOLISATION****Dr JP Pelage****E-mail: jean-pierre.pelage@apr.aphp.fr**

NOM initiale..... Prénom      initiale

.....

Date du jour :      Date d'embolisation :      Delai depuis l'embolisation :

Numéro d'inclusion

1 - Durée de votre cycle : .....jours      Durée de vos règles :  
.....jours

Vos règles sont-elles régulières ?

2 – Parmi les symptômes que vous présentiez avant l'embolisation, lesquels se sont améliorés ? :

**Saignements**

- |   |   |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> mes règles étaient normales avant l'embolisation | <input type="checkbox"/> je n'ai plus de règles |
| <input type="checkbox"/> règles normales                                  | <input type="checkbox"/> nette amélioration     |
| <input type="checkbox"/> pas de changement                                | <input type="checkbox"/> aggravation            |
|   | <input type="checkbox"/> discrète amélioration  |

**Douleurs du bas ventre**

- |  |   |   |
|--|---|---|
| <input type="checkbox"/> je n'en avais pas avant | <input type="checkbox"/> disparition complète | <input type="checkbox"/> nette amélioration |
| <input type="checkbox"/> discrète amélioration   | <input type="checkbox"/> pas de changement    | <input type="checkbox"/> aggravation        |

**Pesanteur ou ballonnement**

- |  |   |   |
|--|---|---|
| <input type="checkbox"/> je n'en avais pas avant | <input type="checkbox"/> disparition complète | <input type="checkbox"/> nette amélioration |
| <input type="checkbox"/> discrète amélioration   | <input type="checkbox"/> pas de changement    | <input type="checkbox"/> aggravation        |

**Problèmes urinaires**

- |  |   |   |
|--|---|---|
| <input type="checkbox"/> je n'en avais pas avant | <input type="checkbox"/> disparition complète | <input type="checkbox"/> nette amélioration |
| <input type="checkbox"/> discrète amélioration   | <input type="checkbox"/> pas de changement    | <input type="checkbox"/> aggravation        |

3 – Avez-vous d'autres symptômes depuis votre embolisation ?

- 
- OUI
- 
- NON

Si OUI lesquels ?

- saignements anormaux pendant les règles    règles irrégulières  
 saignements anormaux en dehors des règles    saignements anormaux pendant les rapports  
 bouffées de chaleur    sueurs nocturnes    prise de poids  
 sécheresse vaginale    douleurs pendant les rapports    pertes vaginales

**4 – Prenez-vous de nouveaux médicaments depuis votre embolisation ?**    OUI

NON

si oui lesquels et pour quel motif ?

**5 – Avez-vous un moyen de contraception ?**    OUI

NON

si oui lequel ?

**6 – Depuis l'embolisation, avez-vous essayé d'être enceinte ?**

OUI    NON    Je n'exclue pas cette possibilité dans les mois qui viennent

Je suis actuellement enceinte    j'ai accouché récemment

**7 – Avez-vous passé une échographie ou une IRM depuis l'embolisation ou la dernière consultation ?**

OUI    NON    DATE

**8 – Avez-vous actuellement d'autres problèmes médicaux ?**    OUI

NON

Si OUI, lesquels ? .....

**9 – Etes-vous satisfaite des résultats de votre embolisation ?**

très satisfaite    satisfaite    moyennement satisfaite  
 je ne sais pas encore    je suis mécontente

**10 – Recommanderiez-vous l'embolisation utérine à des femmes de votre entourage ?**

OUI    NON   pour quelle raison ?

**11 – Commentaires libres**

-----

-----

-----

Nom de la patiente : **initiales** \_\_\_\_\_ **n°inclusion**

Date : \_\_\_\_\_

**QUESTIONNAIRE QUALITE DE VIE SUR LES SYMPTOMES DES FIBROMES UTERINS  
3 MOIS POST EMBOLISATION**

Nous vous présentons ci-dessous une liste de symptômes présents chez les femmes qui ont des fibromes utérins. Pour chaque symptôme, nous vous demandons de penser à votre fibrome ou à votre cycle menstruel. Veuillez dire, pour chacune des questions, à quel point vous avez été perturbée par chaque symptôme au cours des 3 derniers mois.

Il n'y a pas de bonnes ou de mauvaises réponses. Veuillez-vous assurer de répondre à toutes les questions en cochant (\*) la case qui correspond le mieux à votre réponse. Si vous n'êtes pas concernée par une question, répondez en cochant la case « pas du tout ».

Au cours des 3 derniers mois, à quel point les symptômes suivants vous ont-ils perturbée :	Pas du tout	Un peu	Moyen- nement	Beau- coup	Enor- mément
1. Pertes de sang importantes pendant vos règles	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
2. Présence de caillots de sang dans vos règles	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
3. Variation de la durée de vos règles	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
4. Variation de la durée de votre cycle mensuel	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
5. Sensation de gonflement ou de lourdeur au niveau du bas ventre	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
6. Besoin fréquent d'uriner pendant la journée	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
7. Besoin fréquent d'uriner pendant la nuit	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
8. Sensation de fatigue	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>

**Les questions suivantes portent sur ce que vous avez ressenti ou vécu à cause des conséquences de vos fibromes sur votre vie. Nous vous demandons de répondre à chaque question en pensant à ce que vous avez vécu ou ressenti à cause de vos fibromes au cours des 3 derniers mois.**

**Il n'y a pas de bonnes ou de mauvaises réponses. Veuillez-vous assurer de répondre à toutes les questions en cochant (\*) la case qui correspond le mieux à votre réponse. Si vous n'êtes pas concernée par une question, répondez en cochant la case « jamais ».**

