

**NOTE DE
CADRAGE**

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

Validée par le Collège le 9 juin 2023

Date de la saisine : 23 septembre 2020 **Demandeur** : Conseil national professionnel de gynécologie-obstétrique et de gynécologie médicale (CNPGO et GM)

Service(s) : Service d'évaluation des actes professionnels (SEAP)

Personne(s) chargée(s) du projet : Lucile Migault, cheffe de projet ; Nadia Zeghari-Squalli, adjointe au chef de service ; Cédric Carbonneil, chef de service ; Louise Tuil, assistante

La méthode d'élaboration de la présente note de cadrage est présentée en Annexe 1.

1. Présentation et périmètre

1.1. Demande

Le Conseil national professionnel de gynécologie-obstétrique et de gynécologie médicale (CNPGO et GM) a demandé à la Haute Autorité de santé (HAS) de réaliser **l'évaluation du traitement des fibromes utérins par ultrasons focalisés de haute intensité échoguidés (USgHIFU)** en vue de statuer sur sa prise en charge par l'Assurance maladie.

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

Ce cadrage porte ainsi sur l'évaluation du traitement HIFU réalisé selon deux modalités de guidage.

1.2. Contexte

1.2.1. Les fibromes utérins : définition et épidémiologie

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

augmente avec l'âge pour atteindre près de 70 % chez les femmes arrivant à l'âge de la ménopause (3).

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

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

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

Une classification plus détaillée des fibromes utérins selon leur localisation a été développée par la Fédération internationale de gynécologie obstétrique (classification FIGO) (4) et est usuellement utilisée en clinique. Elle est présentée en Annexe 2.

Majoritairement asymptomatiques, les fibromes utérins sont cliniquement perçus dans 25 % des cas (3). Lorsqu'ils se manifestent, les symptômes qu'ils engendrent et leur sévérité peuvent varier selon la taille et la localisation des fibromes. Les symptômes les plus fréquents sont des saignements menstruels abondants (de types ménorragies/métrorragies). D'autres signes cliniques peuvent survenir incluant des douleurs ou gênes pelviennes, des signes d'anémie, des douleurs lors des rapports sexuels, des troubles urinaires ou encore une constipation. En outre, les fibromes sous-muqueux déformant la cavité endométriale peuvent être à l'origine d'une infertilité (5). Les fibromes utérins symptomatiques affectent la qualité de vie des femmes concernées et représentent la première cause d'hystérectomie en France (6) et dans le monde (1).

La suspicion de la présence de fibromes se base principalement sur les signes cliniques mais ils peuvent également être diagnostiqués chez des femmes asymptomatiques de façon fortuite¹. **En cas de suspicion de fibromes, l'échographie est l'examen diagnostique de référence** (6). En cas de doute sur le diagnostic ou de nécessité de préciser les caractéristiques des fibromes, des examens complémentaires peuvent être réalisés en seconde intention : hystéroscopie diagnostique, sonohystérogrophie, IRM ou encore biopsie endométriale.

1.2.2. Stratégie de prise en charge thérapeutique des fibromes utérins

La stratégie de prise en charge des fibromes utérins en France est présentée dans les recommandations du Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) de 2011 relatives à la prise en charge des myomes (7) et de 2022 relatives à la prise en charge des ménorragies associées aux fibromes (8) :

- en présence de fibromes asymptomatiques n'impactant pas la fertilité, la stratégie est celle de l'abstention thérapeutique avec simple surveillance de l'évolution des fibromes ;

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

- en présence de fibromes symptomatiques, il existe des traitements hormonaux qui permettent de réduire ou d'arrêter les saignements anormaux associés aux fibromes, mais **seules des procédures interventionnelles permettent de traiter les fibromes eux-mêmes**. A cet effet, trois options thérapeutiques sont actuellement recommandées en France :
 - **l'hystérectomie**, qui est un acte chirurgical consistant en l'**ablation de l'utérus** ;
 - **la myomectomie**, qui est un acte chirurgical consistant à **retirer le ou les fibromes de l'utérus tout en conservant ce dernier** ;
 - **l'embolisation des artères utérines**, qui est un acte de radiologie interventionnelle **conservateur de l'utérus**. Cet acte consiste à générer une nécrose des fibromes en obstruant les artères qui les vascularisent par injection d'agents d'embolisation.

Les caractéristiques techniques et organisationnelles de ces interventions sont détaillées en Annexe 3. Elles sont prises en charge par l'Assurance maladie et font l'objet d'un libellé à la Classification commune des actes médicaux (CCAM) (Annexe 4).

Il n'existe pas de hiérarchie prédéfinie vis-à-vis du choix entre ces trois options thérapeutiques. Les recommandations françaises et internationales s'accordent sur le fait que leurs places respectives dans la stratégie de prise en charge des fibromes utérins doivent être décidées de façon individualisée (1, 7, 9, 10). Le choix est ainsi notamment guidé par i) les caractéristiques de la patiente (désir de préserver sa fertilité ou son utérus, âge, facteurs de risque), ii) les caractéristiques des fibromes (type, taille, nombre), iii) les avantages de chaque technique, notamment le caractère mini-invasif, définitif ou conservateur et iv) les risques inhérents à chacune, notamment de complications et de réinterventions. Les options thérapeutiques pertinentes vers lesquelles peuvent être orientées les patientes selon ces quatre grands critères sont décrites dans les recommandations françaises (7, 8) et synthétisées en Annexe 5.

Les fibromes utérins pouvant récidiver, l'hystérectomie est le seul traitement définitif, mais aussi le plus invasif. La myomectomie et l'embolisation des artères utérines sont des options conservatrices de l'utérus et des possibilités de procréation mais restent invasives et exposent les femmes sujettes aux récides à des risques de réinterventions. Les impacts physiques et psychologiques pouvant être engendrés par les options thérapeutiques actuellement proposées peuvent être des freins pour les patientes. Ce contexte motive le besoin d'alternatives non invasives et préservatrices de la fertilité.

1.2.3. Les ultrasons focalisés de haute intensité : une option thérapeutique émergente pour les fibromes utérins

1.2.3.1. Brève description de l'acte

La technique de destruction des fibromes (myolyse) par ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU) est une **technique non invasive** développée depuis une dizaine d'années. Cette technique repose sur la capacité des ultrasons à pénétrer à travers la peau, puis profondément dans les tissus de manière inoffensive jusqu'à la zone cible du fibrome. L'énergie ainsi délivrée est suffisamment élevée pour induire une toxicité thermique immédiate (température jusqu'à 85°C) qui provoque une nécrose irréversible du fibrome. La sonde émettant les ultrasons peut être guidée par IRM (MRgHIFU) ou par échographie (USgHIFU). Le principe de l'HIFU est illustré en Annexe 6.

Chacune des deux modalités de guidage de l'HIFU est associée à un dispositif médical :

- pour l'USgHIFU une unité thérapeutique existe en deux versions : « série JC » ou « série JC 200 » (développées et assemblées par Haifu Medical Technology (Chongqing, Chine)). Ces dispositifs médicaux disposent d'un marquage CE depuis juin 2005 ;

- pour le MRgHIFU, deux dispositifs existent : ExAblate® 2000 produit par InSightec Ltd (Israël) et Sonalleve MRgFUS produit par Philips Healthcare. Ils disposent d'un marquage CE depuis octobre 2002 et décembre 2009, respectivement (11).

D'après les informations transmises par le demandeur, le traitement par HIFU **est réalisé en ambulatoire**, sous simple sédation, **sans anesthésie générale ou locale**. La réalisation de l'acte implique i) un spécialiste formé à la technique qui peut être un **radiologue interventionnel** (pour les deux modalités de guidage) **ou un gynécologue** (pour la modalité USgHIFU), ii) la présence d'un anesthésiste et d'un.e infirmier.e anesthésiste DE pour la sédation réalisée en intraveineuse et iii) la présence d'un.e infirmier.e diplômé.e d'État (DE) ou d'un manipulateur en électroradiologie.

La phase de traitement dure 30 à 90 minutes pour l'USgHIFU et environ 3 heures pour le MRgHIFU. Quelle que soit la modalité de guidage, la patiente étant consciente, la douleur peut être évaluée sur toute la durée du traitement et l'intensité du traitement ainsi modulée en temps réel. Suite au traitement, la patiente est gardée quelques heures en observation dans l'unité d'hospitalisation de jour pour évaluation de la douleur et prise des constantes. Le traitement par HIFU doit permettre un retour à domicile le jour même et un arrêt de travail limité seulement à quelques jours si nécessaire.

1.2.3.2. Degré de diffusion de l'HIFU pour les fibromes utérins en France

Le traitement des fibromes utérins par HIFU n'est pas pris en charge en France à ce jour.

Concernant l'USgHIFU, aucun acte de traitement n'avait été réalisé en France en date du cadrage (aucun centre n'étant équipé d'une unité thérapeutique). Selon le demandeur, le frein principal à la diffusion de la pratique est l'absence de prise en charge par l'Assurance maladie. Il estime qu'environ un tiers des femmes prises en charge actuellement pourraient bénéficier de l'USgHIFU.

Concernant le MRgHIFU, et d'après les données identifiées au moment du cadrage, deux centres en France se sont équipés d'unités thérapeutiques : les CHU de Bordeaux et de Tours. Des actes de traitement y ont été réalisés dans le cadre de quatre essais cliniques². En date du cadrage, la pratique au CHU de Bordeaux reste limitée à 60 actes par an environ³ et le CHU de Tours ne dispose plus d'unité thérapeutique et ne pratique plus depuis 2015 en raison, notamment, du coût pour les patientes.

1.2.3.3. Population ciblée et contre-indications

La population cible a été définie à partir des données transmises par le demandeur et le CNP radiologie et imagerie médicale (G4).

Le traitement par HIFU s'adresserait aux femmes de 18 ans et plus, non ménopausées, présentant un IMC inférieur à 35 kg/m² et un ou plusieurs fibrome(s) utérin(s) symptomatique(s) pouvant être traité(s) par HIFU : fibromes de types 2 à 6 selon la classification FIGO (fibromes non sous-muqueux), de taille maximale de 10 cm et accessibles au traitement par HIFU⁴.

A noter que cette définition n'exclut pas les femmes présentant aussi d'autres types de fibromes qui pourraient être traités par une autre thérapeutique (fibromes sous-muqueux, non accessibles...).

Les contre-indications au traitement par HIFU seraient : i) fibromes ayant un aspect atypique à l'imagerie préopératoire ou ayant récemment augmenté de taille (suspicion de sarcome utérin), ii) présence de cicatrices chéloïdes hypertrophiques dans la zone de traitement à l'exclusion des cicatrices de césarienne et iii) pour le MRgHIFU, contre-indications à la réalisation d'une IRM.

² [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov).

³ [Fibromes utérins \(chu-bordeaux.fr\)](https://www.chu-bordeaux.fr).

⁴ Le positionnement des fibromes par rapport à la paroi abdominale influencera la possibilité de réalisation du traitement. Par exemple, en cas d'interposition digestive ou de la vessie, le fibrome ne sera pas accessible pour un traitement par HIFU.

1.2.3.4. Place de l'HIFU dans les recommandations

Plusieurs recommandations, guides de pratique clinique, rapports d'évaluation technologique, opinions ou positions officielles de plusieurs pays se prononcent sur l'utilisation de l'HIFU dans l'indication des fibromes utérins. Ces avis sont présentés en Annexe 7. La majorité d'entre eux - des plus anciens au plus récents - s'accorde sur le fait que les données scientifiques relatives à l'HIFU sont insuffisantes pour évaluer ses bénéfices et risques avec certitude, et permettre de définir sa place dans la stratégie de prise en charge (1, 2, 7, 9, 12, 13). D'autres présentent la modalité de traitement MRgHIFU comme une alternative non invasive pouvant être proposée à certaines patientes (10, 11, 14, 15). Vis-à-vis de l'USgHIFU, seul le *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) a émis des recommandations conditionnant son utilisation dans des contextes d'audit ou de recherche en raison de preuves limitées sur son efficacité (16).

1.3. Enjeux

1.3.1. Enjeux cliniques

L'avantage majeur du traitement par HIFU est son caractère à la fois non invasif et conservateur de l'utérus et de la fertilité. Ainsi, les bénéfices cliniques de l'HIFU revendiqués par le demandeur en comparaison aux traitements conventionnels seraient :

- une réduction des complications per- et postopératoires ;
- une reprise plus rapide de l'activité avec un arrêt de travail limité ;
- l'absence de recours à une anesthésie locale ou générale⁵ ;
- une préservation de la fertilité ;
- une possibilité de traitement précoce de fibromes paucisymptomatiques sans risque d'effets délétères majeurs ;
- une limitation des retards thérapeutiques par refus des traitements invasifs.

Une limite attendue du traitement par HIFU serait un taux de réinterventions plus élevé qu'avec les traitements conventionnels en raison, notamment, du délai d'accumulation de l'expérience de cette nouvelle technique (courbe d'apprentissage, réglage optimal des paramètres de traitement). D'après le demandeur, cette limite devra être mise en balance avec le fait qu'une réintervention par HIFU n'est pas invasive et moins contraignante pour les patientes que les traitements conventionnels (peu d'effets secondaires, absence d'arrêt de travail, hospitalisation en ambulatoire). De ce fait, il pourrait être possible, pour une patiente présentant plusieurs fibromes accessibles, de répéter de manière programmée les séances de traitement par HIFU.

1.3.2. Enjeux organisationnels

Les avantages revendiqués de l'HIFU sont également organisationnels. Cette technique permettrait :

- une réduction de la durée d'hospitalisation ;
- de ne pas mettre en place d'anesthésie générale ou locale ;
- de ne pas mobiliser de bloc chirurgical ou de bloc ou salle de radiologie interventionnelle.

⁵ Un des rapporteurs de la note de cadrage au sein de la Commission CRPPI de la HAS a souligné que l'absence de recours à une anesthésie ne devait pas être considérée parmi les avantages cliniques apportés par le traitement par HIFU, car une sédation puissante devra être utilisée. Le rapporteur a mis en avant l'importance qui devra être attachée à la sécurisation et à la surveillance du protocole de sédation qui sera mis en place. Ce point sera traité dans la partie de l'évaluation relative aux aspects organisationnels de l'acte (cf. paragraphe à venir 1.6.2 p. 8).

Une limite organisationnelle spécifique à la modalité de traitement MRgHIFU est qu'elle nécessiterait de mobiliser un appareil d'IRM sur plusieurs heures pouvant impliquer des temps d'attente conséquents pour les patientes du fait d'une disponibilité limitée de ces appareils.

Par ailleurs, la mobilisation des appareils IRM dans le cadre du traitement des fibromes par MRgHIFU réduirait leur disponibilité pour les actes diagnostiques courants.

1.4. Cibles

- **Les patientes** présentant des fibromes utérins symptomatiques et éligibles à l'HIFU ;
- **les professionnels de santé** des spécialités médicales et paramédicales impliqués dans la réalisation de l'intervention et/ou l'orientation des patientes : gynécologues, radiologues, manipulateurs en électroradiologie, anesthésistes, médecins généralistes, infirmier.es DE et infirmier.es anesthésistes DE ;
- **les industriels** impliqués dans la distribution des unités thérapeutiques en France ;
- **l'Assurance maladie** qui appréciera, sur la base de l'avis de la HAS, l'opportunité d'inscription de l'USgHIFU et/ou du MRgHIFU en vue d'une prise en charge financière.

1.5. Objectifs

Les objectifs définis ci-dessous seront déclinés pour l'USgHIFU d'une part, et le MRgHIFU d'autre part.

1. **Objectif médical** : évaluer la balance bénéfice/risque de l'HIFU vis-à-vis du comparateur cliniquement pertinent.
2. **Objectif organisationnel** : dans le cas où l'analyse rapporterait une balance bénéfice/risque favorable, définir les conditions de réalisation spécifiques de l'acte et l'impact organisationnel de sa diffusion.
3. **Objectif assurantiel** : apprécier, au regard des résultats des deux objectifs précédents, le bien-fondé de l'inscription de l'HIFU à la Classification commune des actes médicaux.

1.6. Délimitation du thème / questions à traiter

Afin de répondre aux objectifs de l'évaluation, et conformément aux standards internationaux de réalisation d'une revue systématique de qualité, six questions d'évaluation ont été formulées. Ces questions sont relatives à l'évaluation i) de la balance bénéfice/risque de l'HIFU (deux questions) et ii) des aspects organisationnels (quatre questions). Elles sont présentées dans les deux paragraphes suivants.

1.6.1. Évaluation de la balance bénéfice/risque de l'HIFU

L'évaluation de la balance bénéfice/risque de l'HIFU sera réalisée séparément pour chacune des deux modalités de guidage et couvrira la population cible définie précédemment (cf. paragraphe 1.1.2.3). Au regard des données de contexte présentées plus haut, et considérant l'avantage majeur revendiqué de l'HIFU (caractère non invasif et préservateur de la fertilité), les comparateurs pertinents pour évaluer sa balance bénéfice/risque sont les deux techniques conventionnelles conservatrices de l'utérus : la myomectomie et l'embolisation des artères utérines. L'hystérectomie mettant fin aux possibilités de procréation ne répond pas aux mêmes enjeux. Concernant la myomectomie, compte-tenu des caractéristiques des fibromes ciblés par l'HIFU, toutes les voies d'abord seront considérées⁶.

Les questions d'évaluation posées sont donc les suivantes :

⁶ Laparotomie, laparoscopie, hystéroscopie et robot-assistée.

- **Q1.** Quelle est la balance bénéfice/risque de l'USgHIFU chez les patientes présentant des fibromes utérins symptomatiques et ciblées par cette option thérapeutique comparativement à : **a)** la myomectomie ? **b)** l'embolisation des artères utérines ?
- **Q2.** Quelle est la balance bénéfice/risque du MRgHIFU chez les patientes présentant des fibromes utérins symptomatiques et ciblées par cette option thérapeutique comparativement à : **a)** la myomectomie ? **b)** l'embolisation des artères utérines ?

Les critères PICOTS définis pour répondre à ces questions 1 et 2 sont résumés dans les Tableaux 1 et 2 ci-dessous.

