

SOMMAIRE (Version Française)

Résumé	4
1 Introduction	5
2 Matériels et méthodes	5
2.1 Sélection des patients	6
2.1.1 Groupe « embolisé »	6
2.1.2 Groupe « non embolisé »	6
2.2 Embolisation pré-opératoire (EAUP)	6
2.3 Chirurgie (myomectomie)	7
2.4 Recueil des données	7
2.5 Analyses statistiques	7
2.5.1 Critère principal	7
2.5.2 Critères secondaires	8
3 Résultats	8
3.1 Eléments pré-opératoires	8
3.2 Evènements péri opératoires	8
3.2.1 Critères principaux et secondaires	8
3.2.2 Autres évènements péri-opératoires	8
4 Discussion	8
5 Conclusion	9
Références	10
Figures et Annexe	12

SUMMARY (English version)

Abstract	19
1 Introduction	20
2 Material and methods	20
2.1 Patients selection	20
2.1.1 “Embolized” group	20
2.1.2 “Non embolized” group	21
2.2 Pre-operative embolization (PUAE)	21
2.3 Surgery (myomectomy)	21
2.4 Data collection	22
2.5 Statistical analyses	22
2.5.1 Primary outcome	22
2.5.2 Secondary outcomes	22
3 Results	22
3.1 Preoperative characteristics	22
3.2 Perioperative events	23
3.2.1 Primary and secondary outcomes	23
3.2.2 Other perioperative events	23
4 Discussion	23
5 Conclusion	24
References	25
Figures and appendix	27

Version Française

Résumé:

Introduction : L'exérèse chirurgicale des fibromes volumineux ou multiples par voie haute peut être potentiellement à haut risque hémorragique. L'embolisation des artères utérines préopératoire (EAUP) est une option afin de diminuer les pertes sanguines secondaires et diminuer les complications liées à la chirurgie.

Méthode et Technique: La présente étude monocentrique, rétrospective et comparative a inclus 80 patientes qui ont bénéficié d'une myomectomie par voie haute pour fibromes volumineux ou multiples entre 2014 et 2020.

Un groupe de 39 patientes ayant reçu une EAUP par abord fémoral unilatéral à J-1 de la chirurgie a été comparé à un groupe de 41 patientes n'ayant pas été embolisées préalablement. D'autres méthodes médicales ou chirurgicales pour maîtriser l'hémorragie peropératoire pouvaient être utilisées par le chirurgien. Le critère principal était le recours à une transfusion homologue de culots de globules rouges (CGR), nos critères secondaires étaient la perte sanguine per-opératoire, l'hémoglobinémie post-opératoire et le différentiel d'hémoglobinémie.

Résultats: Les groupes étaient comparables sur la taille des fibromes et sur l'hémoglobinémie préopératoire. Il n'a pas été montré de différence significative sur la nécessité de recours à une transfusion de CGR entre les deux groupes. Le nombre de patientes ayant présenté des saignements per-opératoires supérieurs à 200 mL ($p<0,01$) était significativement plus important dans le groupe « non embolisé ». Aucune différence significative n'a été observée concernant l'hémoglobinémie post-opératoire ainsi que le différentiel d'hémoglobinémie. Une majorité de patientes dans le groupe « non embolisé » (68% vs 15% dans le groupe « embolisé ») avaient été pré-traitées par l'ulipristate d'accétate (Esmyna®) (modulateur sélectif des récepteurs à la progestérone). Ce biais est probablement responsable d'une sous-estimation des critères dans le groupe « non embolisé ».

Conclusion: La présente étude n'a pas démontré de réduction du taux de transfusion homologue chez les patientes subissant une EAUP avant une myomectomie pour des myomes larges ou multiples. Néanmoins, en accord avec la littérature, les résultats suggèrent que l'EAUP est une technique sûre et efficace susceptible de réduire les saignements peropératoires.

Mots clés: Myomectomie. Pertes sanguines. Embolisation des artères utérines pré-opératoire. Micro-sphères calibrées.