Au cours des 3 derniers mois, avec quelle fréquence les symptômes liés à votre fibrome ont-ils eu les conséquences suivantes ?	Jamais	Rarement	Parfois	Très souvent	Tout le temps	
9. Avez-vous été inquiète de ne pas connaître à l'avance le début ou la durée de vos règles ?	1	2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/>
10. Avez-vous été inquiète à l'idée de sortir de chez vous, de vous déplacer ?	1	2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/>
11. Avez-vous été perturbée dans vos activités physiques (par ex. : faire une promenade, de l'exercice, etc.) ?	1	2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/>
12. Vous êtes-vous sentie fatiguée ou épuisée ?	1	2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/>
13. Avez-vous été obligée de diminuer le temps passé à faire de l'exercice ou d'autres activités physiques ?	1	2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/>
14. Avez-vous eu l'impression de ne pas pouvoir mener votre vie comme vous le vouliez ?	1	2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/>
15. Avez-vous eu peur de tacher vos sous-vêtements ?	1	2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/>
16. Avez-vous eu l'impression d'être moins efficace ?	1	2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/>
17. Avez-vous eu envie de dormir pendant la journée ?	1	2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/>
18. Avez-vous été gênée d'avoir pris du poids ?	1	2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/>
19. Avez-vous eu l'impression que vous aviez du mal à effectuer vos activités habituelles ?	1	2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/>
20. Vos activités avec les autres ont-elles été perturbées (par ex. : aller au cinéma, au restaurant, à des soirées) ?	1	2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/>
21. Avez-vous été gênée d'avoir pris du ventre ?	1	2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/>
22. Avez-vous eu peur de tacher vos draps ?	1	2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/>

Au cours des 3 derniers mois, avec quelle fréquence les symptômes liés à votre fibrome ont-ils eu les conséquences suivantes ?	Jamais	Rarement	Parfois	Très souvent	Tout le temps	
23. Avez-vous été triste, découragée ou désespérée ?	1	2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/>
24. Avez-vous été démoralisée ou avez-vous eu le cafard ?	1	2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/>
25. Vous êtes-vous sentie lessivée ?	1	2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/>
26. Avez-vous été inquiète pour votre santé ?	1	2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/>
27. Avez-vous dû organiser vos activités différemment ?	1	2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/>
28. Avez-vous été embêtée de devoir toujours prendre avec vous une réserve de serviettes hygiéniques, tampons et vêtements de rechange pour éviter des accidents ?	1	2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/>
29. Vous êtes-vous sentie embarrassée vis-à-vis des autres ?	1	2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/>
30. Vous êtes-vous posée des questions à propos de votre avenir ou de vos activités à venir ?	1	2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/>
31. Avez-vous été irritable ?	1	2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/>
32. Avez-vous eu peur de tacher vos vêtements (votre pantalon ou votre jupe par exemple) ?	1	2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/>
33. Avez-vous dû changer de taille de vêtements pendant vos règles ?	1	2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/>
34. Avez-vous eu l'impression de ne plus pouvoir maîtriser votre santé ?	1	2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/>
35. Vous êtes-vous sentie faible, comme vidée ?	1	2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/>
36. Votre désir sexuel a-t-il diminué ?	1	2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/>
37. Avez-vous évité les activités sexuelles ?	1	2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/>

**BASELINE: PRE-PROCEDURE**

Patient number

--	--	--

Patient initials

--	--	--

**FIBROID MEASUREMENT AND LOCATION BY MRI**

Date of MRI:

d	d	m	m	y	y	

Overall Uterine Dimensions			
Sagittal	Transverse	AP	Uterine volume
cm	cm	cm	cm <sup>3</sup>

Number of Demonstrable Fibroids: (check only **one**)

- One     
  Two     
  Three     
  Four     
  Five or more

	Fibroid (1)	Fibroid (2)	Fibroid (3)
F i b r o i d  L o c a t i o n	(Enter best answer in box) <input type="checkbox"/> Fundal <input type="checkbox"/> Body-lateral Left <input type="checkbox"/> Body lateral Right <input type="checkbox"/> Body-anterior <input type="checkbox"/> Body-posterior <input type="checkbox"/> Lower Uterine segment/cervix <input type="checkbox"/> Interligamentous	(Enter best answer in box) <input type="checkbox"/> Fundal <input type="checkbox"/> Body-lateral Left <input type="checkbox"/> Body lateral Right <input type="checkbox"/> Body-anterior <input type="checkbox"/> Body-posterior <input type="checkbox"/> Lower Uterine segment/cervix <input type="checkbox"/> Interligamentous	(Enter best answer in box) <input type="checkbox"/> Fundal <input type="checkbox"/> Body-lateral Left <input type="checkbox"/> Body lateral Right <input type="checkbox"/> Body-anterior <input type="checkbox"/> Body-posterior <input type="checkbox"/> Lower Uterine segment/cervix <input type="checkbox"/> Interligamentous
F i b r o i d  M o r p h o l o g y	(Enter best answer in box) <input type="checkbox"/> Subserosal <input type="checkbox"/> Transmural <input type="checkbox"/> Intramural <input type="checkbox"/> Submucosal <input type="checkbox"/> Pedunculated Submucosal	(Enter best answer in box) <input type="checkbox"/> Subserosal <input type="checkbox"/> Transmural <input type="checkbox"/> Intramural <input type="checkbox"/> Submucosal <input type="checkbox"/> Pedunculated Submucosal	(Enter best answer in box) <input type="checkbox"/> Subserosal <input type="checkbox"/> Transmural <input type="checkbox"/> Intramural <input type="checkbox"/> Submucosal <input type="checkbox"/> Pedunculated Submucosal
<b>If Pedunculated subserosal fibroid, the patient should be excluded</b>			
F i b r o i d  M e	Sagittal: _____ cm Transverse: _____ cm AP: _____ cm Volume: _____ cm <sup>3</sup>	Sagittal: _____ cm Transverse: _____ cm AP: _____ cm Volume: _____ cm <sup>3</sup>	Sagittal: _____ cm Transverse: _____ cm AP: _____ cm Volume: _____ cm <sup>3</sup>

a s s u r e m e n t s			
F i b r o i d  P e r f u s i o n	<p style="text-align: center;"><i>(Enter best answer in box)</i></p> <input type="checkbox"/> 0% <input type="checkbox"/> 1-25% <input type="checkbox"/> 26-50% <input type="checkbox"/> 51-75% <input type="checkbox"/> 76-99% <input type="checkbox"/> 100%	<p style="text-align: center;"><i>(Enter best answer in box)</i></p> <input type="checkbox"/> 0% <input type="checkbox"/> 1-25% <input type="checkbox"/> 26-50% <input type="checkbox"/> 51-75% <input type="checkbox"/> 76-99% <input type="checkbox"/> 100%	<p style="text-align: center;"><i>(Enter best answer in box)</i></p> <input type="checkbox"/> 0% <input type="checkbox"/> 1-25% <input type="checkbox"/> 26-50% <input type="checkbox"/> 51-75% <input type="checkbox"/> 76-99% <input type="checkbox"/> 100%