Tableau 1. PICOTS relatifs à l'évaluation de la balance bénéfice/risque de l'USgHIFU comparative à la myomectomie d'une part (Q1.a) et à l'embolisation des artères utérines d'autre part (Q1.b)

Population cible	Femmes de 18 ans et plus non ménopausées, présentant un IMC inférieur à 35 kg/m ² et un ou plusieurs fibrome(s) utérin(s) symptomatique(s) pouvant être traités par HIFU : fibromes de types 2 à 6 selon la classification FIGO (fibromes non sous muqueux), de taille maximale de 10 cm et accessibles au traitement par HIFU
Intervention à évaluer	Traitement par ultrasons focalisés de haute intensité échoguidés (USgHIFU)
Compareurs	– Myomectomie toutes voies d'abord – Embolisation des artères utérines
Critères d'évaluation	Critères principaux : <u>Efficacité :</u> – Réduction des saignements anormaux associés aux fibromes (évalués en termes de volume/durée/fréquence anormaux ou de ménorragies/métrorragies/ménométrorragies) ; – Réduction des douleurs ou gênes liées aux fibromes (pelviennes, abdominales, lombaires) ; <u>Sécurité :</u> – Fréquence et degré de gravité des complications peropératoires, postopératoires à court terme (6 mois) et postopératoires à long terme (2 ans). Critères secondaires : <u>Efficacité :</u> – Amélioration de la qualité de vie (évaluée avec des échelles validées telles que UFS-QOL⁷ ou SF-36⁸) ; – Réinterventions à court, moyen et long termes (pour causes d'échec ou complications, résidu ou récurrence) par la même technique que le traitement initial ou par une autre technique ; – Réduction du volume des fibromes (critère comparatif à l'embolisation des artères utérines uniquement) ; – Amélioration de la santé sexuelle ; – Santé reproductive post intervention (description des grossesses et issues de grossesses - si possible dans une sous population de femmes ayant un désir de grossesse après intervention et incluses ou non dans un programme d'aide médicale à la procréation)⁹.
Délai d'observation	– De 6 mois minimum à 2 ans de suivi pour l'ensemble des critères de sécurité et d'efficacité ; – Si les données le permettent, suivi allongé jusqu'à 5 ans pour les critères d'efficacité secondaires relatifs aux réinterventions sur le long terme et à la santé reproductive post intervention.
Schéma d'étude	<u>Pour l'efficacité :</u> études comparatives - en priorité randomisées - et revues systématiques et méta-analyses ayant compilé ce type d'études. <u>Pour la sécurité :</u> toutes les études quelle que soit leur nature, y compris les séries de cas rétrospectives.

⁷ L'UFS-QOL est un questionnaire qui évalue la gravité des symptômes et la qualité de vie relative à la santé chez les patientes atteintes de fibromes utérins (17).

⁸ Le SF-36 est un questionnaire générique mesurant la qualité de vie liée à la santé (17).

⁹ L'évaluation de cet indicateur restera purement descriptive. Les paramètres interférant avec la fertilité et la grossesse étant multiples, les différences éventuelles relatives à la santé reproductive ne pourront être attribuées aux techniques comparées.

Tableau 2. PICOTS relatifs à l'évaluation de la balance bénéfice/risque du MRgHIFU comparative à la myomectomie d'une part (Q2.a) à l'embolisation des artères utérines d'autre part (Q2.b)

Population cible	Idem Q1.a) et Q1.b) (cf. Tableau 1 ci-dessus).
Intervention à évaluer	Traitement par ultrasons focalisés de haute intensité guidés par IRM (MRgHIFU)
Comparateurs	Idem Q1.a) et Q1.b) (cf. Tableau 1 ci-dessus).
Critères d'évaluation	Idem Q1.a) et Q1.b) (cf. Tableau 1 ci-dessus).
Délai d'observation	Idem Q1.a) et Q1.b) (cf. Tableau 1 ci-dessus).
Schéma d'étude	Idem Q1.a) et Q1.b) (cf. Tableau 1 ci-dessus).

Pour l'évaluation de l'efficacité, les critères principaux choisis sont les critères cliniques de réduction des saignements anormaux et de réduction des douleurs ou gênes liées aux fibromes. En effet, ils reflètent directement l'effet du traitement sur les principaux symptômes justifiant une prise en charge, et ceci tant pour l'intervention à évaluer que pour les comparateurs. Les critères d'efficacité secondaires retenus sont des critères fonctionnels (qualité de vie, santé sexuelle), cliniques reflétant l'efficacité sur le long terme (taux de réinterventions, santé reproductive) ou de succès technique (réduction du volume des fibromes). La sécurité sera évaluée par la description des complications peropératoires et postopératoires rapportées sur le court terme et le long terme et leur degré de gravité.

Le délai de suivi pertinent pour évaluer l'efficacité et la sécurité au regard de ces critères a été défini de 6 mois minimum pour les données sur le court terme jusqu'à 2 ans pour les données sur le long terme. Le délai de suivi sera allongé à 4 ou 5 ans pour l'évaluation des réinterventions sur le long terme et de la santé reproductive post intervention (grossesses et issues de grossesses) si les données de la littérature le permettent.

La balance bénéfice/risque de l'HIFU vis-à-vis des deux comparateurs sera ainsi appréciée au regard de données d'efficacité - y compris de qualité de vie - et de sécurité.

1.6.2. Évaluation des aspects organisationnels de l'HIFU

La pratique de l'HIFU n'étant pas diffusée à ce jour en France, en cas de balance bénéfice/risque de l'USgHIFU et/ou du MRgHIFU jugée favorable, l'évaluation s'attachera, dans la mesure du possible, à répondre à différentes questions organisationnelles. Elles sont détaillées en Annexe 8.

1.7. Point de vue des parties prenantes

Pour élaborer cette note de cadrage, une réunion d'échange a été organisée avec le demandeur (Pr. H. Fernandez pour le CNP GO et GM) afin de préciser le périmètre de l'évaluation attendue. Le questionnaire transmis au demandeur en amont de la réunion est disponible en Annexe 9 et le compte-rendu de la réunion qui a suivi en Annexe 10.

La note de cadrage a ensuite été envoyée aux parties prenantes concernées par le sujet avec un questionnaire visant à recueillir leur point de vue. Trois des sept parties prenantes sollicitées ont répondu au questionnaire. Leur point de vue figure en Annexe 11. Les commentaires effectués ont été pris en compte dans la version finale de la note de cadrage. Les modifications majeures ainsi intégrées concernaient : i) la définition de la population cible, ii) l'ajout de l'embolisation des artères utérines comme comparateur pertinent et iii) l'ajout de plusieurs critères d'efficacité pour l'évaluation de la balance bénéfice/risque (douleurs liées aux fibromes en critère principal, santé sexuelle et santé reproductive en critères secondaires).

2. Modalités de réalisation

- ☒ HAS
- ☐ Label
- ☐ Partenariat

2.1. Méthode de travail envisagée et actions en pratique pour la conduite du projet

L'évaluation sera menée selon la méthode générale d'évaluation des actes professionnels de la HAS (18). Elle associera ainsi, une analyse des faits publiés au recueil de l'opinion d'experts et de parties prenantes impliquant professionnels et patients concernés.

2.1.1. Analyse des faits publiés

2.1.1.1. Recherche documentaire

La stratégie de recherche via les bases de données bibliographiques et autres sources documentaires est présentée en Annexe 12.

Cette recherche sera complétée par l'identification d'éventuelles références complémentaires citées dans les documents analysés ou fournies par les experts et parties prenantes sollicités.

La recherche bibliographique initiale portera sur la période de janvier 2012 à mai 2023 (date de démarrage de l'évaluation). Une veille sera ensuite assurée mensuellement jusqu'à la fin de l'évaluation.

2.1.1.2. Sélection des publications

Suite à l'interrogation des bases de données, une première sélection des documents sera réalisée à la lecture des titres et résumés afin d'exclure les documents hors champs et ceux publiés dans d'autres langues que le français ou l'anglais. Une seconde phase de sélection sera réalisée pour chaque question d'évaluation sur la base des critères PICOTS définis précédemment. Les résultats de la sélection des études seront présentés sous forme de *flow-chart*.

2.1.1.3. Analyse de la qualité méthodologique des études

Pour les questions relatives à l'évaluation de la balance bénéfice/risque, les études sélectionnées à l'issue de la phase précédente seront ensuite analysées pour leur qualité méthodologique. Cette analyse sera effectuée selon les principes méthodologiques de la HAS reconnus à l'échelle internationale, notamment par la collaboration *Cochrane* et par le réseau EUnetHTA, en s'appuyant sur des outils validés et adaptés aux études sélectionnées (18). L'appréciation de la qualité méthodologique sera réalisée en s'appuyant sur les grilles *Cochrane* « ROB2 » pour les essais comparatifs randomisés et « ROBINS-I » pour les études observationnelles et sur la grille « AMSTAR-2 » pour les revues systématiques avec ou sans méta-analyse.

Pour les données d'efficacité, les études jugées à haut risque de biais seront exclues de l'analyse. Si la quantité de données de qualité disponibles le permet (au moins trois études répondant aux critères d'évaluation formulés et de qualité suffisante), une évaluation des critères principaux d'efficacité de l'HIFU via la réalisation d'une méta-analyse pourra être envisagée. A défaut, l'analyse sera structurée sous forme d'une revue systématique narrative.

Pour les données de sécurité, toutes les études seront incluses quelle que soit leur nature, y compris les séries de cas rétrospectives, et cela quels que soient les risques de biais de sélection, d'information et de confusion qui leur sont associés. L'objectif étant d'identifier ? de la manière la plus exhaustive possible, les événements indésirables pouvant survenir lors de la procédure de traitement par HIFU et à plus long terme en pratique courante.

La balance bénéfice/risque du traitement par HIFU sera évaluée séparément pour chacune des deux modalités de guidage, et par rapport à chacun des deux comparateurs, au regard des données d'efficacité et de sécurité ainsi analysées. Cette analyse tiendra compte des risques de biais le cas échéant, et de la validité externe des résultats (pertinence clinique et transposabilité du résultat à la population cible dans le contexte français).

En cas de balance bénéfice/risque favorable, l'évaluation de l'impact organisationnel sera menée selon la méthode de la HAS décrite dans son guide relatif à la cartographie des impacts organisationnels pour l'évaluation des technologies de santé (19).

2.1.2. Recueil de l'opinion d'experts et de parties prenantes

En complément de l'analyse des faits publiés - pour éclairer ces derniers et notamment les replacer dans le contexte français - l'évaluation à mener s'accompagnera de consultations de professionnels de santé qui seront sollicités soit comme experts, soit comme parties prenantes. Les associations de patients concernées par la prise en charge de fibromes utérins seront également sollicitées. Les organismes qui seront ainsi consultés lors de l'évaluation sont listés dans le Tableau 3 ci-dessous.

Tableau 3. Organismes professionnels et associations de patients qui seront consultés pour l'évaluation

Spécialités	Nom de l'organisme à solliciter
Radiologues interventionnels	Conseil national professionnel de radiologie et imagerie médicale (G4)
Manipulateurs d'électroradiologie médicale	Conseil national professionnel des manipulateurs d'électroradiologie médicale (CNPMM)
Gynécologues médicaux, gynécologues obstétricaux	Conseil national professionnel de gynécologie-obstétrique et gynécologie médicale (CNPGO et GM)
Anesthésistes réanimateurs	Conseil national professionnel d'anesthésie-réanimation et médecine péri-opératoire (CNPARMPO)
Infirmiers anesthésistes	Conseil national professionnel des infirmier(e)s-anesthésistes (CNPIA)
Médecins généralistes	Collège de la médecine générale (CMG)
Associations de patients et d'usagers	Fibrome info France, EndoFrance, ENDOMind

2.2. Productions prévues

Note de cadrage ; rapport d'évaluation technologique ; avis et décision de la HAS ; résumé INATHA.

2.3. Calendrier prévisionnel des productions

- Date de passage en commission : quatrième trimestre 2023 (T4 2023)
- Date de validation du Collège : quatrième trimestre 2023 (T4 2023)

Annexes

Annexe 1. Méthode d'élaboration de la note de cadrage	12
Annexe 2. Classification des fibromes utérins – Fédération internationale de gynécologie et obstétrique (FIGO)	13
Annexe 3. Caractéristiques techniques et organisationnelles des interventions recommandées dans le cadre de la prise en charge des fibromes utérins	14
Annexe 4. Actes inscrits sur la Classification commune des actes médicaux (CCAM) relatifs au traitement des fibromes utérins	15
Annexe 5. Critères généraux guidant le choix des options thérapeutiques pour la prise en charge des fibromes utérins d'après les recommandations françaises	16
Annexe 6. Schématisation du mode d'action du système d'ultrasons focalisés de haute intensité	18
Annexe 7. Place du traitement par HIFU dans les recommandations de prise en charge des fibromes utérins	19
Annexe 8. Questions organisationnelles et critères d'évaluation	24
Annexe 9. Questionnaire transmis au demandeur	28
Annexe 10. Compte-rendu de la réunion de cadrage avec le demandeur	31
Annexe 11. Opinion des parties prenantes	34
Annexe 12. Interrogation des sources documentaires	49

Annexe 1. Méthode d'élaboration de la note de cadrage

Préambule

Le cadrage est une étape systématique qui marque le début de la procédure d'évaluation. Il doit garantir la pertinence de cette évaluation et exige pour ce faire d'appréhender les principales dimensions de la technologie de santé à évaluer. Le cadrage s'intéresse ainsi à ses dimensions médicales (qualité et sécurité des soins), organisationnelles, professionnelles ou encore économiques. Sont ainsi examinées :

- ➔ les motivations, enjeux et finalités de la demande adressée à la HAS ;
- ➔ le contexte médical de cette demande (maladie(s) impliquée(s), population cible, stratégie de prise en charge en vigueur, procédures de référence et alternatives proposées, organisation des soins) ;
- ➔ la technologie de santé à évaluer (déterminants techniques, bénéfices et risques attendus) ;
- ➔ les contextes réglementaires et économiques.

Note de cadrage

La note de cadrage est le document qui synthétise l'ensemble de l'analyse menée durant cette phase initiale. Cette note précise le périmètre du sujet, formule les questions d'évaluation devant être traitées (et le cas échéant celles exclues) et prévoit les moyens et les méthodes pour y répondre. Sont ainsi définis :

- ➔ les critères d'évaluation (critères d'efficacité, de sécurité, aspects organisationnels...) ;
- ➔ la stratégie de recherche bibliographique à mener en conséquence ;
- ➔ la méthode d'analyse des données (revue systématique descriptive, méta-analyse, enquête...) ;
- ➔ les éventuels collaborateurs conjointement investis de cette évaluation (autre service de la HAS, institution extérieure) ;
- ➔ et le calendrier d'évaluation (dates de début d'évaluation et de publication de l'avis de la HAS).

Consultations réalisées

Une recherche documentaire initiale a permis d'identifier les principales données de synthèse publiées (revues systématiques, méta-analyse, recommandations de bonne pratiques, rapports antérieurs d'évaluation technologique ou encore articles de synthèse). Une analyse préliminaire de ces publications en a dégagé et synthétisé les points clés utiles à cette phase de cadrage.

Afin de s'assurer que toutes les dimensions importantes de ce sujet ont été envisagées, une consultation des parties prenantes a été menée par un questionnaire envoyé aux conseils nationaux professionnels et associations de patients et d'utilisateurs concernés par le sujet (cf. Annexe 9 à 11).

Validation et diffusion

La note de cadrage est examinée par la CRPPI (Commission Recommandations Pertinence, Parcours et Indicateurs) puis validée par le Collège de la HAS. Elle est alors diffusée sur le site de la HAS.

Annexe 2. Classification des fibromes utérins – Fédération internationale de gynécologie et obstétrique (FIGO)

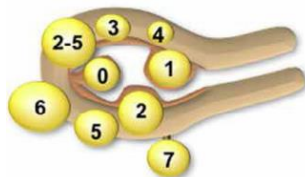


Figure 1. Localisation des différents types de fibromes selon la classification FIGO

Sous-muqueux	0	Pédiculé intracavitaire
	1	< 50 % intramural
	2	≥ 50 % intramural
Intra muraux	3	En contact avec l'endomètre – 100 % intramural
	4	Intramural
Sous-séreux	5	Sous-séreux ≥ 50 % intramural
	6	Sous-séreux < 50 % intramural
	7	Sous-séreux pédiculé
	8	Autre (à préciser – par ex. cervical, parasitaire...)

Fibromes hybrides (Impactent à la fois l'endomètre et la couche séreuse de l'utérus)		Deux chiffres sont alors reliés par un tiret. Par convention, le premier chiffre réfère à la relation du fibrome avec l'endomètre tandis que le second réfère à la relation du fibrome avec la couche séreuse de l'utérus. Un exemple est donné ci-dessous.
	2-5	Sous-muqueux et sous-séreux avec moins de 50 % du diamètre dans les cavités endométriale et péritonéale, respectivement.