Abréviations: EAUP: Embolisation des artères utérines pré-opératoire ; CGR: culots de globules rouges ; EAU: Embolisation des artères utérines ; IRM: Imagerie par résonnance magnétique ; FIGO: Fédération internationale des Gynécologues Obstétriciens; PDS: Produit Dose Surface.

1 Introduction

La pathologie fibromateuse apparaît en général vers la 3^{ème} et 4^{ème} décennie chez la femme. Bien que la majorité des cas soient asymptomatiques, environ 20 à 50% des femmes porteuses de fibromes présentent des symptômes et vont nécessiter un traitement [1]. Le traitement de référence permettant l'amendement des symptômes induits par le fibrome et l'absence de récidive est l'hystérectomie chez les patientes sans désir de concevoir. Le recul de l'âge de la maternité amène les chirurgiens gynécologues à proposer de plus en plus des traitements chirurgicaux préservant l'intégrité de l'utérus. De même, de plus en plus de patientes sans désir de grossesse sont enclins envers un traitement conservateur plutôt que radical comme l'hystérectomie.

Si la myomectomie chirurgicale reste la méthode de référence, elle peut se montrer plus délicate dans le cas de fibromes volumineux [2] [3]. En effet, la distension utérine massive peut perturber la visualisation et le repérage chirurgical, et amener à préférer un abord par laparotomie par rapport à un abord coelioscopique. La myomectomie est une chirurgie qui peut-être longue et hémorragique, avec un risque de transfusion accrue et de conversion en hystérectomie.

Différentes méthodes ont été testées afin de minimiser la perte sanguine per-opératoire (ligature des artères utérines, tourniquet cervical, utilisation d'agents vasoconstricteurs...) mais ces études n'étaient pas toutes concluantes [4] [5]. Un composé actif qui agit directement sur les fibromes, en réduisant leur taille en inhibant la prolifération cellulaire et en induisant l'apoptose était également parfois prescrit : l'acétate d'ulipristate (Esmyna®), un modulateur synthétique sélectif des récepteurs de la progestérone était approuvé pour une utilisation préopératoire dans la myomectomie afin de réduire la taille des myomes et de corriger l'anémie [6][7].

L'embolisation des artères utérines (EAU) est une technique valide de plus en plus proposée en alternative à la myomectomie [8]. Cependant, elle n'est pas indiquée seule dans le cadre de myomes volumineux en raison du risque de douleurs importantes, d'endométrite, de sepsis [9], même si de récentes publications ont récemment suggéré que la procédure restait fiable [10] [11].

Une procédure « séquentielle », consistant en une embolisation première par les artères utérines par des particules résorbables ou non résorbables quelques heures ou quelques jours avant l'exérèse chirurgicale des fibromes les plus volumineux (les plus susceptibles d'être les plus symptomatiques) a été décrite pour la première fois dans la littérature par Ravina en 1994 [12]. Depuis, plusieurs études rétrospectives ont été publiées afin d'évaluer l'efficacité d'une embolisation des artères utérines pré-opératoire (EAUP) [13-17], dont certaines comparatives [18-20], mais la plupart possédaient de faibles effectifs. La plus récente étude comparative date de mai 2021, l'effectif de patientes dans le groupe « embolisé » était faible ($n=16$), l'agent embolisant était résorbable (Curaspon ®, Curamedical), et ne démontrait pas de bénéfice de l'embolisation [21].

L'objectif de cette étude était d'étudier les complications principalement hémorragiques chez des patientes ayant bénéficié ou non de l'EAUP avec comme agent embolisant des microsphères calibrées avant myomectomie.

2 Matériels et méthodes

La présente étude était monocentrique, rétrospective et comparative. Ont été incluses dans l'étude les patientes qui avaient bénéficié de myomectomie par voie haute pour fibrome volumineux ou multiples entre janvier 2012 et janvier 2021 à l'hôpital de la Conception à Marseille (France). Ont été exclues les patientes dont le fibrome à opérer était sous-séreux pédonculé ou classé 7 selon la classification internationale des gynécologues obstétriciens (FIGO) en raison d'un risque de détachement du fibrome de l'utérus, et d'une efficacité moindre de l'EAU [22].