**FICHE COELIOSCOPIE ET HYSTEROSCOPIE CONTROLE 3 MOIS**

N° inclusion

Date

Opérateur

**HYSTEROSCOPIE****1EXPLORATION**

➤ Visualisation de la cavité utérine	oui	non
➤ Présence de fibromes	oui	non
➤ Synéchie utérine (fine/épaisse)	oui	non
➤ Visualisation des ostiums	oui	non
➤ Trophicité de l'endomètre (normale)	oui	non

**1GESTES EFFECTUES**

➤ Levée de synéchie	oui	non
➤ Myomectomie	oui	non
➤ Biopsie endométriale	oui	non
➤ Incidents	oui	non

**COELIOSCOPIE****1EXPLORATION**

➤ Aspect des annexes (normal)	oui	non
➤ Adhérences péritonéales (fines, épaisses)	oui	non
➤ Adhérences utéroovariennes (fines, épaisses)	oui	non

- Présence de myomes utérins (nombre, taille, localisation) oui non

## 2GESTES EFFECTUES

- Epreuve au bleu tubaire : appréciation du passage bilatéral tubaire à faible pression (normal) oui non
- Adhésiolyse oui non
- Myomectomie oui non
- Complications per opératoires oui non
- Complications postopératoires oui non

Durée d'hospitalisation

## IX. BIBLIOGRAPHIE

- 1 Brown BJ, Heaston DK, Poulson AM, Gabert HA, Mineau DE, Miller FJ, Jr. Uncontrollable postpartum bleeding: a new approach to hemostasis through angiographic arterial embolization. *Obstet Gynecol* 1979;54(3):361-5.
- 2 Ravina JH, Merland JJ, Herbreteau D, Houdart E, Bouret JM, Madelenat P. Embolisation pre-operative des fibromes uterins. Resultats preliminaires (10 cas). *Presse Med* 1994;23(33):1540.
- 3 Hutchins FL, Jr., Worthington-Kirsch R, Berkowitz RP. Selective uterine artery embolization as primary treatment for symptomatic leiomyomata uteri. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1999;6(3):279-84.
- 4 Pelage JP, Le Dref O, Soyer P, Kardache M, Dahan H, Abitbol M, et al. Fibroid-related menorrhagia: treatment with superselective embolization of the uterine arteries and midterm follow-up. *Radiology* 2000;215(2):428-31.
- 5 Spies JB, Ascher SA, Roth AR, Kim J, Levy EB, Gomez-Jorge J. Uterine artery embolization for leiomyomata. *Obstet Gynecol* 2001;98(1):29-34.
- 6 Walker WJ, Pelage JP. Uterine artery embolisation for symptomatic fibroids: clinical results in 400 women with imaging follow up. *Bjog* 2002;109(11):1262-72.
- 7 Pron G, Bennett J, Common A, Wall J, Asch M, Sniderman K. The Ontario Uterine Fibroid Embolization Trial. Part 2. Uterine fibroid reduction and symptom relief after uterine artery embolization for fibroids. *Fertil Steril* 2003;79(1):120-7.
- 8 Razavi MK, Wolanske KA, Hwang GL, Sze DY, Kee ST, Dake MD. Angiographic classification of ovarian artery-to-uterine artery anastomoses: initial observations in uterine fibroid embolization. *Radiology* 2002;224(3):707-12.
- 9 Goodwin SC, Bradley LD, Lipman JC, Stewart EA, Nosher JL, Sterling KM, et al. Uterine artery embolization versus myomectomy: a multicenter comparative study. *Fertil Steril* 2006;85(1):14-21.
- 10 Verkauf BS. Myomectomy for fertility enhancement and preservation. *Fertility & Sterility* 1992;58(1):1-15.
- 11 Lumbiganon P, Ruggao S, Phandhu-fung S, Laopaiboon M, Vudhikamraksa N, Werawatakul Y. Protective effect of depot-medroxyprogesterone acetate on surgically treated uterine leiomyomas: a multicentre case--control study. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103(9):909-14.
- 12 Sato F, Nishi M, Kudo R, Miyake H. Body fat distribution and uterine leiomyomas. *J Epidemiol* 1998;8(3):176-80.
- 13 Stovall D, Parrish S, Van Voorhis B, Hahn S, Sparks A, Syrop C. Uterine leiomyomata reduce the efficacy of assisted reproduction cycles : results of a matched follow-up study. *Human Reproduction* 1998;13(1):192-197.
- 14 Eldar-Geva T, Meagher S, Healy DL, MacLachlan V, Breheny S, Wood C. Effect of intramural, subserosal, and submucosal uterine fibroids on the outcome of assisted reproductive technology treatment. *Fertility & Sterility* 1998;70(4):687-691.
- 15 Fauconnier A, Dubuisson J-B, Ancel P-Y, Chapron C. Prognostic factors of reproductive outcome after myomectomy in infertile patients. *Human Reproduction* 2000;15(8):1751-1757.
- 16 Hunt E, Wallach EE. uterine factor in infertility: an overview. *Clinical Obstetrics & Gynaecology* 1974;17:44-64.