Source : Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. Int J Gynaecol Obstet 2011;113(1):3-13 (4)

Annexe 3. Caractéristiques techniques et organisationnelles des interventions recommandées dans le cadre de la prise en charge des fibromes utérins

	Hystérectomie	Myomectomie	Embolisation des artères utérines
Anesthésie	Générale ou rachianesthésie	Générale	Locale
Bloc	Bloc opératoire	Bloc opératoire	Bloc de radiologie interventionnelle
Incision	- Abdominale large si laparotomie - Petites incisions abdominales si coelioscopie - Incision à l'intérieur du vagin si voie vaginale	- Abdominale large si laparotomie - Petites incisions abdominales si coelioscopie - Pas d'incision si hystéroscopie	Ponction de l'artère fémorale
Durée de l'intervention	- 2 h si laparotomie - 90 min si coelioscopie - 60 min si voie vaginale	- 2 h si laparotomie - 90 min si coelioscopie - 45 min si hystéroscopie	60-90 min
Traitements médicamenteux associés	Antalgiques et anticoagulants en postopératoire	Antalgiques et anticoagulants en postopératoire	Sédatif et analgésique en peropératoire Analgésique en postopératoire
Durée d'hospitalisation	3 jours	48 à 72 h	2 à 3 jours
Durée de l'arrêt de travail	1 mois	3 semaines	7 à 10 jours
Equipe médicale requise	<u>En salle opératoire :</u> - Chirurgien - Aide opératoire - IBODE instrumentiste - IBODE circulante - Anesthésiste réanimateur - Infirmière anesthésiste <u>En salle de surveillance post-interventionnelle :</u> - Infirmière anesthésiste <u>En unité d'hospitalisation conventionnelle :</u> - Infirmière - Aide-soignante		<u>En salle opératoire :</u> - Radiologue spécialisé formé à la radiologie interventionnelle - Manipulateur en électroradiologie - Anesthésiste et/ou infirmière en fonction du type d'analgésie <u>En unité d'hospitalisation conventionnelle :</u> - Infirmière - Aide-soignante

Source : Le demandeur (CNPGO et GM) et CNP Radiologie et imagerie médicale (G4)

Annexe 4. Actes inscrits sur la Classification commune des actes médicaux (CCAM) relatifs au traitement des fibromes utérins

Actes d'hystérectomie	Actes de myomectomie	Actes d'embolisation des artères utérines
JKFA005 - hystérectomie totale avec annexectomie* unilatérale ou bilatérale par coelioscopie et par abord vaginal	JKFC001 – myomectomie de l'utérus avec hystérotomie* par coelioscopie	EDSF004 – embolisation supra-sélective de branche de l'artère iliaque interne ou de branche extradigestive de l'aorte abdominale, par voie artérielle transcutanée
JKFA006 – hystérectomie totale avec annexectomie* unilatérale ou bilatérale par coelioscopie et par abord vaginal	JKFC004 – myomectomie de l'utérus sans hystérotomie* par coelioscopie	EDSF014 – embolisation sélective ou hypersélective de plusieurs branches de l'artère iliaque interne ou de plusieurs branches extradigestives de l'aorte abdominale par voie artérielle transcutanée
JKFA015 – hystérectomie totale par laparotomie	JKFA016 – myomectomie unique de l'utérus par laparotomie	EDSF016 – embolisation sélective ou hypersélective de l'artère iliaque interne ou de branches extradigestives de l'aorte abdominale par voie artérielle transcutanée
JKFA018 – hystérectomie totale par coelioscopie et pas abord vaginal	JKFA022 – myomectomie multiple de l'utérus par laparotomie	
JKFA024 – hystérectomie subtotale par laparotomie	JKFE002 – résection de myome de l'utérus par hystéroscopie	
JKFA026 – hystérectomie totale par abord vaginal		
JKFA028 – hystérectomie totale avec annexectomie* unilatérale ou bilatérale par laparotomie		
JKFC005 – hystérectomie subtotale par coelioscopie		
JKFC005 – hystérectomie totale par coelioscopie		
JKFC006 – hystérectomie subtotale avec annexectomie unilatérale ou bilatérale par coelioscopie		

* acte qui consiste à enlever, en plus du corps utérin et du col de l'utérus, de façon uni- ou bilatérale, les trompes de Fallope ainsi que les ovaires ; * incision chirurgicale de l'utérus à travers la paroi abdominale.

Source : le demandeur (CNPGO et GM).

Annexe 5. Critères généraux guidant le choix des options thérapeutiques pour la prise en charge des fibromes utérins d'après les recommandations françaises

	Caractéristiques des fibromes et voie d'abord	Souhait de la patiente vis-à-vis de sa fertilité	Avantage revendiqué du traitement	Inconvénients théoriques
Hystérectomie	– Pas de caractéristiques spécifiques des fibromes précisées. – Lorsqu'elle est possible, la voie vaginale ou coelioscopique doit être préférée à la laparotomie.	Absence de tout désir de grossesse. Pas de souhait de conserver son utérus.	Traitement le plus efficace des myomes symptomatiques : seul traitement définitif.	– Risques associés à une chirurgie invasive¹⁰. – Pas de préservation de l'utérus ni de la fertilité.
Myomectomie	– Voie hystéroscopique en première intention pour les myomes symptomatiques et sous-muqueux (types 0, 1 et 2) jusqu'à 4 cm (possible pour les myomes de 4 à 6 cm). – Voie hystéroscopique pour les myomes sous-muqueux asymptomatiques mais déformant la cavité utérine chez les patientes ayant un désir de grossesse. – Voie coelioscopique pour les myomectomies interstitielles et sous-séreuses (types 2 à 6), pour les myomes uniques de diamètre inférieur à 8 cm. – Voie par laparotomie pour les myomes intramuraux et sous-séreux multiples (> 3) ou mesurant plus de 9 cm.	Option recommandée en première intention chez les femmes désirant préserver leur fertilité.	Traitement conservateur de l'utérus et des possibilités de procréation.	– Risque de persistance des symptômes, de récurrence et de réintervention. – Risques associés à une chirurgie invasive¹¹. – Pour la myomectomie par laparotomie ou laparoscopie : risques d'impact sur la fertilité (adhérences utérines) et la grossesse (utérus cicatriciel)

¹⁰ Principales complications de l'hystérectomie précisée par le demandeur : i) mortalité per- et postopératoire ; ii) pendant l'opération : allergies, choc anaphylactique et complications liées à l'anesthésie, saignements importants nécessitant une transfusion, blessures d'organes avoisinant l'utérus ; iii) dans les jours ou semaines suivant l'opération : douleurs, hématomes intra-péritonéaux ou pariétaux, phlébite et embolie pulmonaire, infection du site opératoire nécessitant un traitement par antibiotiques ou un drainage radiologique ou chirurgical, occlusion intestinale, fistules digestives et urinaires, infection urinaire, saignements vaginaux postopératoires pouvant nécessiter une reprise chirurgicale, désunion, infection ou hématome de la cicatrice cutanée ; iv) à long terme : prolapsus vésical ou rectal, incontinence urinaire.

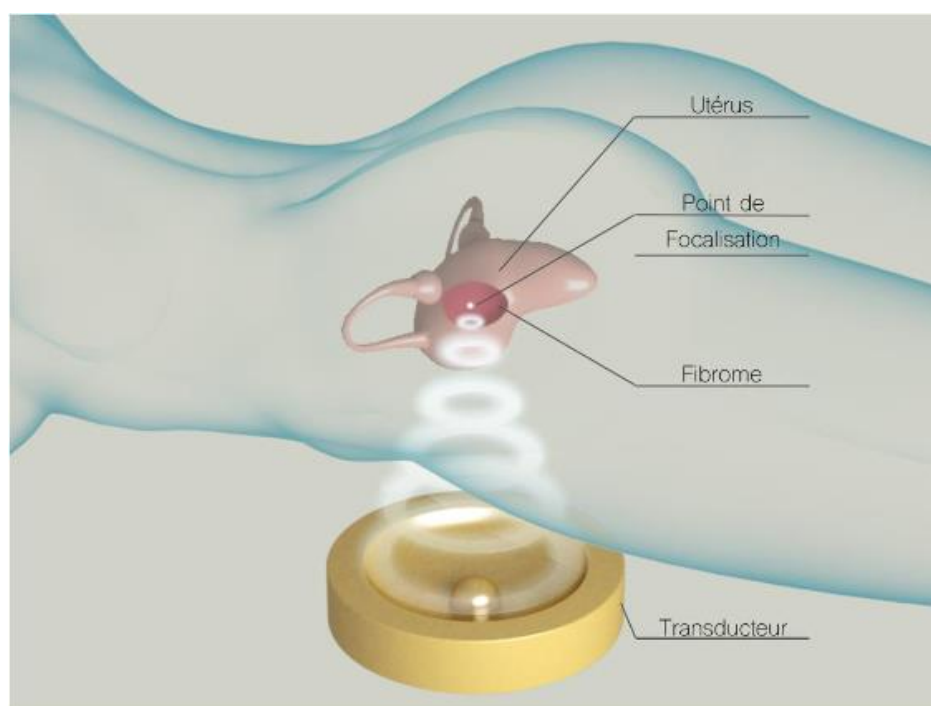
¹¹ Principales complications de la myomectomie précisées par le demandeur : i) création d'une infertilité chez les patientes qui ne l'étaient pas forcément avant ; ii) cicatrices, synéchies utérines postopératoires ; iii) pendant l'intervention : hémorragie et nécessité d'hystérectomie, plaies vésicales ; iv) dans les jours et semaines suivant l'opération : douleurs, hématome, infection de la cicatrice nécessitant une antibiothérapie, soins locaux et reprise chirurgicale, infection urinaire, phlébite et embolie pulmonaire ; v) risque vital ou séquelles graves comme toute chirurgie.

	Caractéristiques des fibromes et voie d'abord	Souhait de la patiente vis-à-vis de sa fertilité	Avantage revendiqué du traitement	Inconvénients théoriques
Embolisation des artères utérines	– Pas de recommandation sur le nombre et la taille des fibromes qu'il est possible d'emboliser faute de données. – Il n'est pas recommandé de traiter par embolisation un myome unique sous-muqueux intracavitaire (types 0 et 1) ou un myome unique sous-séreux pédiculé en raison du risque de complications. – Alternative à la myomectomie et à l'hystérectomie pour les myomes de types 2 à 6.	– N'est pas le traitement de première intention chez les femmes ayant un désir de grossesse. – Peut être proposé aux femmes ayant un désir de grossesse en les informant des incertitudes vis-à-vis de la préservation de la fertilité ultérieure.	– Traitement conservateur de l'utérus et des possibilités de procréation. – Mini-invasif, faible morbidité, absence de cicatrices utérines.	– Risque de persistance des symptômes, de récurrence et de réintervention. – Incertitude sur la préservation de la fertilité ultérieure. – Risques associés à une intervention restant invasive¹².

Sources : Recommandations du CNGOF de 2011 pour la prise en charge des myomes (7) et de 2022 pour la prise en charge des ménorragies (8).
Données transmises par le demandeur dans le cadre de l'élaboration de la note de cadrage.

¹² Principales complications de l'embolisation des artères utérines précisées par le demandeur : hématome au point de ponction artérielle, synéchie partielle ou totale par nécrose endométriale, échec du cathétérisme d'une des deux artères utérines, expulsion d'un myome nécrobiosé par voie vaginale, embolisation d'un territoire non ciblé, ménopause par insuffisance ovarienne, nécrose extensive de l'utérus, accident thrombo-embolique, complications infectieuses.

Annexe 6. Schématisation du mode d'action du système d'ultrasons focalisés de haute intensité



Source : Le demandeur (CNPGO et GM).

Annexe 7. Place du traitement par HIFU dans les recommandations de prise en charge des fibromes utérins

Promoteur, année, référence, type de document, pays	Titre	Méthode d'élaboration du document	Avis sur la place de l'HIFU dans la stratégie de prise en charge des fibromes utérins
Collège national des gynécologues et obstétriciens français, 2011 (7) Recommandations pour la pratique clinique France	Actualisation de la prise en charge des myomes : recommandations pour la pratique clinique – Texte des recommandations. <i>Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction.</i>	– Revue systématique et analyse par un groupe d'experts de la littérature scientifique publiée jusqu'en septembre 2011. – Niveau de preuve évalué selon la grille de lecture HAS. – Recommandations assorties d'un grade en fonction du niveau de preuve, du bénéfice clinique attendu et des enjeux éthiques.	– Pour la myolyse, aucune technique actuelle (dont l'HIFU) ne peut permettre une recommandation. La technique la plus avancée, la mieux contrôlée et la moins agressive semble être l'utilisation des ultrasons. – Il est nécessaire de poursuivre la recherche clinique sur ces techniques avec des essais comparatifs face à la chirurgie ou l'embolisation des artères utérines afin d'obtenir les niveaux de preuve suffisants pour une recommandation. – Les patientes bénéficiant de ces techniques doivent être incluses dans des protocoles de recherche.
Collège national des gynécologues et obstétriciens français, 2022 (8) Recommandations pour la pratique clinique France	Prise en charge des ménorragies : recommandations pour la pratique clinique du Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF). <i>Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie.</i>	– Revue systématique et analyse par un groupe d'experts de la littérature publiée depuis 2000. – Questions formulées selon le format PICO. – Analyse quantitative de la littérature. – Établissement de recommandations selon la méthode GRADE.	– Chez une femme ayant des ménorragies associées à un ou plusieurs myome(s) de types 2 à 6, l'HIFU est efficace et bien toléré pour traiter les ménorragies. Les données de la littérature sont toutefois insuffisantes pour établir une recommandation préférentielle entre l'HIFU, l'embolisation des artères utérines et un traitement médical, que ce soit en 1^{ère} intention ou après échec d'un traitement chirurgical conservateur, quel que soit le désir de conserver ou non ses possibilités de procréation. – Chez les femmes ayant des ménorragies associées à un ou plusieurs myome(s) de types 2 à 6 éligibles à une intervention, en l'absence d'études comparatives entre HIFU et myomectomie, il n'y a pas d'argument préférentiel en faveur de l'une ou l'autre de ces stratégies chez les femmes souhaitant une conservation utérine. – Chez les femmes ayant des ménorragies associées à un ou plusieurs myome(s) de types 2 à 6, pour lesquelles une hystérectomie est discutée, les données de la littérature ne permettent pas de faire de recommandations concernant l'HIFU, par ailleurs peu accessible en France en 2020.

Promoteur, année, référence, type de document, pays	Titre	Méthode d'élaboration du document	Avis sur la place de l'HIFU dans la stratégie de prise en charge des fibromes utérins
European Menopause and Andropause Society, 2014 (10) Position officielle (position statement) Europe	<i>EMAS position statement: management of uterine fibroids.</i> <i>Maturitas.</i>	– Revue systématique et analyse de la littérature publiée (dates non précisées) et avis d'experts. – Absence de notion d'évaluation de niveau de preuve. – Établissement d'un algorithme décisionnel de prise en charge non assorti de gradation des recommandations.	– HIFU intégré dans le flow chart de prise en charge suggéré par les auteurs pour les fibromes non sous-muqueux. – MRgHIFU présenté comme un traitement alternatif aux traitements conventionnels, mais qui n'est pas recommandé pour les fibromes sous-séreux pédiculés. – Pour l'USgHIFU, de larges essais sont nécessaires pour évaluer le rôle et les limites de cette technique. – L'impact de l'HIFU sur la fertilité et les possibilités de grossesse est incertain.
National Institute for Health and Care Excellence, 2011 (15) Guide de procédure interventionnelle (Interventional procedure guidance) Royaume-Uni	<i>Magnetic resonance image-guided transcutaneous focused ultrasound for uterine fibroids.</i> <i>Avis du NICE.</i>	– Revue rapide de la littérature publiée jusqu'au 25/10/2010 et opinion d'experts. – Le NICE précise que l'état des lieux présenté dans ce rapport ne doit pas être vu comme une évaluation définitive de la procédure thérapeutique MRgHIFU. – Absence d'évaluation du niveau de preuve. – Établissement de recommandations sur l'efficacité et la sécurité de la procédure et sur ses modalités de mise en œuvre non assorties d'une gradation.	– Il existe des preuves indiquant que cette procédure fonctionne à court terme, bien qu'un traitement supplémentaire puisse être nécessaire et que la possibilité de futures grossesses ne soit pas certaine. – Il existe des complications bien connues, mais les preuves de l'innocuité sont adéquates. – Cette procédure peut être proposée systématiquement comme option de traitement pour les femmes atteintes de fibromes utérins à condition que les praticiens soient certains que : • la femme comprenne ce qui est impliqué et accepte le traitement, et • les résultats de la procédure soient surveillés. – Le NICE encourage de futures recherches sur l'efficacité du MRgHIFU pour les fibromes utérins. Ces recherches devront rapporter les résultats sur le long terme. Des données sur l'incidence et les issues des grossesses ultérieures au traitement sont particulièrement importantes.
National Institute for Health and Care Excellence, 2019 (16) Guide de procédure interventionnelle (Interventional procedure guidance) Royaume-Uni	<i>Ultrasound-guided high-intensity transcutaneous focused ultrasound for symptomatic uterine fibroids.</i> <i>Avis et Rapport du NICE.</i>	– Revue rapide de la littérature publiée entre 2013 et le 25 mars 2019 et opinion d'experts. – Le NICE précise que l'état des lieux présenté dans ce rapport ne doit pas être vu comme une évaluation définitive de la procédure thérapeutique USgHIFU. – Absence d'évaluation du niveau de preuve. – Établissement de recommandations sur l'efficacité et la sécurité de la procédure et	– La technique USgHIFU présente des complications bien connues – incluant les brûlures cutanées, les preuves relatives à son efficacité sont limitées, il demeure des incertitudes quant à la généralisation des résultats des études au sein du Royaume-Uni. – Le Comité consultatif sur les procédures interventionnelles (IPAC) du NICE indique que cette technique ne doit être utilisée qu'avec des dispositions particulières en matière de gouvernance clinique, de consentement de la patiente et uniquement dans le cadre de conditions d'audit ou de recherche.