2.1 Sélection des patientes

2.1.1 Groupe « embolisé »

Un total de 53 patientes ayant bénéficié d'une EAUP en vue d'une myomectomie a été identifié. L'éligibilité de l'EAUP était posée par le chirurgien gynécologue devant la présence d'un risque hémorragique accru : myomectomie multiple prévisible ou myome dont le plus grand diamètre était évalué > ou = 6 cm. L'ensemble des patientes avaient bénéficié d'une imagerie par résonance magnétique (IRM) pelvienne pré-opératoire. 11 patiente n'ont pas été retenues en raison d'une voie d'abord chirurgicale vaginale, 2 ont été opérées hors centre et ont donc été exclues, et 1 patiente a été récusée à la chirurgie devant une hémoglobinémie pré-opératoire jugée trop basse. Au total 39 patientes ont été incluses dans l'étude.

2.1.2 Groupe « non embolisé »

De janvier 2015 à janvier 2021, des patientes ayant bénéficié de myomectomie multiple ou myomectomie unique pour myome > ou = 6 cm sans embolisation pré-opératoire au sein de l'établissement ont été sélectionnées pour constituer le groupe contrôle. Au final, 41 patientes ont été incluses dans l'étude.

2.2 Embolisation pré-opératoire (EAUP)

Avant l'intervention, un radiologue interventionnel expérimenté expliquait les risques à court et moyen terme de l'embolisation lors d'une consultation individuelle. Les patientes bénéficiaient également d'une consultation dédiée à l'anesthésie pour l'embolisation.

Concernant l'embolisation pré-opératoire, celle-ci avait lieu systématiquement à J-1 de la chirurgie sous anesthésie locale et sédation adaptée. Toutes les patientes ont été embolisées par des radiologues expérimentés en procédures endovasculaires, dont 32 sur 39 des patientes ont été embolisées par le même radiologue le plus expérimenté (>30 ans d'expérience). La procédure a été réalisée sous guidage fluoroscopique à l'aide des tables d'angiographie Discovery IGS, Innova (GE Healthcare, Chalfont St Giles, Angleterre) ou Allura XPER (Philips, Best, Pays-Bas). Tous les paramètres d'exposition ont été optimisés pour minimiser la dose d'exposition.

L'embolisation se déroulait selon ces différentes étapes :

- 1: Placement d'un introducteur de 6F avec une valve hémostatique au sein de l'artère fémorale commune.
- 2: Cathétérisme de l'artère iliaque interne controlatérale par technique de cross-over à l'aide d'un cathéter guide 6F de type RDC.
- 3 : Placement d'un micro-cathéter au sein de l'artère utérine (Progreat®2.4 Terumo, Maestro® Merit Medical ou Direxion® Boston Scientific Corporation or Echelon®14 Medtronic).
- 4 : Un bilan artériographique était réalisé avant l'embolisation afin de détecter les anastomoses utéro-ovariennes.
- 5: Injection de l'agent embolisant par des micro-pressions répétées afin d'éviter un reflux dans l'artère iliaque interne et épargner les anastomoses utéro-ovariennes. L'agent embolisant était des micro-sphères calibrées (Embozene ®, Varian) de taille supérieure ou égale à 500 microns. La taille et la quantité des microsphères étaient décidées par le radiologue en fonction de l'importance de la vascularisation du fibrome. Le succès technique était défini par une stagnation suffisante du flux vasculaire (>3 secondes). La portion proximale verticale de l'artère utérine était respectée.
- 6: Une artériographie après l'embolisation était réalisée pour vérifier la dévascularisation du fibrome (disparition de l'opacification du plexus vasculaire péri-myomateux) (Figure 1).
- 7 : Un cathétérisme de l'artère utérine homolatérale à la ponction fémorale était ensuite réalisé et l'embolisation était répétée selon la même procédure. L'embolisation des artères utérines était bilatérale dans la très grande majorité des cas (n=38), elle était unilatérale (n=1) que lorsque l'artériographie révélait une absence de vascularisation évidente du côté controlatéral.
- 8: L'abord vasculaire était fermé soit par système de fermeture externe (Exoseal 6F, Cordis) soit par compression manuelle.