- 17 Fahri J, Ashkenazy J, Feldberg D, Dicker D, Orvieto R, Ben Rafael Z. Effect of uterine leiomyomata on the results of in-vitro fertilization treatment. *Human Reproduction* 1995;10:2576-2578.
- 18 Wallach EE, Vu KK. Myomata uteri and infertility. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1995;22(4):791-9.
- 19 Szamatowicz J, Laudanski T, Bulkszas B, Akerlund M. Fibromyomas and uterine contractions. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997;76(10):973-6.
- 20 Richards PA, Richards PD, Tiltman AJ. The ultrastructure of fibromyomatous myometrium and its relationship to infertility. *Hum Reprod Update* 1998;4(5):520-5.
- 21 Parazzini F, Negri E, La Vecchia C, Chatenoud L, Ricci E, Guarnerio P. Reproductive factors and risk of uterine fibroids. *Epidemiology* 1996;7:440-442.
- 22 Marshall LM, Spiegelman D, Goldman MB, Manson JE, Colditz GA, Barbieri RL, et al. A prospective study of reproductive factors and oral contraceptive use in relation to the risk of uterine leiomyomata. *Fertility & Sterility* 1998;70(3):432-439.
- 23 Bulletti C, De Ziegler D, Polli V, Flamigni C. The role of leiomyomas in infertility. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1999;6(4):441-5.
- 24 Exacoustos C, Rosati P. Ultrasound diagnosis of uterine myomas and complications of pregnancy. *Obstetrics and Gynecology* 1993;82:97-101.
- 25 Buttram VC, Reiter R. Uterine leiomyomata: etiology, symptomatology and management. *Fertility & Sterility* 1981;36:433-445.
- 26 Muram D, Gillieson MS, Walters JH. Myomas of uterus and pregnancy : ultrasonographic follow-up. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1990;138:16.
- 27 Rice JP, Kay HH, Mahomey BS. The clinical significance of uterine leiomyomas in pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1989;160:212-216.
- 28 Vergani P, Ghidini A, Strobelt N, Roncaglia N, Locatelli A, Lapinski RH, et al. Do uterine leiomyomas influence pregnancy outcome? *Am J Perinatol* 1994;11(5):356-8.
- 29 Vercellini P, Maddalena S, De Giorgi O, Aimi G, Crosignani P. Abdominal myomectomy for infertility : a comprehensive review. *Human Reproduction* 1998;13(4):873-879.
- 30 Dubuisson J-B, Fauconnier A, Babaki-Fard K, Chapron C. Laparoscopic Myomectomy: a current view. *Human Reproduction Update* 2000;6(6):558-594.
- 31 Darai E, Dechaud H, Benifla JL, Renolleau C, Panel P, Madelenat P. Fertility after laparoscopic myomectomy: preliminary results. *Hum Reprod* 1997;12(9):1931-4.
- 32 Dubuisson J-B, Fauconnier A, Deffarges J-V, Nørgaard C, Kreiker G, Chapron C. Pregnancy outcome and deliveries following laparoscopic myomectomy. *Human Reproduction* 2000;15(4):869-873.
- 33 Landi S, Fiaccavento A, Zaccoletti R, Barbieri F, Syed R, Minelli L. Pregnancy outcomes and deliveries after laparoscopic myomectomy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2003;10(2):177-81.
- 34 Fernandez H, Sefrioui O, Virelizier C, Gervaise A, Gomel V, Frydman R. Hysteroscopic resection of submucosal myomas in patients with infertility. *Hum Reprod* 2001;16(7):1489-92.
- 35 Malzoni M, Rotond M, Perone C, Labriola D, Ammaturo F, Izzo A, et al. Fertility after laparoscopic myomectomy of large uterine myomas: operative technique and preliminary results. *Eur J Gynaecol Oncol* 2003;24(1):79-82.
- 36 Pelage JP, Fauconnier A. Uterine fibroid embolization: where are we and where should we go? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25(6):527-34.
- 37 Soriano D, Dessolle L, Poncelet C, Benifla JL, Madelenat P, Darai E. Pregnancy outcome after laparoscopic and laparoconverted myomectomy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;108(2):194-8.

- 38 Dubuisson JB, Fauconnier A, Chapron C, Kreiker G. Second look after laparoscopic myomectomy. *Human Reproduction* 1998;13(8):2102-6.
- 39 Foulot H, Fauconnier A, Chopin N, Chapron C, Dubuisson JB. Adhérences après myomectomie par laparotomie. In. Paris-La Défense; 2004.
- 40 Fauconnier A, Chapron C, Dubuisson J-B. Infertilité : quels fibromes doivent être opérés ? *Endomag* 2001:18-22.
- 41 McLucas B, Goodwin S, Adler L, Rappaport A, Reed R, Perrella R. Pregnancy following uterine fibroid embolization. *Int J Gynaecol Obstet* 2001;74(1):1-7.
- 42 Broder MS, Goodwin S, Chen G, Tang LJ, Costantino MM, Nguyen MH, et al. Comparison of long-term outcomes of myomectomy and uterine artery embolization. *Obstet Gynecol* 2002;100(5 Pt 1):864-8.
- 43 Spies JB, Spector A, Roth AR, Baker CM, Mauro L, Murphy-Skrzynarz K. Complications after uterine artery embolization for leiomyomas. *Obstet Gynecol* 2002;100(5 Pt 1):873-80.
- 44 LaMorte AI, Lalwani S, Diamond MP. Morbidity associated with abdominal myomectomy. *Obstet Gynecol* 1993;82(6):897-900.
- 45 McLucas B, Adler L, Perrella R. Uterine fibroid embolization: nonsurgical treatment for symptomatic fibroids. *J Am Coll Surg* 2001;192(1):95-105.
- 46 Spies JB, Roth AR, Gonsalves SM, Murphy-Skrzynarz KM. Ovarian function after uterine artery embolization for leiomyomata: assessment with use of serum follicle stimulating hormone assay. *J Vasc Interv Radiol* 2001;12(4):437-42.
- 47 Chrisman HB, Saker MB, Ryu RK, Nemcek AA, Jr., Gerbie MV, Milad MP, et al. The impact of uterine fibroid embolization on resumption of menses and ovarian function. *J Vasc Interv Radiol* 2000;11(6):699-703.
- 48 Ahmad A, Qadan L, Hassan N, Najarian K. Uterine artery embolization treatment of uterine fibroids: effect on ovarian function in younger women. *J Vasc Interv Radiol* 2002;13(10):1017-20.
- 49 Honda I, Sato T, Adachi H, Kobayashi Y, Shimada K, Watanabe H, et al. [Uterine artery embolization for leiomyoma: complications and effects on fertility]. *Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi* 2003;63(6):294-302.
- 50 Fernandez H. [Uterine fibroma. Embolization: state-of-the-art. *Gynecol Obstet Fertil* 2004; 32: 1057-63]. *Gynecol Obstet Fertil* 2005;33(5):364-6.
- 51 Pelage JP, Walker WJ. Uterine artery embolization for symptomatic fibroids and pregnancy [abstract]. *J Vasc Interv Radiol* 2003;13:S65.
- 52 Pron G, Mocarski E, Vilos G, al e. Pregnancy after fibroid uterine artery embolization: the Ontario fibroid embolization trial [abstract]. *J Vasc Interv Radiol* 2003;14:S5.
- 53 Goldberg J, Pereira L, Berghella V. Pregnancy after uterine artery embolization. *Obstet Gynecol* 2002;100(5 Pt 1):869-72.
- 54 Surkan PJ, Stephansson O, Dickman PW, Cnattingius S. Previous Preterm and Small-for-Gestational-Age Births and the Subsequent Risk of Stillbirth. *Obstet Gynecol Surv* 2004;59(7):493-495.
- 55 Bulletti C, Polli V, Negrini V, Giacomucci E, Flamigni C. Adhesion formation after laparoscopic myomectomy. *Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists* 1996;3(4):533-6.
- 56 Keckstein J, Karageorgieva E, Darwish A, Grab D, Paulus W, Tuttlies F. Laparoscopic Myomectomy: Sonographic Follow-Up and Second-Look Laparoscopy for the Evaluation of a New Technique. *Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists* 1994;1(4, Part 2):S16.
- 57 Ugur M, Turan C, Mungan T, Aydogdu T, Sahin Y, Gokmen O. Laparoscopy for adhesion prevention following myomectomy. *International Journal of Gynaecology & Obstetrics* 1996;53(2):145-9.