Promoteur, année, référence, type de document, pays	Titre	Méthode d'élaboration du document	Avis sur la place de l'HIFU dans la stratégie de prise en charge des fibromes utérins
		sur ses modalités de mise en œuvre non assorties d'une gradation.	– Il serait utile de réaliser des études comparant cette technique avec d'autres techniques utilisées, telles que l'embolisation des artères utérines ou l'HIFU guidée par IRM.
Al-Hendy et al., 2022 (2) Guide de pratique clinique Royaume-Uni	<i>Uterine fibroids. BMJ Best Practice.</i>	– Analyse de la littérature publiée (dates non précisées) et avis d'experts. – Guide pour la pratique clinique avec algorithme décisionnel pour les options thérapeutiques. Le niveau de preuve et la gradation des recommandations ne sont pas précisés.	Les données concernant l'efficacité et la sécurité de l'HIFU IRM-guidé sont limitées du fait du manque d'essais contrôlés randomisés. <u>Notes :</u> > la modalité de traitement HIFU écho-guidé n'est pas mentionnée. > HIFU non intégré dans l'algorithme de traitement proposé.
Torres-de La Roche et al., 2022 (20) Opinion d'experts Allemagne	<i>Should ultrasound-guided high frequency focused ultrasound be considered as an alternative non-surgical treatment of uterine fibroids in non-asiatic countries? An opinion paper.</i> <i>Journal of Clinical Medicine.</i>	– Revue systématique et analyse de la littérature publiée entre janvier 2018 et août 2021. – Classification du niveau de preuve selon le design des études. – Établissement de points clés à considérer pour la pratique clinique (absence de gradation).	– L'USgHIFU peut être considéré comme un traitement alternatif non chirurgical pour les fibromes utérins, après évaluation individuelle du bénéfice/risque, et sous réserve que la patiente ait bien été informée des conditions de réalisation et des risques. – Les preuves relatives à l'efficacité et à la sécurité de l'USgHIFU reposent principalement sur des études de cohortes rétrospectives et méta-analyses conduites dans des pays asiatiques avec une faible représentation des autres populations. Ce manque dans les preuves doit être évalué dans de futurs essais impliquant différentes populations.
<i>Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada</i> , 2015 (1) Guide de pratique clinique Canada	<i>The management of uterine leiomyomas.</i> <i>Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada.</i>	– Revue systématique et analyse de la littérature publiée jusqu'en janvier 2014. – Évaluation du niveau de preuve et gradation des recommandations sur la base des critères définis par la <i>Canadian Task Force on Preventive Health Care</i> (21).	Les technologies délivrant de l'énergie focalisée (dont l'HIFU IRM-guidé ou US-guidé) sont relativement nouvelles, et bien que certaines soient prometteuses, elles manquent le plus souvent de données sur le long terme pour permettre de présenter les risques et bénéfices avec assurance. <u>Note :</u> l'HIFU n'est pas intégré dans les recommandations.

Promoteur, année, référence, type de document, pays	Titre	Méthode d'élaboration du document	Avis sur la place de l'HIFU dans la stratégie de prise en charge des fibromes utérins
Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada, 2015 (13) Guide de pratique clinique Canada	<i>The management of uterine fibroids in women with otherwise unexplained infertility.</i> <i>Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada.</i>	– Revue systématique et analyse de la littérature publiée jusqu'en novembre 2013. – Ce guide porte spécifiquement sur la prise en charge des femmes présentant des fibromes et une infertilité non autrement expliquée. – Évaluation du niveau de preuve et gradation des recommandations sur la base des critères définis par la <i>Canadian Task Force on Preventive Health Care</i> (21).	Il n'y a pas de données comparant la modalité de traitement par MRgHIFU à la myomectomie chez les femmes présentant des fibromes et une infertilité non autrement expliquée. Des études sont nécessaires avant de pouvoir offrir ce traitement à ces femmes. <u>Note</u> : la modalité de traitement par USgHIFU n'est pas évoquée dans ce guide de pratique clinique.
American Association of Gynecologic Laparoscopists, 2012 (12) Guide de bonnes pratiques Etats-Unis	<i>AAGL practice report: practice guidelines for the diagnosis and management of submucous leiomyomas.</i> <i>The Journal of Minimally Invasive Gynecology.</i>	– Revue systématique et analyse de la littérature publiée jusqu'au 31 décembre 2010. – Ce guide porte spécifiquement sur la prise en charge des femmes présentant des fibromes sous-muqueux. – Niveau de preuve évalué selon les critères définis par la <i>Canadian Task Force on the Periodic Health Examination</i>. – Établissement de recommandations gradées.	– Le rôle du MRgHIFU dans la prise en charge des fibromes utérins sous-muqueux n'a pas été établi et il est improbable qu'il ait une plus-value dans le traitement de l'infertilité associée aux fibromes. – Le rôle du MRgHIFU dans le management des fibromes sous-muqueux reste incertain. Compte tenu des alternatives disponibles, le traitement des fibromes sous-muqueux par MRgHIFU devrait probablement être limité à des essais cliniques correctement construits. <u>Notes</u> : > la modalité de traitement HIFU écho-guidé n'est pas mentionnée > HIFU non intégré dans les recommandations.
Health Quality Ontario, 2015 (11) Rapport HTA Canada	<i>Magnetic resonance-guided high-intensity focused ultrasound (MRgHIFU) treatment of symptomatic uterine fibroids: an evidence-based analysis.</i> <i>Ontario Health Technology Assessment Series.</i>	– Revue systématique et analyse de la littérature publiée entre le 1^{er} janvier 2000 et le 27 mars 2014. – Évaluation de la qualité de l'ensemble des données probantes pour chaque critère de jugement étudié selon les critères GRADE.	– Pour les femmes chez qui le traitement médical n'a pas fonctionné et qui cherchent des alternatives à l'hystérectomie, la modalité thérapeutique par MRgHIFU fournit un traitement sûr, efficace, non invasif et préservant l'utérus et pour lequel le rétablissement est rapide. – Un manque de données comparatives entre l'HIFU et les autres traitements conventionnels préservant l'utérus telles que l'embolisation des artères utérines ou la myomectomie limite la prise de décision éclairée concernant ces options thérapeutiques. Pour les patientes et les médecins qui envisagent des interventions pour des fibromes utérins symptomatiques, la décision pourrait dépendre des caractéristiques et des préférences de la patiente, ainsi que de facteurs techniques, étant donné les critères d'éligibilité restrictifs du MRgHIFU.

Promoteur, année, référence, type de document, pays	Titre	Méthode d'élaboration du document	Avis sur la place de l'HIFU dans la stratégie de prise en charge des fibromes utérins
American College of Radiology, 2018 (14) Recommandations pour la pratique clinique Etats-Unis	ACR Appropriateness Criteria® radiologic management of uterine leiomyomas. <i>Journal of the American College of Radiology.</i>	– Revue systématique et analyse de la littérature publiée entre 1991 et 2016 et avis d'experts. – Niveau de preuve évalué selon la <i>RAND/UCLA Appropriateness Method</i>. – Établissement de recommandations gradées selon la méthode GRADE pour la prise en charge selon les profils de population de femmes définis par les caractéristiques des femmes et des fibromes.	– Le MRgHIFU peut être une alternative à l'EAU et à la myomectomie qui présente un bénéfice/risque plus favorable dans certains scénarii spécifiques chez les femmes en âge de procréer avec des ménométrorragies, qui présentent à l'IRM trois myomes dominants intramuraux entre 6 et 8 cm, qui ne projettent pas de grossesse dans le futur, mais souhaitent en conserver la possibilité. – Chez ce profil de patientes, bien que le MRgHIFU soit une alternative raisonnable pour les patientes ne pouvant pas ou ne souhaitant pas d'anesthésie, il y a un manque de données sur le long terme. Les traitements appropriés restent la myomectomie et l'embolisation des artères utérines. <u>Note</u> : la modalité de traitement par USgHIFU n'est pas évoquée.
American College of Obstetricians and Gynecologists, 2021 (9) Guide de pratique clinique ACOG Practice Bulletin Etats-Unis	Management of symptomatic uterine leiomyomas. <i>Obstetrics and Gynecology.</i>	– Revue systématique et analyse de la littérature publiée entre janvier 2000 et juillet 2020. – Évaluation du niveau de preuve et gradation des recommandations selon la méthode décrite par l'<i>U.S. Preventive Services Task Force</i>.	Des données supplémentaires sont nécessaires avant que des recommandations puissent être faites vis-à-vis de l'usage de l'HIFU (IRM-guidé ou US-guidé) pour les fibromes utérins.

Annexe 8. Questions organisationnelles et critères d'évaluation

Modalité de traitement par USgHIFU

En cas de balance bénéfique/risque de l'USgHIFU favorable comparativement à la myomectomie et/ou l'embolisation des artères utérines, l'évaluation s'attachera à répondre aux questions organisationnelles suivantes :

- **Q3-** Quelles sont les conditions de réalisation spécifiques de l'USgHIFU ?
- **Q4-** Si la modalité de traitement par USgHIFU venait à être intégrée à la stratégie de prise en charge des fibromes utérins symptomatiques :
 - **Q4.a-** permettrait-elle de réduire le délai d'attente avant intervention des patientes orientées actuellement vers une myomectomie ?
 - **Q4.a'-** permettrait-elle de réduire le délai d'attente avant intervention des patientes orientées actuellement vers une embolisation des artères utérines ?
 - **Q4.b-** permettrait-elle de réduire la durée de la procédure thérapeutique et le délai avant retour à une activité normale comparativement à la myomectomie ?
 - **Q4.b'-** permettrait-elle de réduire la durée de la procédure thérapeutique et le délai avant retour à une activité normale comparativement à l'embolisation des artères utérines ?
 - **Q4.c-** quel serait son impact en termes d'aménagement de locaux, de mobilisation de matériel et d'acquisition de nouveaux dispositifs ?
 - **Q4.d-** quelles conditions d'apprentissage de la technique nécessiterait-elle de mettre en place ?
 - **Q4.e-** quels seraient les autres impacts organisationnels éventuels ?

Les critères PICOTS visant à guider la sélection et l'évaluation des études publiées pour répondre à ces questions organisationnelles sont détaillés ci-dessous :

→ Définition des conditions de réalisation spécifiques de l'USgHIFU pour le traitement des fibromes utérins symptomatiques (Q3.)

Critères de sélection et d'évaluation à appliquer	
Population cible	Femmes de 18 ans et plus non ménopausées, présentant un IMC inférieur à 35 kg/m ² et un ou plusieurs fibrome(s) utérin(s) symptomatique(s) pouvant être traités par HIFU : fibromes de type 2 à 6 selon la classification FIGO (fibromes non sous-muqueux), de taille maximale de 10 cm et accessibles au traitement par HIFU.
Intervention à évaluer	Traitement par ultrasons focalisés de haute intensité échoguidés (USgHIFU).
Conditions spécifiques de réalisation à définir	– Centres habilités à mettre en œuvre le traitement ; – Composition de l'équipe médicale ; – Qualification initiale et qualification complémentaire spécifique requise des professionnels réalisant le geste technique et interprétant les résultats de l'USgHIFU ; – Examens d'imagerie préopératoires nécessaires (IRM, Doppler...) ; – Conditions de sélection des patientes éligibles au traitement par USgHIFU ; – Définition de l'indication et des contre-indications ; – Protocole de sédation intraveineuse et qualification de l'opérateur injectant ; – Environnement (type de salle, équipement requis) ; – Chronologie de l'examen précisant la préparation, la réalisation du traitement, la fin de procédure thérapeutique, la surveillance post-intervention et le suivi post-intervention ; – Toute autre condition de réalisation qui serait jugée nécessaire à spécifier¹³.

¹³ L'exhaustivité des conditions de réalisation qui seront à définir ne pouvant être assurée *a priori* à ce stade du cadrage, toute autre condition de réalisation identifiée lors de l'évaluation qui serait jugée importante à définir sera intégrée au rapport final d'évaluation.

Critères de sélection et d'évaluation à appliquer	
Types de publications	– Études sélectionnées dans le cadre de la question 1 de l'évaluation ; – Tous autres documents ou études évaluant et/ou décrivant l'aspect organisationnel ainsi que l'apprentissage de la technique par USgHIFU (notamment recommandations, rapports ou avis institutionnels ou de collèges de professionnels).

→ Évaluation de l'impact organisationnel de la diffusion de l'USgHIFU (Q4)

L'identification des indicateurs d'impacts organisationnels pertinents suit le guide méthodologique de la HAS pour l'évaluation des impacts organisationnels des technologies de santé (19).

Critères de sélection et d'évaluation à appliquer	
Population cible	Femmes de 18 ans et plus non ménopausées, présentant un IMC inférieur à 35 kg/m ² et un ou plusieurs fibrome(s) utérin(s) symptomatique(s) pouvant être traités par HIFU : fibromes de type 2 à 6 selon la classification FIGO (fibromes non sous-muqueux), de taille maximale de 10 cm et accessibles au traitement par HIFU.
Intervention à évaluer	Traitement par ultrasons focalisés de haute intensité échoguidés (USgHIFU).
Comparateurs	– Myomectomie toutes voies d'abord - Et/ou – Embolisation des artères utérines
Critères d'évaluation	Q4.a et a'- L'USgHIFU permettrait-elle de réduire le délai d'attente avant intervention des patientes orientées actuellement vers a) une myomectomie ; a') une embolisation des artères utérines ? – Délai entre nécessité d'un traitement et programmation de celui-ci. Q4.b et b'- L'USgHIFU permettrait-elle de réduire la durée de la procédure thérapeutique et le délai avant retour à une activité normale comparativement à b) la myomectomie ; b') l'embolisation des artères utérines ? – Durée de l'intervention ; – Durée de l'hospitalisation ; – Durée avant retour au travail ou à une activité normale. Q4.c- Quel serait l'impact de la diffusion de l'USgHIFU en termes d'aménagement de locaux, de mobilisation de matériel, d'acquisition de nouveaux dispositifs et de moyens humains ? – Conditions d'acquisition d'unités thérapeutiques et d'habilitation au déploiement de la technique pour les centres ; – Description des types et quantité d'équipements, matériels, logiciels ou autres à acquérir spécifiquement ou à mobiliser pour la procédure ; – Description des impacts en termes d'aménagement et de mobilisation de locaux ; – Moyens humains médicaux (gynécologues et radiologues interventionnels) et paramédicaux afin que le déploiement de l'HIFU ne se fasse pas au détriment des activités chirurgicales ou de radiologie. Q4.d- Quels conditions d'apprentissage de la technique nécessite-t-elle de mettre en place ? – Qualification initiale des professionnels pouvant être formés à la technique ; – Modalités de la formation (fréquence, volume, contenu...) ; – Nombre d'actes permettant d'acquérir la maîtrise de la technique et de garantir la précision du geste technique ; – Nombre d'actes pour le maintien de la compétence ; – Conditions d'évaluation continue et d'encadrement de la pratique des professionnels habilités ; – Toutes autres modalités d'apprentissage jugées nécessaires à spécifier.
Types de publications	– Études sélectionnées dans le cadre de la question 1 de l'évaluation ; – Tous autres documents ou études évaluant et/ou décrivant l'aspect organisationnel ainsi que l'apprentissage de la technique (notamment recommandations, rapports ou avis institutionnels ou de collèges de professionnels).

Modalité de traitement par MRgHIFU

En cas de balance bénéfice/risque du MRgHIFU comparativement à la myomectomie et/ou l'embolisation des artères utérines, l'évaluation s'attachera à répondre aux questions organisationnelles suivantes :

- **Q5-** Quelles sont les conditions de réalisation spécifiques du MRgHIFU ?
- **Q6-** Si la modalité de traitement par MRgHIFU venait à être intégrée à la stratégie de prise en charge des fibromes utérins symptomatiques :
 - **Q6.a-** permettrait-elle de réduire le délai d'attente avant intervention des patientes orientées actuellement vers une myomectomie ?
 - **Q6.a'-** permettrait-elle de réduire le délai d'attente avant intervention des patientes orientées actuellement vers une embolisation des artères utérines ?
 - **Q6.b-** permettrait-elle de réduire la durée de la procédure thérapeutique et le délai avant retour à une activité normale comparativement à la myomectomie ?
 - **Q6.b'-** permettrait-elle de réduire la durée de la procédure thérapeutique et le délai avant retour à une activité normale comparativement à l'embolisation des artères utérines ?
 - **Q6.c-** quel serait son impact en termes d'aménagement de locaux, de mobilisation de matériel et d'acquisition de nouveaux dispositifs ?
 - **Q6.d-** quelles conditions d'apprentissage de la technique nécessiterait-elle de mettre en place ?
 - **Q6.e.** quels seraient les autres impacts organisationnels éventuels ?

Les critères PICOTS visant à guider la sélection et l'évaluation des études publiées pour répondre à ces questions organisationnelles sont détaillés ci-dessous :

→ Définition des conditions de réalisation spécifiques du MRgHIFU pour le traitement des fibromes utérins symptomatiques (Q5)

Critères de sélection et d'évaluation à appliquer	
Population cible	Idem Q3
Intervention à évaluer	Traitement par ultrasons focalisés de haute intensité guidé par IRM (MRgHIFU)
Conditions spécifiques de réalisation à définir	Idem Q3
Types de publications	– Études sélectionnées dans le cadre de la question 2 de l'évaluation ; – Tous autres documents ou études évaluant et/ou décrivant l'aspect organisationnel ainsi que l'apprentissage de la technique par MRgHIFU (notamment recommandations, rapports ou avis institutionnels ou de collèges de professionnels).

→ Évaluation de l'impact organisationnel de la diffusion du MRgHIFU (Q6)

L'identification des indicateurs d'impacts organisationnels pertinents suit le guide méthodologique de la HAS pour l'évaluation des impacts organisationnels des technologies de santé (19).

Critères de sélection et d'évaluation à appliquer	
Population cible	Idem Q4
Intervention à évaluer	Traitement par ultrasons focalisés de haute intensité guidé par IRM (MRgHIFU).
Comparateurs	Idem Q4
Critères d'évaluation	Idem Q4

Types de publications

- Études sélectionnées dans le cadre de la question 2 de l'évaluation ;
- Tous autres documents ou études évaluant et/ou décrivant l'aspect organisationnel ainsi que l'apprentissage de la technique (notamment recommandations, rapports ou avis institutionnels ou de collèges de professionnels).

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

Nous vous remercions pour le temps que vous consacrerez à la lecture de ce questionnaire. Ce dernier a pour objectif de vous permettre de préparer les points sur lesquels nous souhaiterions recueillir votre avis lors de la réunion du 14 mars prochain. Cette réunion est organisée dans le cadre de l'élaboration de la note de cadrage de l'évaluation. Pour mémoire, la note de cadrage correspond au protocole de l'évaluation à venir. Elle vise notamment à définir précisément les questions qui seront à traiter lors de l'évaluation et les méthodes et moyens requis pour y répondre.

Le premier objectif de l'évaluation consistera à déterminer la balance bénéfice/risque de l'HIFU dans l'indication des fibromes utérins comparativement aux traitements actuels de référence. Les douze questions que vous trouverez ci-dessous portent ainsi principalement sur la définition des critères PICOTS (*Population, Intervention, Comparator, Outcomes, Time, Study design*) visant à guider la sélection des études pertinentes à analyser pour répondre à cet objectif.