Les patientes ont été hospitalisées par la suite dans le service de chirurgie gynécologique dans lequel elles allaient être opérées.

2.3 Chirurgie (myomectomie)

La chirurgie d'exérèse était réalisée à +J1 de l'embolisation pour le groupe « embolisé ». La chirurgie était effectuée par différents opérateurs expérimentés en chirurgie du myome, 20 patientes du groupe « non embolisé » (48%) et 34 des patientes du groupe « embolisé » (87%) ont été opérées par le même chirurgien le plus expérimenté (>20 ans d'expérience). La voie d'abord (laparoscopie ou laparotomie) était choisie par le chirurgien. Les fibromes ont été retirés selon les dernières recommandations de la littérature [23]:

- 1: La pseudo-capsule du fibrome était incisée avec une coagulation minutieuse par une pince bipolaire et la tumeur énucléée de façon progressive.
- 2: La tumeur était retirée par une technique dite de «retrait protégé» par la mise en place d'un sac autour de la tumeur et morcellée par un morcellateur électromécanique. Les fragments étaient envoyés au laboratoire d'anatomo-pathologie pour analyses.
- 3: Les sutures étaient réalisées au fil résorbable. (Figure 2)

Le chirurgien pouvait avoir recours à des techniques chirurgicales d'hémostase ainsi qu'à un matériel d'autotransfusion (Cell Saver®, Haemonetics¹) lorsqu'il le jugeait nécessaire.

2.4 Recueil des données

Toutes les données ont été collectées à partir du système institutionnel d'archivage et de communication d'images (PACS) ainsi que des dossiers médicaux informatisés et non informatisés des patientes après l'accord du Comité d'Ethique pour la Recherche en Imagerie Médicale (Numéro IRB : CRM-2107-184). Les données démographiques, l'histoire chirurgicale, obstétricale et gynécologique ont été collectées. La symptomatologie liée au(x) myome(s) utérins, leurs localisations dans le pelvis, le diamètre du plus grand myome, la localisation au sein du mur utérin ont été recueillis. L'utilisation d'une hormonothérapie pré-opératoire et l'hémoglobinémie préopératoire ont été précisées. Les éléments opératoires et péri-opératoires ainsi que l'utilisation de techniques hémostatiques supplémentaires ont été systématiquement enregistrées. Les pertes sanguines ont été mesurées en ml; elles ont été interprétées comme inférieures à 200 ml lorsque le chirurgien n'a pas quantifié les pertes mais les a signalées comme "non significatives". Le taux d'hémoglobine postopératoire était enregistré à J+1 de la chirurgie. Les complications chirurgicales péri-opératoires, y compris le recours à l'injection de fer (Ferinject®), ont été enregistrées selon la classification de Clavien-Dindo [24], qui figure en annexe.

2.5 Analyses statistiques

Les statistiques descriptives présentent les effectifs pour les variables catégorielles et les moyennes et écarts-types pour les variables continues. Les différences statistiques entre les deux groupes ont été estimées et définies par des niveaux de $p < 0,05$. Toutes les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel statistique « R ».

2.5.1 Critère de jugement principal

Notre principal résultat était la nécessité d'une transfusion de culots de globules rouges (CGR). Les différences entre les groupes ont été évaluées à l'aide du test exact de Fisher.

2.5.2 Critères de jugement secondaires

Les critères secondaires comprenaient le nombre de patients ayant subi une perte de sang peropératoire $>200\text{mL}$, évalués à l'aide du test exact de Fisher, les taux d'hémoglobine postopératoires et la différence entre les taux d'hémoglobine pré et postopératoires ont été évalués à l'aide du test t de Welch.

3 Résultats

¹Technique qui permet de récupérer les pertes sanguines du patient durant l'intervention chirurgicale, et à le transfuser au malade après lavage et filtration pour ne garder que les globules rouges.