- 58 Tulandi T, Murray C, Guralnick M. Adhesion formation and reproductive outcome after myomectomy and second look laparoscopy. *Obstetrics and Gynecology* 1993;82:213-215.
- 59 Takeuchi H, Kinoshita K. Evaluation of adhesion formation after laparoscopic myomectomy by systematic second-look microlaparoscopy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2002;9(4):442-6.
- 60 Fedele L, Vercellini P, Ricciardiello O, Arcaini L, Candiani GB. Second-look hysteroscopy after conservative surgery of the uterus. *Acta Eur Fert* 1986;17(5):341-3.
- 61 Pelage JP, Soyer P, Le Dref O, Dahan H, Coumbaras J, Kardache M, et al. Uterine arteries: bilateral catheterization with a single femoral approach and a single 5-F catheter--technical note. *Radiology* 1999;210(2):573-5.
- 62 Sudik R, Husch K, Steller J, Daume E. Fertility and pregnancy outcome after myomectomy in sterility patients. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, & Reproductive Biology* 1996;65(2):209-14.
- 63 Simon R. Optimal two-stage designs for phase II clinical trials. *Control Clin Trials* 1989;10(1):1-10.
- 64 Ravina JH, Vigneron NC, Aymard A, Le Dref O, Merland JJ. Pregnancy after embolization of uterine myoma: report of 12 cases. *Fertil Steril* 2000;73(6):1241-3.
- 65 Carpenter TT, Walker WJ. Pregnancy following uterine artery embolisation for symptomatic fibroids: a series of 26 completed pregnancies. *Bjog* 2005;112(3):321-5.
- 66 Myomectomy Adhesion Multicenter Study Group. An expanded polytetrafluoroethylene barrier (Gore-Tex Surgical Membrane) reduces post-myomectomy adhesion formation. *Fertil Steril* 1995;63(3):491-3.
- 67 Diamond MP. Reduction of adhesions after uterine myomectomy by Seprafilm membrane (HAL-F): a blinded, prospective, randomized, multicenter clinical study. Seprafilm Adhesion Study Group. *Fertil Steril* 1996;66(6):904-10.
- 68 Mais V, Ajossa S, Piras B, Guerriero S, Marongiu D, Melis GB. Prevention of de novo adhesion formation after laparoscopic myomectomy: a randomized trial to evaluate the effectiveness of an oxidized regenerated cellulose absorbable barrier. *Hum Reprod* 1995;10(12):3133-5.
- 69 Chapron C, Fritel X, Dubuisson J. Fertility after laparoscopic management of deep endometriosis infiltrating the uterosacral ligaments. *Human Reproduction* 1998:in press.
- 70 Banovac F, Ascher SM, Jones DA, Black MD, Smith JC, Spies JB. Magnetic resonance imaging outcome after uterine artery embolization for leiomyomata with use of tris-acryl gelatin microspheres. *J Vasc Interv Radiol* 2002;13(7):681-8.
- 71 de Blok S, de Vries C, Prinssen HM, Blaauwgeers HL, Jorna-Meijer LB. Fatal sepsis after uterine artery embolization with microspheres. *J Vasc Interv Radiol* 2003;14(6):779-83.
- 72 deSouza NM, Williams AD. Uterine arterial embolization for leiomyomas: perfusion and volume changes at MR imaging and relation to clinical outcome. *Radiology* 2002;222(2):367-74.
- 73 Edwards RD, Moss JG, Lumsden MA, Wu O, Murray LS, Twaddle S, et al. Uterine-artery embolization versus surgery for symptomatic uterine fibroids. *N Engl J Med* 2007;356(4):360-70.
- 74 Fleischer AC, Donnelly EF, Campbell MG, Mazer MJ, Grippo D, Lipsitz NL. Three-dimensional color Doppler sonography before and after fibroid embolization. *J Ultrasound Med* 2000;19(10):701-5.
- 75 Godfrey CD, Zbella EA. Uterine necrosis after uterine artery embolization for leiomyoma. *Obstet Gynecol* 2001;98(5 Pt 2):950-2.
- 76 Jha RC, Ascher SM, Imaoka I, Spies JB. Symptomatic fibroleiomyomata: MR imaging of the uterus before and after uterine arterial embolization. *Radiology* 2000;217(1):228-35.