La note de cadrage que nous finaliserons à la suite de notre réunion d'échange sera transmise pour avis à l'ensemble des parties prenantes concernées par le sujet (professionnels et patients/usagers) avant examen par les instances internes de la HAS (Commission et Collège).

PARTIE 1 - Interventions à évaluer

Préambule

Votre demande déposée en septembre 2020 portait sur l'évaluation du traitement des fibromes utérins par ultrasons focalisés de haute intensité échoguidés (USgHIFU).

Suite à l'inscription de cette évaluation au programme de travail de la HAS, le Service d'Évaluation des Actes Professionnels (SEAP) a soumis au Collège de la HAS la proposition de méthodologie d'évaluation à appliquer. Le Collège de la HAS a alors décidé d'élargir le périmètre de l'évaluation en y intégrant l'évaluation le traitement des fibromes utérins par ultrasons focalisés de haute intensité guidés par IRM (MRgHIFU).

Les travaux d'évaluation du SEAP porteront ainsi sur chacune des deux modalités de guidage de l'HIFU. Ces dernières seront traitées séparément dans l'ensemble de l'évaluation.

Questions

Q1- Avez-vous des remarques / commentaires vis-à-vis de l'extension de l'évaluation au MRgHIFU ?

Q2- Dans votre demande vous indiquiez qu'aucun centre en France ne pratique à ce jour le traitement des fibromes utérins par USgHIFU :

- **2.a)** Quels sont, selon vous, les principaux freins à cette pratique à ce jour ?
- **2.b)** Avez-vous connaissance de centres français équipés d'unités thérapeutiques USgHIFU pour d'autres indications ?

Q3- Concernant la pratique du MRgHIFU, nous avons identifié que le CHU de Bordeaux était équipé d'une unité thérapeutique et qu'il y serait réalisé environ 60 interventions sur fibromes utérins par an :

- **3.a)** Avez-vous des informations complémentaires à apporter à ce sujet ?
- **3.b)** Quels sont, d'après-vous, les principaux freins à la diffusion plus large de cette pratique à ce jour ?

PARTIE 2 - Population

Préambule

D'après les informations que vous nous avez transmises dans votre dossier de demande, nous proposons de définir la population cible de l'USgHIFU de la façon suivante :

Femmes de 18 ans et plus, non ménopausées, présentant un IMC inférieur à 35 kg/m² et des fibromes utérins i) symptomatiques, ii) de types 2 à 6 selon la classification FIGO, iii) au nombre maximum de 5 et iv) de taille maximale de 10 cm.

Cette définition serait reprise dans le critère « Population » du PICOTS de sélection des études.

Questions

Q4- Cette définition vous semble-t-elle correcte ? Sinon quelles modifications y apporteriez-vous ?

Q5- Vis-à-vis de l'utilisation de cette définition pour la sélection de la littérature, pensez-vous qu'elle pourrait être trop restrictive ? Autrement dit y a-t-il des variations pouvant être tolérées en termes de critères d'IMC, de nombre et taille des fibromes et qui nécessiteraient d'élargir la définition de la population ?

Q6- Confirmez-vous que la définition de la population cible reste la même pour la modalité de guidage MRgHIFU ?

PARTIE 3 - Comparateur(s) pertinent(s)

Préambule

Dans votre dossier de demande vous indiquez trois traitements de référence auxquels comparer l'HIFU : l'hystérectomie, la myomectomie et l'embolisation des artères utérines. En raison de l'absence de hiérarchie prédéfinie entre ces différentes options thérapeutiques dans les recommandations, il apparaît a priori adapté d'évaluer la balance bénéfice risque de l'HIFU comparative à chacun de ces trois traitements de référence.

Néanmoins, en considérant l'intérêt revendiqué de l'HIFU, notamment son caractère conservateur de l'utérus et sa préservation de la fertilité, il conviendrait de définir le comparateur jugé le plus pertinent parmi les deux techniques les plus conservatrices que sont la myomectomie et l'embolisation des artères utérines. L'hystérectomie dans ce contexte étant un traitement radical ne répondant pas aux mêmes enjeux.

Questions

Q7- En pratique, parmi les deux interventions non médicamenteuses les plus conservatrices recommandées actuellement pour le traitement des fibromes utérins, y en a-t-il une qui est proposée en première intention aux femmes répondant à la définition de la population cible de l'HIFU ?

Q8- Concernant la myomectomie, afin de ne pas surestimer la balance bénéfice/risque de l'HIFU, le choix des voies d'abord les moins invasives est à privilégier. Au regard des caractéristiques des fibromes pouvant être traités par HIFU (types 2 à 6, taille ≤ 10 cm, nombre ≤ 5), la comparaison de l'HIFU avec la myomectomie selon les voies d'abord par laparoscopie et hystéroscopie uniquement vous semble-t-elle adaptée ? Sinon quelle alternative proposeriez-vous ?

Q9- Si toutefois vous considérez que l'hystérectomie doit être considérée comme comparateur, alors la comparaison de l'HIFU avec l'hystérectomie selon les voies d'abord par laparoscopie et voie vaginale uniquement vous semble-t-elle adaptée ? Sinon quelle alternative proposeriez-vous ?

PARTIE 4 - Critères de jugement (Outcomes)

Préambule

Dans le cadre de l'évaluation comparative de la balance bénéfice/risque de l'HIFU, il est nécessaire de définir – pour chaque comparateur – les critères de jugement d'efficacité et de sécurité pertinents. La note de cadrage s'attachera ainsi à présenter pour chaque comparateur :

- Le critère principal d'efficacité qui sera en priorité un critère clinique reflétant l'effet du traitement sur les symptômes ayant conduit à l'intervention ;
- Les éventuels critères secondaires d'efficacité qui pourront être des critères cliniques et/ou des critères fonctionnels tels que la qualité de vie ;
- Le critère principal de sécurité ;
- Les éventuels critères secondaires de sécurité.

Questions

Q9- Le critère principal d'efficacité que vous proposez dans le dossier de demande est le critère fonctionnel d'amélioration de la qualité de vie. En parallèle de ce critère fonctionnel, quel critère clinique reflétant l'effet du traitement sur les symptômes ayant conduit à l'intervention proposeriez-vous en critère principal pour évaluer la balance bénéfice/risque comparative de l'HIFU ?

Q10- Au regard des limites attendues de l'HIFU par rapport aux comparateurs, un des critères d'efficacité secondaires pertinent serait le taux de réintervention pour récurrence. Un délai de suivi sur un an minimum vous semble-t-il pertinent pour juger de l'efficacité de l'HIFU au regard du critère principal qui sera choisi, de la qualité de vie ou encore du taux de réintervention pour récurrence ? Sinon, quel délai minimum de suivi à rechercher dans les études vous semblerait le plus pertinent ?

PARTIE 5 - Consultations externes à mener

Préambule

Les parties prenantes (conseils nationaux professionnels et associations de patients) concernées par le traitement par HIFU seront consultées dans le cadre de la note de cadrage puis dans le cadre de l'évaluation. Les parties prenantes à consulter identifiées à ce stade sont listées dans le tableau ci-dessous.

Spécialités	Nom de l'organisme à solliciter
Radiologues interventionnels	Conseil national professionnel de radiologie et imagerie médicale (G4)
Gynécologues médicaux, gynécologues obstétricaux	Conseil national professionnel de gynécologie et obstétrique et gynécologie médicale (CNPGO et GM)
Médecins généralistes	Collège de la médecine générale (CMG)
Infirmiers	Conseil national professionnel infirmier
Infirmiers anesthésistes	Conseil national professionnel des infirmier(e)s-anesthésistes (CNPIA)
Association de patients et d'usagers	Fibrome info France

Questions

Q11- Estimez-vous que toutes les spécialités concernées ont été identifiées ? Sinon, lesquelles ajouteriez-vous ?

Q12- Souhaitez-vous suggérer d'autres associations de patients à consulter ?

Annexe 10. Compte-rendu de la réunion de cadrage avec le demandeur

Réunion de cadrage du 14 mars 2023 – Visioconférence TEAMS

Participants :

- Pr Hervé Fernandez – Pour le CNPGO et GM (Demandeur)
- Nadia Squalli – HAS SEAP (Adjointe au chef de service)
- Lucile Migault – HAS SEAP (Cheffe de projet)

Contexte et déroulé de la réunion

Cette réunion HAS / demandeur a été organisée dans le contexte du cadrage de l'évaluation du traitement des fibromes utérins par ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU). En amont, un questionnaire a été transmis par la HAS au demandeur afin de présenter les éléments sur lesquels son avis serait recueilli lors de la réunion. Ce questionnaire est disponible en Annexe 9.

En première partie de réunion, une présentation de 15 minutes a été réalisée par la HAS afin i) de rappeler la démarche générale d'évaluation des actes professionnels qui est suivie à la HAS et ii) de présenter la structure et le contenu de la note de cadrage en cours d'élaboration.

Suite à cette présentation, le Pr Fernandez a rappelé :

- qu'il n'existe pas de traitement médicamenteux des fibromes. Les seules thérapeutiques en France sont les interventions chirurgicales par hystérectomie ou myomectomie et l'embolisation des artères utérines. Vis-à-vis de ces thérapeutiques, ni l'hystérectomie, ni l'embolisation des artères utérines ne permettent de préserver la fertilité. Cela ne laisse qu'une option chirurgicale aux femmes désireuses de préserver une possibilité de grossesse. Ce contexte motivant la nécessité du déploiement de l'HIFU comme alternative non chirurgicale pour ces femmes ;
- que le traitement par HIFU ne nécessite pas d'anesthésie locale ou générale mais qu'il est associé à une sédation intraveineuse. Cette dernière doit être réalisée par un anesthésiste et non par le praticien (gynécologue ou radiologue) réalisant l'acte.

Questionnements HAS et réponses du demandeur

Cf. questionnaire en Annexe 9 pour le détail des questions posées et de leur contexte.

PARTIE 1 : Interventions à évaluer

- Au sujet de l'extension du périmètre de l'évaluation à la modalité de traitement HIFU guidé par IRM (MRgHIFU) en complément de la modalité guidée par échographie (USgHIFU), le Pr Fernandez a indiqué que le CNPGO et GM n'y voyait pas d'obstacle. Une demande conjointe d'évaluation portant sur les deux modalités de guidage avait déjà été discutée entre le CNPGO et GM et le G4, mais n'avait finalement pas abouti.
- Au sujet des centres pratiquant le MRgHIFU en France, le Pr Fernandez indique qu'il y avait initialement deux centres : Bordeaux et Tours. Tours a stoppé son activité en raison notamment i) du coût pour les patientes qui était très élevé et non pris en charge, ii) de la durée importante de l'intervention (3 heures) et iii) de l'analyse des résultats qui ne rapportait que 60 % d'efficacité. A Bordeaux, la pratique reste limitée à 50 à 70 actes par an en raison du coût très important pour les patientes (environ 6 000 euros) et parce que les interventions ne sont réalisées que le week-end afin de ne pas bloquer des disponibilités d'IRM durant plusieurs heures en semaine.
- Concernant l'absence de pratique de l'USgHIFU en France, le Pr Fernandez indique que - bien que certains centres souhaiteraient la développer - le frein majeur est l'absence de remboursement. Il souligne les avantages de la modalité de guidage par échographie par rapport à l'IRM : i) une efficacité rapportée de 80 % (vs 60 % pour le MRgHIFU), ii) une durée maximale d'intervention de 90 minutes (vs 3 heures

pour le MRgHIFU) et iii) l'existence de plusieurs compagnies développant les unités thérapeutiques (vs une seule pour le MRgHIFU).

- Le Pr Fernandez précise que des centres français disposent d'unités thérapeutiques d'USgHIFU pour d'autres indications que les fibromes. Il s'agit toutefois de machines différentes qui ne peuvent être utilisées pour le traitement des fibromes car les transducteurs à ultrasons associés aux unités de traitement varient selon les indications.

PARTIE 2 : Population

- Le Pr Fernandez indique que la population des femmes qui pourrait bénéficier de l'USgHIFU correspondrait à environ un tiers des femmes qui sont prises en charge actuellement en France pour un traitement des fibromes utérins.
- Le Pr Fernandez valide la définition de la population cible de l'USgHIFU proposée : *femmes de 18 ans et plus, non ménopausées, présentant un IMC inférieur à 35 kg/m² et des fibromes utérins i) symptomatiques, ii) de types 2 à 6 selon la classification FIGO, iii) au nombre maximum de 5 et iv) de taille maximale de 10 cm.*
- La définition de la population cible du MRgHIFU devra être différente de celle de l'USgHIFU car en pratique, le MRgHIFU est réalisé sur un fibrome unique. La population cible du MRgHIFU est donc la suivante : *femmes de 18 ans et plus, non ménopausées, présentant un IMC inférieur à 35 kg/m² et un unique fibrome utérin symptomatique, de types 2 à 6 selon la classification FIGO et de taille maximale de 10 cm.*

PARTIE 3 : Comparateur(s) pertinent(s)

- Le Pr Fernandez précise que le seul comparateur pertinent est la myomectomie. En effet, il s'agit du seul traitement permettant une préservation de la fertilité au même titre que l'HIFU. L'HIFU serait ainsi une alternative à cette chirurgie pour les femmes qui désirent des grossesses futures. L'hystérectomie et l'embolisation des artères utérines ne permettant pas de préserver la fertilité, ne répondent pas aux mêmes enjeux et ne sont pas des comparateurs pertinents.
- Concernant les voies d'abord à considérer pour la myomectomie, le Pr Fernandez indique qu'elles sont toutes pertinentes au regard des caractéristiques des fibromes ciblés par l'HIFU. Les voies d'abord à considérer sont donc : laparoscopie, laparotomie, hystéroscopie et robot-assistée.

PARTIE 4 : Critères de jugement (Outcomes)

- Après échanges avec le Pr Fernandez, les critères de jugement à considérer pour l'évaluation de la balance bénéfice/risque de l'HIFU comparative à la myomectomie ont été définis. Ils sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Critères d'efficacité	
Principal	Réduction des saignements anormaux (en termes de volume / durée / fréquence - ménorragies / métrorragies)
Secondaires	– Amélioration de la qualité de vie (évaluée avec les échelles UFS-QOL ou SF-36) – Taux de récurrence des symptômes liés aux fibromes – Taux de réintervention pour récurrence ou résidu (réintervention par la même technique ou une autre technique) – Préservation de la fertilité (taux de grossesses et fréquences et gravité des complications de grossesse) – Réduction du volume des fibromes (critère non comparatif)
Critères de sécurité	
Principal	Fréquence et degré de gravité des complications à court terme (per- et post-intervention) et à long terme

- Concernant les réinterventions, le Pr Fernandez souligne que leur taux peut être plus élevé avec l'HIFU, du fait qu'il s'agit d'une nouvelle technique, mais que cela doit être mis en balance avec le fait qu'une réintervention par HIFU est moins invasive qu'un traitement chirurgical et qu'elle est moins contraignante pour les patientes (peu d'effets secondaires, absence d'arrêt de travail, hospitalisation en ambulatoire).

- Concernant le délai de suivi pertinent à rechercher dans les études, le Pr Fernandez préconise un délai minimum de 6 mois (pour les critères d'efficacité et les complications à court terme) et allant jusqu'à 2 ans (pour les taux de grossesse et les complications à long terme).

PARTIE 5 : Consultations externes à mener

- Après échanges avec le Pr Fernandez, les parties prenantes concernées par le traitement par HIFU qui seront consultées dans le cadre de la note de cadrage puis dans le cadre de l'évaluation ont été définies dans le tableau ci-dessous.

Spécialités	Nom de l'organisme à solliciter
Radiologues interventionnels	Conseil national professionnel de radiologie et imagerie médicale (G4)
Gynécologues médicaux, gynécologues obstétricaux	Conseil national professionnel de gynécologie et obstétrique et gynécologie médicale (CNPGO et GM)
Anesthésistes réanimateurs	Conseil national professionnel d'anesthésie-réanimation
Infirmiers anesthésistes	Conseil national professionnel des infirmier(e)s-anesthésistes (CNPIA)
Associations de patients et d'utilisateurs	Fibrome info France, EndoFrance, ENDOMind

Annexe 11. Opinion des parties prenantes¹⁴

QUESTIONNAIRE

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

Question préliminaire

Préambule

Pour le cadrage de cette évaluation, il est prévu de recueillir l'opinion de sept organisations :

- Le Conseil national professionnel de radiologie et imagerie médicale (G4) ;
- Le Conseil national professionnel de gynécologie et obstétrique et gynécologie médicale (CNP GO et GM) ;
- Le Conseil national professionnel d'Anesthésie-Réanimation ;
- Le Conseil national professionnel des infirmier(e)s-anesthésistes (CNPIA) ;
- L'association Fibrome info France ;
- L'association EndoFrance ;
- L'association ENDOMind.

Question 1

Y-at-il un ou plusieurs organisme(s) absent(s) de cette liste et dont la contribution se révélerait - selon votre organisation - pertinente pour la définition du champ de l'évaluation et l'appréciation de la note de cadrage ? Si oui, le(s)quel(s) suggèreriez-vous et pourquoi ?

Réponse :

G4	Non
CNP GO et GM	Non pour nous mais nous pouvons nous poser la question des associations consacrées à endométriose, est-ce dans l'objectif de traiter par HIFU aussi les adénomyomes ce qui serait une très bonne idée ?
Fibrome Info France	RAS

Demande

Préambule

Comme exposé dans la note de cadrage, la demande initiale déposée à la HAS par le CNP GO et GM portait sur l'évaluation du traitement des fibromes utérins par ultrasons focalisés de haute intensité échoguidés (USgHIFU). Suite à l'inscription de cette évaluation au programme de travail de la HAS, le Collège de la HAS a

¹⁴ Trois principaux éléments exprimés ci-dessous par les parties prenantes n'ont pas été retenus : i) la proposition d'évaluation comparative des deux modalités de guidage de l'HIFU entre elles, ainsi qu'à la technique d'ablation par radiofréquences. Ces options thérapeutiques n'étant pas des options validées à ce jour pour les fibromes utérins, elles ne sont pas considérées comme comparateurs pertinents pour cette évaluation ; ii) Monaco ne dépendant pas du système de santé français, il n'a pas été ajouté comme centre pratiquant le MRgHIFU en France ; iii) les scores de sévérité des symptômes ou de qualité de vie étant des critères composites et fonctionnels, ils ne sont pas retenus comme critères principaux pour évaluer la balance bénéfice/risque de l'HIFU. Ils leur sont préférés les critères cliniques d'amélioration des saignements d'une part et des douleurs ou gênes liées aux fibromes d'autre part.

décidé d'élargir le périmètre de l'évaluation en y intégrant l'évaluation du traitement des fibromes utérins par ultrasons focalisés de haute intensité guidés par IRM (MRgHIFU).