3.1 Eléments pré-opératoires

Les patientes des deux groupes étaient comparables en ce qui concerne leurs antécédents obstétriques et gynécologiques (comme indiqué dans le tableau 1). Les caractéristiques cliniques des participantes à l'étude sont présentées dans le tableau 2. Les principaux motifs de plainte concernant la pathologie fibromateuse étaient largement représentés par les métrorragies, les douleurs abdominales et l'effet de masse dans les deux groupes. Les diamètres du plus gros fibrome étaient similaires dans les groupes « embolisé » et « non-embolisé » ($84,5\text{cm} (\pm 26)$ vs $84,3 (\pm 35,8)$) (tableau 2). La grande majorité des myomes étaient principalement intramuraux, à la fois dans le groupe « embolisé » (n=18) et dans le groupe « non embolisé » (n=26), suivis par des myomes sous-séreux (n=16 et n=12 dans le groupe « embolisé » et dans le groupe « non embolisé » respectivement). La plupart des myomes étaient situés au sein de la paroi antérieure (n=12 dans le groupe « embolisé » et n=15 dans le groupe « non embolisé »). Le taux d'hémoglobine préopératoire était similaire dans les deux groupes avec ($125 \text{ g/dL} (\pm 14,9)$ pour le groupe « embolisé » et $124 \text{ g/dL} (\pm 26,9)$ pour le groupe « non embolisé »). En revanche, la proportion de participants ayant reçu un prétraitement à l'acétate d'ulipristate était plus importante dans le groupe « non embolisé » que dans le groupe « embolisé » (68 % contre 15 % ; $p<0,001$).

3.2 Événements péri-opératoires

Les événements péri-opératoires dans les deux groupes sont rapportés dans le tableau 3.

3.2.1 Critères principaux et secondaires

Il n'y avait pas de différence significative en ce qui concerne la nécessité de transfusions de CGR homologues entre le groupe « embolisé » (n=5) et le groupe « non embolisé » (n=4). En ce qui concerne les critères secondaires, un nombre significativement plus élevé de patientes du groupe « non embolisé » ont présenté un saignement peropératoire moyen $> 200 \text{ ml}$ (n=20) que dans le groupe « embolisé » (n=6) ($p<0,01$). En revanche, il n'y avait pas de différence en ce qui concerne les saignements peropératoires abondants $>500 \text{ ml}$, comme le montre la distribution détaillée des pertes sanguines peropératoires présentée dans la figure 3. L'hémoglobine postopératoire et le différentiel d'hémoglobinémie n'étaient pas statistiquement différents entre les deux groupes.

3.2.2 Autres événements péri-opératoires

Dans le groupe « embolisé », le taux de réussite de l'embolisation préopératoire était de 100 % et aucune complication secondaire à la procédure d'embolisation n'a été signalée. La surface moyenne de la dose du produit (PDS) était de 927 mGy.cm^2 (médiane : 661). L'approche par laparotomie était prédominante dans le groupe « non embolisé », mais pas de manière significative. Le nombre de myomes retirés était discrètement plus élevé dans le groupe « non embolisé » (2,41) que dans le groupe « embolisé » (1,74). Dans le groupe « non-embolisé », les chirurgiens ont utilisé des techniques chirurgicales d'hémostase avec la pose d'une sonde de Foley intra-isthmique à deux reprises et un clippage des artères utérines. Le recours à l'injection de fer était plus fréquent dans le groupe « non-embolisé » (25 %) que dans le groupe « embolisé » (8%). Le Cell Saver® (Haemonetics) a été utilisé à 6 reprises dans le groupe « non-embolisé » pour réaliser une auto-transfusion peropératoire, alors qu'il n'a jamais été utilisé dans le groupe « embolisé ». Enfin, il n'y a pas eu de conversion en hystérectomie dans les deux groupes. Concernant les complications postopératoires résumées dans le tableau 4, deux reprises chirurgicales ont eu lieu dans le groupe « non-embolisé » (évacuation d'un hématome du site opératoire et une perforation intestinale) ainsi qu'une éventration qui a nécessité une chirurgie supplémentaire, alors qu'aucune complication de grade IIIb de Clavien-Dindo n'a été observée dans le groupe « embolisé ».