- 77 Jha RC, Takahama J, Imaoka I, Korangy SJ, Spies JB, Cooper C, et al. Adenomyosis: MRI of the uterus treated with uterine artery embolization. *AJR Am J Roentgenol* 2003;181(3):851-6.
- 78 Joyce A, Hessami S, Heller D. Leiomyosarcoma after uterine artery embolization. A case report. *J Reprod Med* 2001;46(3):278-80.
- 79 Mara M, Fucikova Z, Maskova J, Kuzel D, Haakova L. Uterine fibroid embolization versus myomectomy in women wishing to preserve fertility: preliminary results of a randomized controlled trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006;126(2):226-33.
- 80 Marret H, Alonso AM, Cottier JP, Tranquart F, Herbreteau D, Body G. Leiomyoma recurrence after uterine artery embolization. *J Vasc Interv Radiol* 2003;14(11):1395-9.
- 81 Marret H, Tranquart F, Sauget S, Alonso AM, Cottier JP, Herbreteau D. Contrast-enhanced sonography during uterine artery embolization for the treatment of leiomyomas. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;23(1):77-9.
- 82 McLucas B, Adler L. Uterine fibroid embolization compared with myomectomy. *Int J Gynaecol Obstet* 2001;74(3):297-9.
- 83 Nikolic B, Spies JB, Abbara S, Goodwin SC. Ovarian artery supply of uterine fibroids as a cause of treatment failure after uterine artery embolization: a case report. *J Vasc Interv Radiol* 1999;10(9):1167-70.
- 84 Pelage JP, Guaou NG, Jha RC, Ascher SM, Spies JB. Uterine fibroid tumors: long-term MR imaging outcome after embolization. *Radiology* 2004;230(3):803-9.
- 85 Pelage JP, Laurent A, Wassef M, Bonneau M, Germain D, Rymer R, et al. Uterine artery embolization in sheep: comparison of acute effects with polyvinyl alcohol particles and calibrated microspheres. *Radiology* 2002;224(2):436-45.
- 86 Pelage JP, Le Dref O, Beregi JP, Nonent M, Robert Y, Cosson M, et al. Limited uterine artery embolization with tris-acryl gelatin microspheres for uterine fibroids. *J Vasc Interv Radiol* 2003;14(1):15-20.
- 87 Pron G, Cohen M, Soucie J, Garvin G, Vanderburgh L, Bell S. The Ontario Uterine Fibroid Embolization Trial. Part 1. Baseline patient characteristics, fibroid burden, and impact on life. *Fertil Steril* 2003;79(1):112-9.
- 88 Pron G, Mocarski E, Cohen M, Colgan T, Bennett J, Common A, et al. Hysterectomy for complications after uterine artery embolization for leiomyoma: results of a Canadian multicenter clinical trial. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2003;10(1):99-106.
- 89 Ravina JH, Herbreteau D, Ciraru-Vigneron N, Bouret JM, Houdart E, Aymard A, et al. Arterial embolisation to treat uterine myomata. *Lancet* 1995;346(8976):671-2.
- 90 Repa I, Moradian GP, Dehner LP, Tadavarthy SM, Hunter DW, Castaneda-Zuniga WR, et al. Mortalities associated with use of a commercial suspension of polyvinyl alcohol. *Radiology* 1989;170(2):395-9.
- 91 Robson S, Wilson K, Munday D, Sebben R. Pelvic sepsis complicating embolization of a uterine fibroid. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1999;39(4):516-7.
- 92 Siskin GP, Englander M, Stainken BF, Ahn J, Dowling K, Dolen EG. Embolic agents used for uterine fibroid embolization. *AJR Am J Roentgenol* 2000;175(3):767-73.
- 93 Smith SJ, Sewall LE, Handelsman A. A clinical failure of uterine fibroid embolization due to adenomyosis. *J Vasc Interv Radiol* 1999;10(9):1171-4.
- 94 Spies JB, Benenati JF, Worthington-Kirsch RL, Pelage JP. Initial experience with use of tris-acryl gelatin microspheres for uterine artery embolization for leiomyomata. *J Vasc Interv Radiol* 2001;12(9):1059-63.
- 95 Spies JB, Scialli AR, Jha RC, Imaoka I, Ascher SM, Fraga VM, et al. Initial results from uterine fibroid embolization for symptomatic leiomyomata. *J Vasc Interv Radiol* 1999;10(9):1149-57.
- 96 Spies JB. Uterine artery embolization for fibroids: understanding the technical causes of failure. *J Vasc Interv Radiol* 2003;14(1):11-4.

- 97 Tranquart F, Brunereau L, Cottier JP, Marret H, Gallas S, Lebrun JL, et al. Prospective sonographic assessment of uterine artery embolization for the treatment of fibroids. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;19(1):81-7.
- 98 Vashisht A, Studd J, Carey A, Burn P. Fatal septicaemia after fibroid embolisation. *Lancet* 1999;354(9175):307-8.
- 99 Fauconnier, 2000, Recurrence of leiomyomata after myomectomy. *Hum Reprod Update* 2000;6:595-602
- 100 Vollenhoven B. Introduction : the epidemiology of uterin leiomyomas. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1998 ; 12(2) : 169-76
- 101 Stewart EA. Uterin fibroids. *Lancet* 2001 jan 27 ; 357 (9252) : 293-8
- 102 Cramer SF, Patel A. The frequency of uterine leiomyomas . *Am J Clin Pathol.* 1990 ; 94 (4) : 435-8
- 103 Christin-Maitre S. Wirthner D. Fibromes utérins : classification et physiopathologie. *J Gynecol. Obstet. Gynecol.* 1999, 28 : 707-14
- 104 Oliveira, 2004, Impact of subserosal and inramural uterine fibroids that do not distort the endometriel cavity on the outcome of in vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection, *Fertil Steril*, Mar ; 81 (3) : 582-7
- 105 Bulleti C, 2004, Myomas, pregnancy outcome and in vitro fertilization. *Ann NY Acad Sci* , dec ; 1034 :84-92
- 106 Stewart, 1996 *Hum Reprod Update*
- 107 Nisolle, 1999 *Human Reprod*
- 108 Brossens, 1998 *Fertil Steril*
- 109 Fernandez H, RCP de la prise en charge des fibromes utérins. *J.Gynecol.Obstet.Biol.Reprod.* 1999, 28 : 700-79
- 110 Fernandez H, Recommandation de bonne pratique Les traitements médicaux du fibrome utérin. *J.Gynecol.Obstet.Biol.Reprod.* 2005, 34 : 360-405
- 111 Rein MS, 1995, Progesterone : a critical role in the pathogenesis of uterine myomas. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 172 :14-8
- 112 Pelage, 1999, Arterial anatomy of the female genital tract. Variations and relevance to transcatheter embolization of the uterus. *Am J Roentgenol* ; 172 :989-94
- 113 Siskin, 2003, Pathologic evaluation of a spherical polyvinyl alcohol embolic agent in porcine renal model. *J vasc Interv Radiol* ; 14 :89-98
- 114 Cunanan RG, Courey NG, Lippes J. Laparoscopic findings in patientes with pelvic pain . *Am J Obstet Gynecol* 1983 ; 146 : 587-591
- 115 Klingman I, Drachenbach C, Papadimitriou J, Katz E. Immunohistochemical demonstration of nerve fibers in pelvic adhesions . *Obstet Gynecol* 1993 ; 82 :566-568
- 116 Sutton C, Mac Donald R, Laser laparoscopic adhesiolysis. *J Gynecol Surg* 1990 ; 6 :155-159
- 117 Almeida OD, Val-Gallas JM. Conscious pain mapping. *J Am Assoc Gynecol laparosc* 1997 ; 4 :587-590
- 118 Frederick, 2002, *Human Reprod*, vol 17, N 11, 2967-2971
- 119 Tulandi T, Collins JA, Burrows E et al. Traetment- dependant and traetment – independant pregnancy among women with periadnexial adhesions. *Am J Obstet Gynecol* 1990 ; 162 :354-357
- 120 Crist D, Gadacz T. Complications of laparoscopic surgery . *Surgical Clin North Amer* 1993 ; 73 :265-289
- 121 Ellis H. The clinical significance of adhesions : focus on intestinal obstruction. *Europ J Surgery* 1997 ; 163 :5-9
- 122 Fletcher H, Frederick J, Simeon D, Hardie M 1996, Vasopressin versus Tourniquet. *Am J Obstet Gynecol*, 87, 1014-1018