Question 2

Votre organisme/association a-t-il/elle des commentaires à émettre au sujet de la décision d'extension du périmètre de l'évaluation au MRgHIFU ?

Réponse :

G4	Cet élargissement nous paraît indispensable, ce d'autant que l'IRM est la seule modalité de guidage utilisée à ce jour en France en pratique clinique, et que c'est la technique pour laquelle on dispose d'une part importante de la validation scientifique.
CNPGO et GM	Oui, cette décision me paraissant parfaitement en accord avec l'expérience française dans ce domaine qui a été faite pendant 7 années (CHU de Tours avec insightec et de Bordeaux philips et qui continue sur Bordeaux à moindre niveau). La nécessaire collaboration pour le diagnostic, l'encadrement et le suivi des fibromes utérins d'une relation gynécologue et radiologue interventionnel efficiente quelle que soit la méthode utilisée pour MRgHIFU comme pour USgHIFU Les intérêts des deux techniques pour d'autres localisations parfois différentes afin de pouvoir étendre et de mutualiser l'utilisation des machines à d'autres indications en cancérologie, par exemple cf. X Zhang, Journal of Nuclear Medicine September 2021, 62 (9) 1181-1188. L'efficacité semblant similaire avec une durée d'intervention plus courte pour l'échographie et un cout de ce fait moins important. Y Wang Korean J Radiol 2018;19(4):724-732
Fibrome Info France	Notre association n'a aucune objection à l'extension du périmètre de l'évaluation aux ultrasons focalisés sous guidage IRM.

Contexte

Préambule

La partie **CONTEXTE** de la note de cadrage (Chapitre 1.2. pages 1 à 5) présente la définition et l'épidémiologie des fibromes utérins, la stratégie de prise en charge actuelle de ces derniers en France et introduit la technique de traitement par HIFU (brève description de l'acte, degré de diffusion en France, population ciblée et contre-indications et place de la technique dans les recommandations).

Question 3

Votre organisme/association a-t-il/elle des précisions et/ou commentaires à émettre au sujet des éléments présentés dans cette partie **CONTEXTE** de la note de cadrage ?

Réponse :

G4	Point 1. « Seule la myomectomie permet aux patientes de conserver une fertilité ultérieure (page 3 ligne 24) » : cette affirmation n'est pas exacte et doit être supprimée. Elle fait référence à l'annexe 5 dont le contenu « incertitudes vis-à-vis de la préservation de la fertilité », concernant le traitement par embolisation des fibromes utérins ne porte pas le même message. En effet, l'absence de preuve sur des effets délétères ou pas de l'embolisation dans le domaine de la fertilité, en rapport avec le manque d'études randomisées comparatives et des résultats discordants de la littérature, ne constitue pas une preuve de sur-risque de l'embolisation des artères utérines pour la fertilité.
----	---

Il convient de citer deux références édifiantes dans le domaine « fertilité et embolisation vs myomectomie pour le traitement des fibromes utérins symptomatiques » :

- la méta-analyse publiée en 2020 (1) qui conclue qu'« une grossesse en toute sécurité après embolisation des artères utérines est évidemment possible, résultant en la naissance d'un enfant normal et en bonne santé » ;

- l'étude prospective randomisée la plus récente publiée dans le NEJM en 2020 par Manyonda *et al.* (2) qui montre au contraire un taux plus élevé de grossesses dans le bras « embolisation ».

Il convient en 2023 de rappeler que d'un point de vue historique, la recommandation de privilégier la myomectomie à l'embolisation ne repose que sur les résultats d'une étude publiée en 2008 (3), pour lesquels les biais ont été rapporté par Torre (4) : étude non construite pour comparer la fertilité, attente différente des patientes en termes de fertilité dans les deux groupes, hystéroscopie réalisée seulement dans le bras myomectomie, et embolisation non conforme aux standards de pratique recommandés (taille des particules, expérience opérateur).

1. Ghanaati *et al.* Pregnancy and its outcomes in patients after uterine fibroid embolization: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2020;43:1122-1133

2. Manyonda I, Belli A-M, Lumsden M-A, *et al.* Uterine-artery embolization or myomectomy for uterine fibroids. *N Engl J Med* 2020; 383: 440-51

3. Mara *et al.* Mid-term clinical and first reproductive results of a randomized controlled trial comparing uterine fibroid embolization and myomectomy. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2008 ;31 :73-85

4. Torre *et al.* Uterine. artery embolization for severe symptomatic fibroids: effects on fertility and symptoms. *Hum Reprod* 2014 ;29 :490-501

Ainsi, en l'état actuel des connaissances, la plupart des équipes recommandent la myomectomie en première intention et l'embolisation en option en cas de myomectomie à risque (comorbidités, extension du fibrome, antécédents de myomectomie), ou si la femme ne souhaite pas de myomectomie. Exclure le traitement par embolisation sur ce principe consisterait de facto à exclure le traitement par HIFU (dont le mécanisme d'action repose sur l'obtention d'une nécrose des fibromes tout comme l'embolisation) chez les patientes désireuses de grossesses, car il n'y a pas de données suffisantes également pour cette technique dans le domaine de la fertilité, comme souligné par le NICE (rapporté annexe 7) : « ...la possibilité de futures grossesses ne soit pas certaine ».

Point 2 :

Personnel en salle : (page 4 ligne 3 à 5). Concernant le personnel paramédical nécessaire à la réalisation du traitement par HIFU, il est indiqué la présence d'une infirmière (IDE) en dehors du personnel nécessaire pour l'analgésie (anesthésiste et infirmière anesthésiste). Ce point doit être modifié et remplacé par « infirmière IDE ou Manipulateur en électroradiologie ». Le manipulateur est formé et compétent pour participer à la prise en charge des patients en radiologie interventionnelle percutanée par guidage ultrasonique ou IRM, et sa présence est de plus indispensable pour les actes avec guidage IRM.

Point 3 :

Degré de diffusion en France :

On peut rajouter Monaco qui vient de mettre en place le traitement par HIFU sous guidage IRM.

Il peut également être signalé que l'équipement bordelais est ancien et que les évolutions technologiques actuelles permettent d'optimiser et de raccourcir la durée du traitement par HIFU sous monitoring IRM.

Point 4 :

Population ciblée : (page 4 lignes 25-30)

Il n'y a aucun fondement scientifique pratique ou organisationnel à inclure des patientes avec des nombres ou topographies de fibromes différents à traiter en fonction de la modalité de guidage. Si la durée du traitement avec monitoring IRM est plus longue que sous guidage par ultrasons, c'est essentiellement lié à la durée d'installation de repérage et cartographie initiale, qui est peu augmentée avec le nombre de fibromes à traiter. C'est la nécessité de devoir attendre le refroidissement de la peau entre chaque épisode de chauffage, identique quel que soit le monitoring US ou IRM, qui est responsable de la longueur du traitement. De ce fait traiter plusieurs fibromes est possible avec le guidage IRM. Comme rapporté dans votre document annexe 7 l'ACR (2018) conseille d'inclure des patientes avec 1 à 3 fibromes dominants.

Dans les critères d'inclusion, il ne faut pas différencier le nombre de fibromes selon la modalité du guidage.

Enfin dans les critères d'inclusion indiquer « fibromes accessibles au traitement par HIFU » est nécessaire. Ce caractère est indépendant de la technique de monitoring mais de la localisation (profondeur) du fibrome à traiter et des interpositions de gaz digestif, qui empêchent le passage des ultrasons.

Point 5 :

Délimitation du thème (page 6-7)

L'affirmation : « L'hystérectomie et l'embolisation des artères utérines, ne permettant pas de préserver la fertilité, ne répondent pas aux mêmes enjeux » est fautive comme souligné dans le point 1 : l'embolisation des artères utérines doit être exclue des techniques ne préservant pas la fertilité.

Le schéma d'étude proposé manque de pertinence clinique car il ne permet pas d'évaluer les avantages et inconvénients respectifs de toutes les techniques offrant un traitement conservateur. Ce point est souligné dans le NICE (cité annexe 7) : « Il serait utile de réaliser des études comparant cette technique avec d'autres utilisées telle que l'embolisation des artères utérines ou l'HIFU guidée par IRM ».

En 2023 il serait opportun et pertinent de comparer traitement par HIFU avec monitoring US, traitement par HIFU avec monitoring MR, embolisation des artères utérines et même traitement par ablation radiofréquence des fibromes utérins.

Point 6 :

Annexe 3 :

Embolisation des artères utérines (page 14) : remplacer « petite incision fémorale » par « ponction de l'artère fémorale ». L'artère fémorale n'est jamais incisée !

Concernant la durée de l'intervention, non précisée, une durée moyenne de 60-90 min peut être indiquée

Equipe médicale requise : La présence d'un anesthésiste ou infirmière anesthésiste dépend de la technique d'analgésie utilisée. Il serait préférable d'ajouter « Anesthésiste et infirmière anesthésiste en fonction du type d'analgésie » (certains centres réalisent des embolisations

		utérines en l'absence d'anesthésiste ou d'IADE puisqu'ils utilisent un protocole d'analgésie sous la responsabilité du radiologue interventionnel)
CNPGO et GM		Le Chu de Tours ne fait plus les HIFU et ne dispose plus de la machine. Mais les premiers résultats avaient été publiés dès 2011 : Marret H, Bleuzen A, Guérin A, Lauvin-Gaillard MA, Herbreteau D, Patat F, Tranquart F. Résultats préliminaires de la destruction des fibromes utérins par ultrasons focalisés contrôlée par résonance magnétique [French first results using magnetic resonance-guided focused ultrasound for myoma treatment]. Gynecol Obstet Fertil. 2011 Jan;39(1):12-20. La plupart des études importantes sont chinoises et même si elles sont nombreuses et avec de grosses populations, peu sont comparatives avec d'autres techniques. Elles n'ont pas été incluses à ce jour dans les recommandations françaises aussi car cette technique n'est pas utilisée et donc très peu accessible aux praticiens et aux patientes à ce jour en France faute de nomenclature et de prise en charge, objectif de cette demande.
Fibrome France	Info	Il nous semble important de rappeler ici que le fibrome utérin est une pathologie hormono-dépendante pour laquelle il n'existe à ce jour aucun traitement curatif, à l'exception de la solution radicale qu'est l'hystérectomie. Il nous semble également important de mentionner le fort taux de récurrence de la pathologie fibromateuse. Le caractère récidivant de cette maladie et l'absence de traitement curatifs, exposent les femmes à des traitements répétés et multiples pouvant compromettre les chances de procréation.

Enjeux

Préambule

La partie ENJEUX de la note cadrage (Chapitre 1.3 page 5) décrit les enjeux attendus de la technique de traitement des fibromes utérins par HIFU. Ces enjeux sont d'ordre cliniques et organisationnels.

Question 4

Votre organisme/association a-t-il/elle des précisions et/ou commentaires à émettre au sujet des ENJEUX de l'HIFU présentés dans la note de cadrage ?

Réponse :

G4	Le CNP de radiologie partage le point de vue énoncé dans les enjeux, et en particulier l'importance de promouvoir tous les traitements conservateurs pour toutes les femmes, pas seulement eu égard à un moindre impact en termes de durée d'hospitalisation et d'arrêt de travail et d'amélioration de la qualité de vie après traitement, mais également pour diminuer les impacts psychologiques parfois délétères des traitements non conservateurs. Les attentes des patientes pour une prise en charge personnalisée sont importantes, ainsi que la demande d'informations adaptées, comme en témoigne la mise en place de mon-fibrome.fr, outil d'aide à la décision partagée, proposé par l'ARS Ile-de-France et très diffusé sur le territoire. Ces informations doivent reposer sur des faits scientifiques validés. L'étude et la comparaison des bénéfices et inconvénients idéalement de toutes les techniques conservatrices est la seule façon de répondre aux attentes des patientes.
CNPGO et GM	Pour les enjeux cliniques et organisationnels : ce ne sont pas les mêmes médecins qui prendraient en charge les patientes : gynécologues ou radiologues pour USgHIFU, radiologues pour MRgHIFU ou radiologues interventionnels pour l'embolisation. Le caractère très peu invasif de la technique autorise la répétition des traitements plus que des réinterventions comparée à la myomectomie et à l'embolisation des artères utérines qui

sont plus exhaustives en cas de myomes multiples mais que l'on essaye de limiter chez la même patiente.

En effet il est possible pour une patiente avec plusieurs myomes accessibles de répéter de manière programmée les séances de myolyse par HIFU.

Il est possible d'ajouter que c'est de l'interventionnel hors bloc mais aussi hors salle de radiologie interventionnelle mais avec une salle dédiée voir une IRM dédiée selon la technique. Le traitement par MRgHIFU et USgHIFU se pratique en ambulatoire en Europe et en Chine sans même une anesthésie dans des structures non chirurgicales.

L'intérêt sur la fertilité est maintenant bien noté même si l'on ne peut pas dire qu'il y a amélioration de la fertilité ? Les essais randomisés entre les techniques ne sont pas contre placebo et sont très difficiles à mettre en place

A Akhatova Int. J. Environ. Res. Public Health 2023,20, 4480

Li F Int J Hyperthermia. 2023;40(1):2155077.

Sur le plan CLINIQUE cela ouvre des perspectives

L'HIFU permet une réponse thérapeutique possible en début de pathologie sur une pathologie paucisymptomatique sans risque d'effets délétères majeurs sur l'utérus et de ce fait autoriserait de réduire les traitements plus agressifs souvent nécessaires devant une pathologie avancée en taille ou en nombre.

Elle peut limiter le retard thérapeutique observé chez certaines patientes du fait du refus de la chirurgie ou de thérapeutique invasive en l'absence de traitement médical efficace au long cours pour la maladie fibromateuse et de fait entraîner une limitation des frais de consultations répétées, prescription de médicaments à visée symptomatique douleur anémie..., arrêts de travail).

Fibrome France	Info	L'offre de soins destinée aux femmes qui souffrent de fibromes demeure à ce jour majoritairement chirurgicale. Avec un risque majeur lié à la multiplication d'interventions invasives chez les femmes sujettes à récurrences, ayant souvent comme unique préconisation thérapeutique : la myomectomie ou l'hystérectomie. Les enjeux cliniques et organisationnels du traitement des fibromes par HIFU ont une résonance particulière pour l'association Fibrome Info France et pour les femmes touchées par la pathologie fibromateuse. D'une part en raison de la possibilité de démocratisation de l'HIFU et l'accessibilité de ce traitement innovant à un grand nombre de femmes. D'autre part en raison de l'absence d'hospitalisation et la rapidité de récupération qu'offre cette technique non-invasive. Au-delà des enjeux cliniques et organisationnels, se pose aussi la question de la place de la radiologie interventionnelle dans la prise en charge de la pathologie fibromateuse au regard de la prédominance des traitements chirurgicaux souvent préconisés aux femmes comme unique solution.
-------------------	------	--

Délimitation du thème / questions à traiter

Préambule

La partie DÉLIMITATION DU THÈME / QUESTIONS A TRAITER de la note de cadrage (Chapitre 1.6 pages 6 à 8) présente i) les questions relatives à l'évaluation de la balance bénéfice/risque de l'HIFU, ii) les critères PICOTS visant à guider la sélection des études qui permettront de répondre à ces deux questions ainsi que la justification de ces critères, iii) les questions relatives à l'évaluation des aspects organisationnels le cas échéant (détaillées en Annexe 8 pages 26 à 29) et iv) les critères PICOTS visant à guider la sélection des études qui permettront de répondre à ces questions organisationnelles (détaillés en Annexe 8 pages 24 à 26).

Question 5

Votre organisme/association a-t-il/elle des précisions et/ou commentaires à émettre au sujet des deux QUESTIONS D'ÉVALUATION DE LA BALANCE BÉNÉFICE/RISQUE de l'HIFU ? Pour mémoire ces deux questions sont les suivantes :

- **Q1-** Quelle est la balance bénéfice/risque de l'USgHIFU chez les patientes présentant des fibromes utérins symptomatiques et ciblées par cette option thérapeutique comparativement à la myomectomie ?
- **Q2-** Quelle est la balance bénéfice/risque du MRgHIFU chez les patientes présentant des fibromes utérins symptomatiques et ciblées par cette option thérapeutique comparativement à la myomectomie ?

Réponse :

G4	Non.
CNPGO et GM	La plus grande rapidité de traitement de l'USgHIFU par réduction du temps opératoire renforce le bénéfice car le cout d'utilisation en est diminué. De même elle permet la répétition des procédures et donc le traitement de plus de myomes en une fois ou en plusieurs séances. Les risques sont minimes et similaires avec les deux techniques. La myomectomie voie haute est une intervention à risque de complications per et post op mais aussi sur la fertilité (intervention adhésiogène +++), sur la grossesse (utérus cicatriciel) sans avoir les bénéfices de l'hystérectomie qui supprime tout risque de récurrence.
Fibrome Info France	RAS

Question 6

Votre organisme/association a-t-il/elle des précisions et/ou commentaires à émettre au sujet des POPULATIONS CIBLES retenues dans le cadre des critères PICOTS ? Pour mémoire ces populations sont les suivantes :

- **Population éligible au traitement par USgHIFU :** femmes de 18 ans et plus, non ménopausées, présentant un IMC inférieur à 35 kg/m² et un nombre maximum de cinq fibromes utérins symptomatiques de type 2 à 6 selon la classification FIGO et de taille maximale de 10 cm.
- **Population éligible au traitement par MRgHIFU :** femmes de 18 ans et plus, non ménopausées, présentant un IMC inférieur à 35 kg/m² et un unique fibrome utérin symptomatique de type 2 à 6 selon la classification FIGO et de taille maximale de 10 cm.