- 123 Nishiyama S, Saito M, Kurishita M, Itasaka T, Shioda K. High recurrence rate of uterine fibroids on transvaginal ultrasound after abdominal myomectomy in Japanese women
- 124 Golan D, Aharoni A, Gonen R, Boss Y, Sharf M. early spontaneous rupture of post myomectomy gravid uterus. *Gynaecol Obstet* 1990 ; 31 :167-170
- 125 Marchionni M, Fambrini, Scarselli G, Susini T, Reproductive performance before and after abdominal myomectomy : a retrospective analysis. *Fertility and Sterility* 2004 ; 82 (1) :154-9
- 126 Vercellini P, Maddalena S, De Giorgi O, Pesole A, Ferrari L, Crosignani PG. Determinants of reproductive outcome after abdominal myomectomy for infertility. *Fertil steril* 1999; 72:109-14
- 127 Siskin, Shlansky-Goldberg, Goodwin, Sterling, A prospective multicenter comparative study between myomectomy and uterine artery embolization with polyvinyl alcohol microspheres : long term clinical outcomes in patients with symptomatic uterine fibroids. *J Vasc Interv Radiol* 2006; 17:1287-1295
- 128 Sawin S, Pivlesky N, Berlin J, Barnart K. Comparability of peri operative morbidity between abdominal myomectomy and hysterectomy for women with uterin eleiomyomas. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:1448-55
- 129 Goodwin SC, Walker WJ. Uterine artery embolisation for the treatment of uterine fibroids. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1998 ; 10 :315-20
- 130 Ravina JH, Aymard A, Cinaru-Vigneron N, Ledreff O, Merland JJ. Embolisation artérielle des myomes utérins. Résultats à propos de 286 cas. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2000 ; 29 :272-5
- 131 Lev-Toaff A, Karasick S, Toaff M. Hysterosalpingography before and after myomectomy : clinical value and imaging findings. *Am J Roentgenol* 1993 ; 160 :803-7
- 132 Walker, Mc Dowel, Pregnancy after uterine artery embolization for leiomyomata : A series of 56 completed pregnancies. *American journal of Obstet and Gynecol* 2006 ; 195, 1266-71
- 133 Obed, Omigbodun, Rupture of uterus in patients with myomectomy and primary caesarean section scars : a comparison. *J Obstet Gynaecol* 1996 ;16 :16-21
- 134 Roopnarinesingh, Ramsewak, Rupture of the uterus in patients with previous myomectomy. *J Obstet Gynaecol* 1985; 6:32-4
- 135 Spies, Ascher, Spherical polyvinyl alcohol versus tris acryl gelatin microspheres for uterine artery embolization for leiomyomas : results of a limited randomized compartive study *J Vasc Interv radiol* 2005 ; 16(11) :1419-22
- 136 Joffre F, Tibiana JM, Pelage JP, FEMIC(Fibromes Embolisés aux Microsphères calibrées) ; Uterine Fibroid Embolizzation using Tris-acryl Microspheres. A french multicenter study, *Cardiovasc Intervent Radiol* 2004, 27 :600-606
- 137 Lohle, Limited uterine artery embolization for leiomyomas with trisa acryl gelatin microspheres : 1 year follow up, *JVIR* 2006, 17 :283-7
- 138 Chua, Belli, Comparaison of particules penetration with non spherical polyvinyl alcohol versus tris acryl gelatin microsphreres in women undergoing premyomectomy uterine artery embolization, *Clinical radiology* 2005, 60 ;116-22
- 139 Laurent A, Pelage JP, Wassef M, Martal J, Fertility after bilateral uterine artery embolization in sheep model, *Fertil Steril* 2007
- 140 Hovsepian, Siskin, Bonn, Quality Improvement Guidelines for Uterine Artery Embolization for symtomatic leiomyomata, 2004 ; *Cardiovasc Intervent Radiol* ; 27 :307-13
- 141 Visser JA, de Jong FH, Themmen AP. Anti Mullerian hormon : a new marker for ovarian function. *Reproduction* 2006; 131(1):1-9
- 142 Soldevila PN, Carreras O, Tur R, Coroleu B, Barri PN. Sonographic assessment of ovarian reserve. Its correlation with outcome of in vitro fertilization cycles. *Gynecol Endocrinol.* 2007 Apr;23(4):206-12

- 143 Myers, Goodwin, Landow, Mauro, Peterson, Pron, Spies, Worthington-Kirsch. Prospective Data Collection of a new procedure by a Specialty Society The Fibroid Registry, *Obstet Gynecol* 2005;106:44-51
- 144 Pron et al, Technical results and effects of operator experience on uterine artery embolization for fibroids : the Ontario uterine fibroid embolisation trial. *J Vasc Interv Radiol* 2003 ; 14 :545-554
- 145 Goldberg, Pereira. Pregnancy outcomes following treatment for fibroids : uterine fibroid embolization versus laparoscopic myomectomy. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 2006, 18:402-6
- 146 Tropeano, Mancuso. Uterine artery embolisation for fibroids does not have adverse effect on ovarian reserve in regular cycling women younger than 40 years. *Fertil Steril* 2004 ; 81 :1055-61
- 147 Hovsepian, Pilgram. A prospective comparison of the impact of uterine embolization, myomectomy, and hysterectomy on ovarian function. *J Vasc Interv Radiol* 2006 ; 17 :1111-5
- 148 Dueholm Olesen. Accuracy of magnetic resonance imaging and transvaginal ultrasonography in the diagnosis , mapping, and measurement of uterine myomas. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186:409-15
- 149 Dueholm, LAursen. Reproducibility of evaluation of the uterus by transvaginal sonography, hysteroscopy and magnetic resonance imaging. *Hum Reprod* 2002; 17:195-200
- 150 Kinkel Apport de l'IRM dans la prise en charge des fibromes utérins, *Imagerie de la femme* 2005 ; 15 :146-57
- 151 Michal Mara, Zuzana Fucikova, David Kuzel, Jana Maskova, Pavel Dundr, Zdenek Zizka. Hysteroscopy after uterine fibroid embolization in women of fertile age ; *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* 2007, 33 (3), 316–324
- 152 Paxton, Lee, Kim Treatment of inrauterine and large pedunculated subserosal Leiomyomata with sequential uterine artery embolization and myomectomy.. *J Vasc Radiol* 2006 ; 17 :1947-1950
- 153 Donnez, Hysteroscopic myomectomy 1995, *Curr Opin Obstet Gynecol* 7 :311-6
- 154 Worthington-Kirsch, Spies, Myers, Mulgund, Mauro, Pron, Goodwin. The Fibroid Registry for outcomes data for uterine embolization, *Obstet and Gynecol* 2005 ; 106 :52-9
- 155 Prollius a, De Vries C, Loggenberg E, Du Plssis A, Nel M, Wessels PH. Uterine artery embolisation for symptomatic fibroids : the effect of the large uterus outcome. *Br Obstet Gynaecol* 2004; 111:239-42
- 156 Katsumori T, Nakajima K, Mihara <t. <is a large fibroid a high risk factor for uterine artery embolization ? *Am J Roentgenol* 2003; 181:1309-14
- 157 Floyd SE, Proctor JA, Couchman G, Abdominal myomectomy after failed uterine artery embolization. *Fertil Steril* 2006 ; 83 :6
- 158 Pelage, Walker, Le Dref, Rymer. Ovarian Artery : Angiographic Appearance, embolization and relevance to uterine fibroid embolization *Cardiovasc Intervent Radiol* 2003 ; 26 :227-33
- 159 Robert T. Andrews, MD, Peter J. Bromley, MD and Michael E. Pfister, MD. Successful Embolization of Collaterals from the Ovarian Artery during Uterine Artery Embolization for Fibroids: A Case Report *JVIR* 2000, 11:607-10
- 160 Thomas J. Kroencke, MD, Christian Scheurig, MD, Claudia Kluner, MD, Matthias Taupitz, MD, PhD, Jörg Schnorr, DVM and Bernd Hamm, MD. Uterine Fibroids: Contrast-enhanced MR Angiography to Predict Ovarian Artery Supply—Initial Experience *Radiology* 2006;241:181-89

**RESUME**

La polomyomectomie par laparotomie est une chirurgie souvent hémorragique qui n'est pas dénuée de complications graves, de récives, et d'un risque d'infertilité mécanique définitive par le biais des adhérences annexielles post chirurgicales. L'embolisation des fibromes utérins, traitement efficace et peu invasif, pourrait constituer une alternative de choix à ce traitement chirurgical contraignant et parfois délétère chez une population jeune. Le manque d'études sur la fertilité après embolisation des polomyomatoses interstitielles chez des femmes jeunes, mais aussi les améliorations technologiques comprenant l'utilisation de particules calibrées et une dévascularisation ciblée du réseau périmyomateux autorisent à concevoir un essai thérapeutique évaluant ce traitement dans une population sélectionnée souhaitant une préservation du potentiel reproductif. Notre travail consiste en la mise en place d'un protocole de recherche, sa soumission à un Comité d'Expertise Scientifique dans le cadre de la promotion par un Contrat d'Initiation à la Recherche Clinique et à un Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale afin d'évaluer comme objectif principal la fertilité spontanée après embolisation utérine et comme objectifs secondaires l'efficacité, la tolérance et les effets secondaires de l'embolisation sur les fibromes et la fonction de reproduction. Cette étude est prospective ouverte interventionnelle multicentrique non randomisée avec bénéfice individuel sur une durée de 2 ans devant inclure 30 patientes pour atteindre un taux de fertilité de 30% et de conception de 50%. Les critères de sélection concernent les patientes de moins de 40 ans avec un désir de grossesse immédiat sans indication impérative d'AMP présentant une indication de polomyomectomie par laparotomie. L'embolisation ciblée utilise des microsphères calibrées de plus de 500 microns. Les moyens d'évaluation sont le dénombrement des grossesses, les autoquestionnaires analysant les symptômes, le bilan hormonal, l'échographie et l'IRM pelvienne avant et trois mois après embolisation, la coelioscopie et l'hystérocopie à trois mois de l'embolisation permettant un bilan de l'appareil reproductif ainsi qu'un éventuel traitement immédiat des lésions. Une étude préliminaire a été nécessaire pour certaines patientes dont l'alternative thérapeutique était l'hystérectomie. Les résultats de la soumission du projet au CIRC ainsi que les résultats intermédiaires de notre étude préliminaire permettent de poursuivre le protocole en prenant en compte les problématiques soulevées par l'élaboration de l'essai et de l'étude d'un point de vue éthique, technique, et budgétaire.

**MOTS CLES**

Embolisation utérine ; Fibromes ; Fertilité ; Grossesse ; Infertilité ; Myomectomies multiples