Réponse :

G4	La définition des populations cibles doit être modifiée, comme énoncé point 4, sans différence concernant le nombre de fibromes pour les deux techniques de monitoring US ou IRM. Il n'y a aucun fondement scientifique pratique ou organisationnel à inclure des patientes avec des nombres ou topographies de fibromes différents, à traiter en fonction de la modalité de monitoring. Si la durée du traitement avec monitoring IRM est plus longue que sous guidage par ultrasons, c'est essentiellement lié à la durée d'installation, de repérage et cartographie initiale, qui est peu augmentée avec le nombre de fibromes à traiter. C'est la nécessité de devoir attendre le refroidissement de la peau entre chaque épisode de chauffage identique, quel que soit le monitoring US ou IRM, qui est responsable de la longueur du traitement. De ce fait, traiter plusieurs fibromes est possible avec le guidage IRM. Comme rapporté dans votre document annexe 7 l'ACR (2018) conseille d'inclure des patientes avec 1 à 3 fibromes dominants. Dans les critères d'inclusion, il ne faut pas différencier le nombre de fibromes selon la modalité du guidage. Enfin, parmi les critères d'inclusion, indiquer « fibromes accessibles au traitement par HIFU » est nécessaire. Ce caractère est indépendant de la technique de monitoring mais de la localisation (profondeur) du fibrome à traiter et des interpositions de gaz digestif.
CNPGO et GM	Ces critères de sélection de la population ne doivent pas être limitant, cette sélection de population cible est la plus favorable et la plus raisonnable mais il est possible de traiter par USgHIFU une patiente avec un myome plus volumineux de 7 ou 8 cm et 7 ou 8 myomes de 1-à-2 cm qui ne seront pas touchés La disponibilité de l'IRM dédiée ou non et la durée de traitement sont deux des arguments qui limitent le nombre de fibrome à détruire mais il est possible de traiter deux myomes de 4 ou 5 cm. De même il est possible d'associer les thérapeutiques, l'hystéroscopie opératoire d'un myome sous muqueux type 0 et la myolyse par hifu d'un myome associé type 2-5. Il y a avec l'HIFU aussi la nécessité de pouvoir réaliser le traitement de par la localisation du myome à traiter sans interposition d'anse digestive ce qui n'est pas toujours le cas. Mais un des intérêts de l'USgHIFU est la possibilité d'accéder aux myomes utérins quelque que soit leur localisation antérieure ou postérieure ce qui n'est pas le cas avec l'HIFU sous IRM. En fait il sera important d'avoir l'accès aux trois possibilités chirurgie, HIFU et embolisation car chaque procédure aura sa bonne indication d'où l'intérêt d'une RCP fibrome pour la choisir.
Fibrome Info France	L'HIFU est une innovation thérapeutique pouvant certes enrichir l'offre de soins destinée aux femmes qui souffrent de fibromes utérins. Nous notons toutefois plusieurs critères restrictifs qui constituent à nos yeux un frein à l'accès à ce traitement. La taille maximale des fibromes pouvant être traités, fixée à 10 cm et l'indice de masse corporel inférieur à 35 kg/m² ne permettront pas à toutes les femmes de prétendre à ce traitement. Le nombre limité de fibromes pouvant être traités réduit considérablement les possibilités d'accès à ce traitement, en particulier pour l'HIFU par guidage IRM.

Question 7

Votre organisme/association est-il/elle en accord avec le choix du COMPARATEUR PERTINENT et sa justification ? Pour mémoire le comparateur jugé pertinent est la myomectomie toutes voies d'abord (laparotomie, laparoscopie, hystéroscopie et robot-assistée). En cas de désaccord, quelle(s) alternative(s) votre organisme/association proposerait-il/elle et pourquoi ?

Réponse :

G4	La myomectomie est un comparateur pertinent, cependant le CNP de Radiologie est en désaccord avec les critères cités pour exclure l'embolisation des fibromes utérins. Le design optimal de l'étude devrait être de comparer toutes les modalités conservatrices (myomectomie, embolisation, HIFU sous guidage US, HIFU sous guidage IRM, ablation par radiofréquence des fibromes)
CNPGO et GM	La myomectomie est une possibilité mais il est possible aussi de réaliser une polyyomectomie, c'est le critère où il sera le plus facile de trouver réponse aux questions bénéfiques risqué vu l'invasivité de la myomectomie voie haute (hystérocopie exclue) La question est faut-il comparer le traitement – d'un myome unique existant – ou un seul nécessaire à traiter parmi plusieurs – ou plusieurs myomes à traiter Néanmoins l'analyse de la littérature ne permettra pas d'analyse comparative avec ces critères, lesquels participent néanmoins aux choix de la technique adaptée à la meilleure situation. L'embolisation pourrait aussi être proposée, autre forme de myolyse beaucoup plus proche en termes de complications et de résultats de l'HIFU. Ce pour son critère moins invasif que la myomectomie voie haute et la plus part des femmes qui sont traitées pour un myome ne sont plus en désir de grossesse (moyenne de 42 ans pour la plus grosse série chinoise 17 000 femmes); l'embolisation n'est pas recommandée dans le traitement des ménorragies pour myomes chez une patiente ayant un souhait de grossesse, ce qui n'est pas la même chose qu'un souhait de conserver sa fertilité mais il est obligatoire de l'envisager et de la proposer à la patiente dûment informée des risques. Il nous paraît important d'avoir ce comparatif Y compris pour avoir des réponses en termes de grossesse et de fertilité et il y a des articles. En effet, la myolyse par thermocoagulation et celle par ischémie n'ont peut-être pas le même impact sur l'utérus et l'on peut espérer que l'HIFU soit la technique de référence à proposer chez les femmes souhaitant une grossesse ou qui ont comme symptôme une infertilité. Liu L, Wang T, Lei B. Uterine Artery Embolization Compared with High-intensity Focused Ultrasound Ablation for the Treatment of Symptomatic Uterine Myomas: A Systematic Review and Meta-analysis. J Minim Invasive Gynecol. 2021 Feb;28(2):218-227. Un essai comparatif semble relativement aisé à mener si les objectifs sont de choisir les indications selon plusieurs stratifications : taille – localisation – nombre, mesurant réalités médico-économiques – satisfaction des patientes – complications, etc... A nos yeux, les deux problèmes particulièrement aigus sont la fertilité avec de multiples paramètres féminins et masculins interférents, et la grossesse car même les critères secondaires comme l'évaluation en imagerie médicale de la "qualité" ou "fonctionnalité" de l'utérus ne peuvent être retenus : il paraît difficile d'évaluer l'impact obstétrical de ces techniques comparativement tant les paramètres sont multiples incluant les paramètres maternels fœtaux et de mécanique obstétricale (présentation, temps de travail, intensité des contractions utérines etc...).

Fibrome France	Info	Le choix du comparateur jugé pertinent dans la note de cadrage est la myomectomie. Nous pensons que l'embolisation pourrait être un autre choix. Bien qu'il existe très peu d'études de forte amplitude sur la fertilité après embolisation des artères utérines, il n'en demeure pas moins qu'il s'agit d'un traitement conservateur ne devant pas être mis sur le même plan que l'hystérectomie qui ne laisse aucune possibilité de procréation. L'étude du Dr Olivier Serres-Cousine portant sur la fertilité après embolisation des artères utérines, réalisée sur un panel de 398 femmes de moins de 43 ans de 2003 à 2017, fait état de 109 naissances d'enfants vivants après embolisation. Cette étude publiée dans la revue <i>American Journal of Obstetrics and gynecology</i> . Le choix de l'embolisation comme comparateur potentiel nous semble d'autant plus pertinent que cela pourra permettre d'évaluer la balance bénéfice-risque de ces deux techniques de radiologie interventionnelle.
----------------	------	---

Question 8

Votre organisme/association a-t-il/elle des précisions et/ou commentaires à émettre au sujet des CRITÈRES D'ÉVALUATION DE LA BALANCE BÉNÉFICE/RISQUE présentés dans les Tableaux 1 et 2 page 7 de la note de cadrage et leur justification ? Pour mémoire ces critères sont les suivants :

Critères principaux :

Efficacité :

- Réduction des saignements anormaux (définis en termes de volume/durée/fréquence anormaux ou par les termes de ménorragies/métrorragies).

Sécurité :

- Fréquence et degré de gravité des complications per-opératoires, post opératoires à court-terme (6 mois) et post-opératoires à long terme (2 ans).

Critères secondaires :

Efficacité :

- Amélioration de la qualité de vie : évaluée avec les échelles validées UFS-QOL ou SF-36.
- Taux de récurrence des symptômes liés aux fibromes.
- Taux de réintervention pour récurrence ou résidu par la même technique que le traitement initial et par une autre technique.
- Réduction du volume des fibromes (critère spécifique à l'HIFU non comparatif).

Réponse :

G4	Il n'est fait aucun cas de la fertilité, or c'est un enjeu majeur pour les techniques conservatrices. Dans la mesure où le désir de grossesse n'est pas un critère d'exclusion, la survenue de grossesses, de naissances et leurs caractéristiques (prématurité, complications) doivent être évaluées à 2 ans, en fonction du désir de grossesse avant traitement et de l'inclusion dans un programme d'aide à la procréation éventuel quand cela est possible. Ce point peut avoir un impact majeur dans la stratégie thérapeutique ultérieure.
CNPGO et GM	Pour nous c'est l'inverse le critère de jugement principal me paraît plus être les scores de symptômes ou de qualité de vie que l'efficacité sur les saignements qui est un des symptômes (traitement des ménorragies paramètre utilisé pour les dernières recommandations françaises sur la thématique publication en 2022 et 2023 en cours Brun JL, Plu-Bureau G, Huchon C, Marret H. Prise en charge des ménorragies : recommandations pour la pratique clinique du Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) [Management of women with abnormal uterine bleeding: Clinical practice guidelines of the French National College of Gynecologists and Obstetricians (CNGOF)]. <i>Gynecol Obstet Fertil Senol.</i> 2022 May;50(5):345-373) car la maladie fibromateuse utérine symptomatique n'est pas associée aux saignements une fois sur trois, mais l'indication peut être

la gêne ou la pesanteur ou la fertilité. C'est ce qui est recherché et évoqué dans les meta analyses

Liu, L., Wang, T. & Lei, B. Ablation par ultrasons focalisés à haute intensité (HIFU) par rapport aux interventions chirurgicales pour le traitement des fibromes utérins symptomatiques : une méta-analyse. Eur Radiol 32 , 1195-1204 (2022).

Le critère « Taux de récurrence des symptômes liés aux fibromes » ne paraît pas pertinent ce d'autant qu'il n'existe pas de comparateurs ou alors il faut reprendre les scores type SFU et QOL De même difficile de juger sur les ménorragies seules avec les interférences avec d'autres pathologies. Nous pensons que le taux de réintervention est un paramètre nécessaire à obtenir, mais le taux de ré-intervention pour résidu par la même méthode ou en associant les méthodes pourrait se discuter (en co-intervention par exemple hystéroscopie d'un type 1 et HIFU d'un type 4). Le taux de ré-intervention pour récurrence paraît un critère secondaire surtout valable à long terme.

Fibrome Info France	Dans la note de cadrage, le critère principal retenu pour l'évaluation de la balance bénéfice-risque de l'HIFU versus myomectomie est la réduction des saignements anormaux. La symptomatologie de la pathologie fibromateuse ne se limite pas aux ménorragies, métrorragies et ménométrorragies. Nous nous interrogeons sur le choix de ce critère unique. Il nous semble capital de rappeler ici l'importance de la prise en compte de la globalité de la symptomatologie de la maladie fibromateuse, pour une évaluation efficiente de la balance bénéfice-risque de l'USgHIFU et MrgHIFU versus myomectomie. Les saignements anormaux utérins sont certes, très handicapants pour les femmes confrontées à la maladie fibromateuse, il existe cependant d'autres symptômes qui le sont tout autant. De ce fait, nous suggérons que la réduction et le soulagement des douleurs pelviennes fassent aussi partie des critères d'évaluation. La fertilité est présentée dans la note de cadrage comme principale force de l'HIFU, il y aurait de notre point de vue un grand intérêt d'intégrer comme autre critère secondaire d'évaluation, la santé reproductive dans sa globalité. Car au-delà de la préservation de la fertilité, se pose aussi la question des complications obstétricales pouvant être induites en cas d'utérus multi-cicatriciels, d'adhérences ou de synéchies. Le taux de grossesses et de naissances d'enfants vivants pour Fibrome Info France sont des indicateurs clés devant être pris en compte dans les études comparatives qui seront réalisées. Dans le même ordre d'idée, nous pensons que la sexualité et la libido doivent aussi être des critères secondaires d'évaluation de la balance bénéfice-risque de l'HIFU. Car outre les impacts sur la qualité de vie, la pathologie fibromateuse a également des retentissements sur la sexualité des femmes. Notamment en raison des douleurs occasionnées par des fibromes volumineux lors des rapports sexuels et de la baisse de la libido en présence de ménorragies, métrorragies et ménométrorragies. L'évaluation des complications per et post opératoires, le taux de récurrences et de réintervention sont aussi de notre point de vue des critères secondaires particulièrement importants à évaluer.
---------------------	--

Question 9

Votre organisme/association a-t-il/elle des précisions et/ou commentaires à émettre au sujet des critères PICOTS « DÉLAI D'OBSERVATION » et « SCHÉMAS D'ÉTUDES » relatifs à l'évaluation de la balance bénéfice/risque présentés dans les Tableaux 1 et 2 page 7 de la note de cadrage ? Pour rappel ces critères sont les suivants :

Délai d'observation : de 6 mois minimum à 2 ans de suivi

Schémas d'études :

- Pour l'efficacité : Essais randomisés contrôlés comparatifs et revues systématiques et méta-analyses ayant compilé ce type d'essais ; à défaut, études observationnelles comparatives et revues systématiques et méta-analyses ayant compilé ce type d'études.

- Pour la sécurité : Toutes les études quelle que soit leur nature, y compris les séries de cas rétrospectives

Réponse :

G4	En accord.
CNPGO et GM	Trois mois permettent de voir les complications immédiates et permet de voir l'efficacité de la myomectomie qui sera plus précoce ; 6 mois est le minimum requis pour l'efficacité de la myolyse donc parfaitement justifié pour les comparaisons HIFU UAE ou pour la fertilité Deux ans est parfait pour la vision à moyen terme et 5 ans serait idéal pour la vision à long terme et pour les grossesses ou les récurrences et réintervention, un myome ayant une vitesse de croissance d'environ en moyenne entre 0.5 et 1 cm par an. Marret H, Cottier JP, Alonso AM, Giraudeau B, Body G, Herbreteau D. Predictive factors for fibroids recurrence after uterine artery embolization. BJOG. 2005 Apr;112(4):461-5. Walker WJ, Barton-Smith P. Long-term follow up of uterine artery embolization—an effective alternative in the treatment of fibroids. BJOG. 2006 Apr;113(4):464-8.
Fibrome France	Dans la note de cadrage le délai d'observation est fixé entre 6 mois et 2 ans. Ce délai nous semble relativement court pour une évaluation efficiente de la balance bénéfice-risque de l'HIFU notamment sous guidage échographique pour lequel il existe à ce jour peu d'études. Un allongement de ce délai à 4 ans permettrait d'avoir plus de recul et récolter plus de données sur cette technique de radiologie interventionnelle : taux de récurrences, taux de réintervention, possibilité ou non de recourir à l'embolisation des artères utérines après l'HIFU, taux de grossesses, taux de naissances d'enfants vivants...

Question 10

Votre organisme/association a-t-il/elle des précisions et/ou commentaires à émettre au sujet des QUESTIONS D'ÉVALUATION DES ASPECTS ORGANISATIONNELS de l'HIFU présentées en Annexe 8 page 24 de la note de cadrage ?

Réponse :

G4	RAS
CNPGO et GM	– L'utilisation large de l'HIFU réduit le nombre de patientes traitées de la maladie fibromateuse utérine par chirurgie et donc les délais d'attente au bloc opératoire permettant aussi d'optimiser les autres types d'interventions gynécologiques en libérant des places au bloc opératoire. – Il faut cependant évaluer sur chaque unité thérapeutique USgHIFU / MRgHIFU le temps gagné probablement supérieur pour l'USgHIFU en raison d'un temps opératoire plus court – Il est probable que cette nouvelle technique implantée dans les centres référents créera un afflux de patientes consultant pour myome dans ces centres, ne diminuant pas le nombre de prises en charge alternatives (chirurgie ou embolisation). C'est ce qui avait été observé à Tours et à Bordeaux. C'est pour cela que les expérimentations doivent être conduites dans des centres de référence disposant de tous les moyens permettant de traiter les fibromes (chirurgie au sens large, embolisation) afin d'éviter des biais "centre" (c'est-à-dire que sont adressés les cas les plus difficiles aux centres disposant de l'HIFU comme cela a été le cas dans les deux centres tourangeaux et bordelais) : il est probable au vu des papiers sortis que le principal intérêt de l'HIFU est sa facilité d'utilisation et qu'il faudra un nombre important de patientes pour juger de la satisfaction patiente, complications etc... , Mais le plus important reste l'utilisation de l'HIFU dans la perspective d'une grossesse et on l'a vu les études sont complexes

Fibrome France	Info	La note de cadrage ne donne aucune indication sur la formation et l'encadrement des médecins qui seront habilités à dispenser ce traitement de radiologie interventionnelle. A ce jour, seuls le CHU de Bordeaux et le Centre hospitalier Princesse Grâce de Monaco pratiquent l'HIFU en France. Le CHRU de Tours ne pratique plus ce traitement depuis 2015. Il conviendrait d'indiquer dans la note de cadrage à titre informatif que l'HIFU se pratique au Centre hospitalier Grâce de Monaco depuis le début de l'année 2022. La réduction des délais d'intervention, la sécurisation du traitement et la rapidité de récupération sont des critères d'évaluation auxquels les patientes accordent une grande importance et pour lesquels les attentes de l'association sont fortes.
----------------	------	--

Question 11

Votre organisme/association a-t-il/elle des précisions et/ou commentaires à émettre au sujet des CONDITIONS SPÉCIFIQUES DE RÉALISATION de l'HIFU à définir présentées en Annexe 8 dans le Tableau pages 24 et 25 de la note de cadrage ?

Réponse :

G4		Pas de commentaire, en dehors des critères d'inclusion concernant le nombre de fibromes à traiter selon la modalité de guidage, qui doit être le même.
CNPGO et GM		Les Conditions spécifiques de réalisation doivent être bien définies en pratique aussi pour en poser l'indication ; la population cible ne pouvant pas dans la vraie vie être sélectionnée aussi bien que dans le tableau.
Fibrome France	Info	Pour les conditions spécifiques de réalisation de l'HIFU, tout comme pour l'évaluation de l'impact organisationnel, il nous semble important que ce traitement de radiologie interventionnelle, pratiqué jusqu'ici par des radiologues interventionnels dont c'est le cœur de métier, fasse l'objet d'un encadrement strict permettant de sécuriser la pratique du traitement et garantir la précision du geste technique devant être maîtrisé par les professionnels de santé qui seront habilités à prodiguer ce traitement.

Question 12

Votre organisme/association a-t-il/elle des précisions et/ou commentaires à émettre au sujet des CRITÈRES D'ÉVALUATION DE L'IMPACT ORGANISATIONNEL de l'HIFU présentés en Annexe 8 dans le Tableau page 26 de la note de cadrage ?

Réponse :

G4		Pas de commentaire en dehors des critères d'inclusion concernant le nombre de fibromes à traiter selon la modalité de guidage, qui doit être le même.
----	--	---

CNPGO et GM		Ce n'est pas tant le délai entre choix du traitement et mise en œuvre effective mais plutôt le délai entre la nécessité d'un traitement et la programmation de celui-ci. Il semble important qu'il s'y associe des moyens humains en termes de temps médical de gynécologue ou de radiologue pour effectuer le tt par HIFU mais aussi de temps paramédical, sans quoi ce sera au dépend de leur activité chirurgicale autre pour les premiers et de leur activité radiologique pour les seconds. Il n'y a pas de raison de penser que les délais de l'USgHIFU seront plus courts que ceux de l'embolisation ou de la chirurgie pour des patientes symptomatiques. Pour la Mr g HIFU c'est beaucoup la disponibilité de l'IRM qui est en jeu. Il faudra aussi tenir compte du fait que les patientes seront sélectionnées sur des critères exigeants en termes de qualité et donc probablement plus exhaustifs qu'une simple évaluation clinique et échographique comme cela est souvent le cas en pratique au moins pour la chirurgie. Des IRM réalisées par des référents, des échographies doppler seront probablement requises et cela doit être pris en compte. Une évaluation des couts serait intéressante comme nous l'avions fait pour l'embolisation et l'hystérectomie. Pourrat XJ, Fourquet F, Guerif F, Viratelle N, Herbreteau D, Marret H. Medico-economic approach to the management of uterine myomas: a 6-month cost-effectiveness study of pelvic embolization versus vaginal hysterectomy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2003 Nov 10;111(1):59-64.
Fibrome France	Info	Cf. réponse 10

Analyse des faits publiés

Préambule

La partie ANALYSE DES FAITS PUBLIÉS (Chapitre 2.1.1 pages 9 et 10 de la note de cadrage) présente la méthode et les outils d'analyse de la littérature prévus pour répondre aux questions d'évaluation précédemment formulées (recherche documentaire, sélection des publications, analyse de la qualité méthodologique des études).

Question 13

Votre organisme/association a-t-il/elle des précisions et/ou commentaires à émettre au sujet des éléments d'ANALYSE DES FAITS PUBLIÉS présentés dans la note de cadrage ?

Réponse :

G4		Revoir le point 1 concernant le commentaire sur embolisation et fertilité, et l'annexe et le point 6 sur l'annexe 3 dans les réponses à la Question 3.
CNPGO et GM		Le Nice 2019 plus les Meta analyses récentes (ref ci-dessus) permettent d'avoir une revue de la littérature comparative et exhaustive pour l'introduction de l'HIFU dans les nouveaux algorithmes thérapeutiques.
Fibrome France	Info	RAS

Remarques libres

Question 14

Votre organisme/association souhaite-t-il/elle émettre une remarque complémentaire ?

Réponse :

G4		Le CNP de Radiologie est hautement favorable à l'évaluation des techniques de traitement par HIFU sous guidage US ou IRM. Certains points méritent cependant d'être requalifiés ou optimisés.
CNPGO et GM		La profession est enthousiaste à l'idée de pouvoir réintroduire l'HIFU sous contrôle échographique et/ou IRM dans l'arsenal thérapeutique de la maladie myomateuse. Ce à une période où il est à noter que les traitements médicaux des fibromes ou plus précisément les traitements des symptômes liés aux fibromes sont réduits (arrêt de commercialisation de l'ESMYA, progestatifs suspectés...) : nous retournons pour ces pathologies fréquentes aux techniques chirurgicales invasives. Cette expérience qui avait débuté il y a 15 ans en France, n'avait pu aboutir pour des raisons de cotations et de couts, nous faisant prendre un retard certains face à certains pays équipés depuis longtemps.
Fibrome France	Info	L'HIFU est une alternative très appréciable aux traitements chirurgicaux et une thérapeutique de plus pouvant être ajoutée à l'offre de soins destinée aux femmes touchées par la pathologie fibromateuse. En qualité d'association de malades nous accueillons favorablement toutes les innovations thérapeutiques dont le service médical nous est favorable.

Annexe 12. Interrogation des sources documentaires

Sources documentaires à consulter

Bases bibliographiques	– Medline – Embase – Inahta Database – The Cochrane Library – Lissa
Autres sources	– Références citées par les études originales, les revues systématiques et méta-analyses identifiées – Publications des sites internet d'organismes professionnels, d'institutions de santé ou d'agences d'évaluation (cf. liste ci-dessous, n = 52) – Experts et parties prenantes consultés lors de l'évaluation

Tableau 4. Stratégie de recherche documentaire dans les bases de données Medline et Embase

Type d'étude / Sujet Termes utilisés		Période de recherche
HIFU		
Étape 1	MESH.EXACT.EXPLODE("Leiomyoma") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("uterus myoma") OR TI,IF(uterine* PRE fibroid* OR uterine* PRE myoma* OR fibromyoma* OR fibroleiomyoma OR myofibroma* OR leiomyoma* OR leimyoma* or angioleiomyoma*)	Janv. 2012 – mai 2023
AND		
Étape 2	MESH.EXACT.EXPLODE("High-Intensity Focused Ultrasound Ablation") OR MJEMB.EXACT("high intensity focused ultrasound") OR TI,AB,IF(HIFU OR high PRE intensity PRE focused PRE ultrasound) OR TI,AB,IF(USgHIFU OR US-HIFU OR MRgFUS OR MR-HIFU)	
AND		
Étape 3	TI(consensus) OR TI(guideline[*1]) OR TI(position PRE/0 paper) OR TI(recommendation[*1]) OR TI(statement[*1]) OR MESH.EXACT(health planning guidelines) OR EMB.EXACT(consensus development) OR EMB.EXACT(Practice Guideline) OR DTYPE(consensus development conference) OR DTYPE(consensus development conference, NIH) OR DTYPE(guideline) OR DTYPE(practice guideline)	
OR		
Étape 4	TI(meta PRE/0 analys[*3]) OR TI(metaanalys[*3]) OR TI(systematic PRE/0 literature PRE/0 search) OR TI(systematic* PRE/0 literature PRE/0 review[*3]) OR TI(systematic* PRE/0 overview[*3]) OR TI(systematic* PRE/0 review[*3]) OR EMB.EXACT(meta-analysis) OR EMB.EXACT(systematic review) OR DTYPE(meta-analysis) OR DTYPE(systematic review) OR PUB(cochrane database syst rev)	
OR		
Étape 5	TI,AB(random*) OR MESH.EXACT(cross-over studies) OR MESH.EXACT(double-blind method) OR MESH.EXACT(random allocation) OR MESH.EXACT(single-blind method) OR EMB.EXACT(controlled clinical trial) OR EMB.EXACT(crossover procedure) OR EMB.EXACT(double blind procedure) OR EMB.EXACT(multicenter study) OR EMB.EXACT(randomization) OR EMB.EXACT(randomized controlled trial) OR EMB.EXACT(single blind procedure) OR DTYPE(Controlled Clinical Trial) OR DTYPE(multicenter study) OR DTYPE(randomized controlled trial)	
OR		
Étape 6	TI(clinical PRE/0 trial*) OR TI(comparative PRE/0 stud*) OR TI(versus) OR MESH.EXACT(Clinical Trial) OR EMB.EXACT(Clinical Trial) OR EMB.EXACT(comparative study) OR DTYPE(comparative study)	
MRgHIFU / Références complémentaires		Janv.2000 – déc. 2011

Type d'étude / Sujet Termes utilisés		Période de recherche
Étape 1		
AND		
Étape 7	((MESH.EXACT.EXPLODE("High-Intensity Focused Ultrasound Ablation") OR MJEMB.EXACT("high intensity focused ultrasound") OR TI,IF(HIFU OR high-Intensity PRE/1 focused PRE/1 ultrasound)) AND (MESH.EXACT.EXPLODE("Magnetic Resonance Imaging, Interventional") OR MJEMB.EXACT("interventional magnetic resonance imaging") OR MJEMB.EXACT("nuclear magnetic resonance imaging") OR TI,AB,IF(magnetic PRE resonance PRE guided OR MR PRE guided OR MRI OR MR PRE imaging))) OR TI,AB,IF(MRgFUS) OR TI,AB,IF(MR-HIFU)	
AND		
Étape 3 OR Étape 4 OR Étape 5 OR Étape 6		
COMPLICATIONS		Janv. 2012 – mai 2023
Étape 1 AND Étape 2		
AND		
Étape 8	MESH.EXACT.EXPLODE("Safety") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("safety") OR ti,if(safe) OR ti,if(safety) OR ti,if(safely) OR MESH.EXACT.EXPLODE("Intraoperative Complications") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Postoperative Complications") OR MJEMB.EXACT("perioperative complication") OR MJEMB.EXACT("complication") OR ti(complication) OR ti(complications) OR MESH.EXACT.EXPLODE("Long Term Adverse Effects") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("side effect") OR MJEMB.EXACT("adverse event") OR MESH.EXACT("Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions") OR ti,if(adverse PRE/0 effect*) OR ti,if(adverse PRE/0 reaction*) OR ti,if(adverse PRE/0 event*) OR ti,if(side PRE/0 effect*) OR ti,if(undesirable PRE effect*)	

Sites internet consultés (n =52)

- Agency for Healthcare Research and Quality
- Alberta Health Services
- American Association of Gynecologic Laparoscopists
- American Cancer Society
- American College of Obstetricians and Gynecologists
- American College of Radiology
- American Gynecological & Obstetrical Society
- American Joint Committee on Cancer
- American Society of Clinical Oncology
- Bibliothèque médicale Lemanissier
- BMJ Best Practice
- British Columbia Cancer Agency
- British Association of Surgical Oncology
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
- Canadian Cancer Society
- Cancer Care Ontario
- Catalogue et index des sites médicaux de la langue française
- Centre fédéral d'expertise des soins de santé
- Centre for Reviews and Dissemination databases

- *CMA infobase*
- *Cochrane Library*
- Collège national des gynécologues et obstétriciens français
- *European Society for Medical Oncology*
- *European Society for Radiotherapy and Oncology*
- *European Society for Sexual Medicine*
- *European Society of Contraception and Reproductive Health*
- *European Society of Gynaecological Oncology*
- *Guidelines and Protocols Advisory Committee*
- *Guidelines International Network*
- Haute Autorité de santé
- INAHTA
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
- Institut national du cancer
- *National Comprehensive Cancer Network*
- *National Coordinating Center for Health Technology Assessment*
- *National Health and Medical Research Council*
- *National Institute for Health and Clinical Excellence*
- *National Institute for Health Research. Health Technology Assessment programme*
- *New Zealand Guidelines Group*
- *Ontario Health Technology Advisory Committee*
- *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists*
- Santé Canada
- Santé publique France
- *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*
- *Singapore Ministry of Health*
- Société des obstétriciens et gynécologues du Canada
- Société française de gynécologie
- Société française de médecine générale
- Société française du cancer
- *Society of Gynecologic Oncology*
- *Tripdatabase*
- *Veterans Affairs, Dept. of Defense*

Références bibliographiques

1. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada, Vilos GA, Allaire C, Laberge PY, Leyland N. The management of uterine leiomyomas. SOGC clinical practice guideline. J Obstet Gynaecol Can 2015;37(2):157-78.
[http://dx.doi.org/10.1016/S1701-2163\(15\)30338-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1701-2163(15)30338-8)
2. Al-Hendy A, Madueke-Laveaux OS, Bakir VL. Uterine fibroids. BMJ best practice. London: BMJ Publishing Group; 2022.
<https://bestpractice.bmj.com/topics/en-us/567/pdf/567/Uterine%20fibroids.pdf>
3. Stewart EA, Cookson CL, Gandolfo RA, Schulze-Rath R. Epidemiology of uterine fibroids: a systematic review. BJOG 2017;124(10):1501-12.
<http://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.14640>
4. Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. Int J Gynaecol Obstet 2011;113(1):3-13.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2010.11.011>
5. Freytag D, Günther V, Maass N, Alkatout I. Uterine fibroids and infertility. Diagnostics 2021;11:1455.
<http://dx.doi.org/10.3390/diagnostics11081455>
6. Fernandez H, Chabbert Buffet N, Allouche S. Prévalence du fibrome utérin en France et impact sur la qualité de vie à partir d'une enquête menée auprès de 2500 femmes de 30-55 ans. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2014;43(9):721-7.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jgyn.2014.07.006>
7. Collège national des gynécologues et obstétriciens français. Actualisation de la prise en charge des myomes : recommandations pour la pratique clinique - texte des recommandations. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2011;40(8):953-61.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jgyn.2011.09.025>
8. Collège national des gynécologues et obstétriciens français, Brun JL, Plu-Bureau G, Huchon C, Ah-Kit X, Barral M, et al. Prise en charge des ménorragies : recommandations pour la pratique clinique du Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF). Gynecol Obstet Fertil Senol 2022;50(5):345-73.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.gofs.2022.02.078>
9. American College of Obstetricians and Gynecologists. Management of symptomatic uterine leiomyomas. ACOG Practice Bulletin, Number 228. Obstet Gynecol 2021;137(6):e100-e15.
<http://dx.doi.org/10.1097/AOG.0000000000004401>
10. European Menopause and Andropause Society, Pérez-López FR, Ornat L, Ceausu I, Depypere H, Erel CT, et al. EMAS position statement: management of uterine fibroids. Maturitas 2014;79(1):106-16.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2014.06.002>
11. Health Quality Ontario, Pron G. Magnetic resonance-guided high-intensity focused ultrasound (MRgHIFU) treatment of symptomatic uterine fibroids: an evidence-based analysis. Ont Health Technol Assess Ser 2015;15(4).
<http://www.hqontario.ca/evidence/publications-and-ohtac-recommendations/ontario-health-technology-assessment-series/mr-guided-hifu>
12. American Association of Gynecologic Laparoscopists. AAGL practice report: practice guidelines for the diagnosis and management of submucous leiomyomas. J Minim Invasive Gynecol 2012;19(2):152-71.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jmig.2011.09.005>
13. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada, Carranza-Mamane B, Havelock J, Hemmings R. The management of uterine fibroids in women with otherwise unexplained infertility. J Obstet Gynaecol Can 2015;37(3):277-85.
[http://dx.doi.org/10.1016/S1701-2163\(15\)30318-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1701-2163(15)30318-2)
14. American College of Radiology, Knuttinen MG, Stark G, Hohenwarter EJ, Bradley LD, Braun AR, et al. ACR Appropriateness Criteria® radiologic management of uterine leiomyomas. J Am Coll Radiol 2018;15(5 Suppl):S160-S70.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacr.2018.03.010>
15. National Institute for Health and Care Excellence. Magnetic resonance image-guided transcatheter focused ultrasound for uterine fibroids. Interventional procedures guidance. London: NICE; 2011.
<https://www.nice.org.uk/guidance/ipg413/resources/magnetic-resonance-image-guided-transcatheter-focused-ultrasound-for-uterine-fibroids-pdf-1899869566932421>
16. National Institute for Health and Care Excellence. Ultrasound-guided high-intensity transcatheter focused ultrasound for symptomatic uterine fibroids. Interventional procedures guidance. London: NICE; 2019.
<https://www.nice.org.uk/guidance/ipg657/resources/ultrasound-guided-high-intensity-transcatheter-focused-ultrasound-for-symptomatic-uterine-fibroids-pdf-1899874169080261>
17. Harding G, Coyne KS, Thompson CL, Spies JB. The responsiveness of the uterine fibroid symptom and health-related quality of life questionnaire (UFS-QOL). Health Qual Life Outcomes 2008;6:99.
<http://dx.doi.org/10.1186/1477-7525-6-99>
18. Haute Autorité de Santé. Description générale de la procédure d'évaluation d'actes professionnels. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2018.
https://www.has-sante.fr/jcms/c_2832068/fr/description-generale-de-la-procedure-d-evaluation-d-actes-professionnels
19. Haute Autorité de Santé. Cartographie des impacts organisationnels pour l'évaluation des technologies de santé. Guide méthodologique. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2020.
https://www.has-sante.fr/jcms/p_3227435/fr/cartographie-des-impacts-organisationnels-pour-l-evaluation-des-technologies-de-sante-guide-methodologique
20. Torres-de La Roche LA, Rafiq S, Devassy R, Verhoeven HC, Becker S, de Wilde RL. Should ultrasound-guided high frequency focused ultrasound be

considered as an alternative non-surgical treatment of uterine fibroids in non-asiatic countries? An opinion paper. J Clin Med 2022;11(3):839.
<http://dx.doi.org/10.3390/jcm11030839>

21. Canadian Task Force on Preventive Health Care. New grades for recommendations from the Canadian Task Force on Preventive Health Care [commentary]. CMAJ 2003;169(3):207-8.

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