4 | Discussion

La présente étude rétrospective a donné des résultats mitigés sur l'efficacité de l'EAUP dans la réduction des pertes sanguines secondaires à la myomectomie: il n'a pas été montré de réduction du besoin de transfusion de CGR, le critère de jugement principal, ni de différence significative des taux d'hémoglobine postopératoires et du différentiel d'hémoglobinémie entre les deux groupes, ce qui fait

écho à la dernière étude sur l'EAUP [21]. Cependant, une réduction significative des pertes sanguines moyennes peropératoires ($p<0,01$) a été observée, en accord avec les avantages de l'EAUP précédemment documentés dans la littérature [14-19]. Ces résultats soulignent que de multiples critères doivent être utilisés pour évaluer l'EAUP ou d'autres techniques en ce qui concerne les risques de saignement périopératoire. En effet, la nécessité d'une transfusion de CGR dépend du taux d'hémoglobine postopératoire mais aussi de la tolérance clinique de l'anémie, qui dépend elle-même de l'histoire de l'anémie préopératoire et d'autres facteurs intrinsèques au patient qui peuvent être difficiles à évaluer.

La présente étude suggère également un bénéfice supplémentaire de l'embolisation. Elle pourrait éventuellement faciliter la chirurgie (bien que les faibles effectifs doivent être interprétés avec prudence). En effet, l'utilisation de méthodes d'hémostase chirurgicale ($n=2$) ainsi que les transfusions autologues via le Cell Saver® en per-opératoire ($n=6$) n'ont été rapportées que dans le groupe « non-embolisé » ($p<0,03$) et une plus grande utilisation de fer injectable en postopératoire ($n=10$ vs $n=3$) a été observée dans le groupe « non-embolisé » par rapport au groupe « embolisé », indiquant un bénéfice supplémentaire de l'embolisation. En outre, deux complications postopératoires (IIIB selon Clavien Dindo) nécessitant une réintervention en urgence ont été signalées uniquement dans le groupe « non-embolisé ».

Cette étude présente quelques limites : les groupes étaient assez similaires en termes de caractéristiques démographiques, d'antécédents et caractéristiques cliniques, mais un nombre significativement plus élevé de patientes dans le groupe « non-embolisé » (68 %) que dans le groupe « embolisé » (15 %) avaient reçu un prétraitement hormonal avec de l'acétate d'ulipristal ($p<0,001$). Ce biais pourrait avoir conduit à une sous-estimation des pertes sanguines peropératoires dans le groupe « non embolisé », car plusieurs études ont montré que l'acétate d'ulipristal diminuait la perte de sang peropératoire [6] [7]. Quoi qu'il en soit, il est important de mentionner qu'en février 2021, suite à plusieurs cas d'insuffisance hépatique, l'agence nationale française du médicament a annoncé le retrait du marché de l'acétate d'ulipristal pour le traitement des myomes [25]. Ce traitement n'est donc plus disponible dans l'arsenal thérapeutique pour le traitement des myomes avant leur exérèse.

D'autres limites de l'étude doivent être mentionnées, notamment la petite taille de l'échantillon - bien que le nombre de patientes incluses soit discrètement plus élevé que dans les études précédentes - et les multiples chirurgiens gynécologiques qui ont opéré les patientes (notamment dans le groupe « non embolisé »), ce qui est néanmoins plus représentatif du quotidien hospitalier. Enfin, il aurait été intéressant de suivre les patientes quelques mois voire plusieurs années après l'opération. En effet, contrairement à la chirurgie qui agit de manière ciblée, l'EAUP est un traitement diffus de l'utérus, elle cible également les petits myomes associés : ce qui pourrait limiter leur repousse et ainsi éviter ou espacer la récidive de la pathologie fibromateuse.

En outre, il est nécessaire de documenter la fertilité ultérieure des patientes ayant subi une EAU - ce qui reste controversé en l'absence d'études contrôlées randomisées. Cependant, une revue récente de la littérature fait l'inventaire des grossesses abouties après une EAU [26]. De plus, les résultats des études précédentes sont rassurants concernant la fertilité après cette méthode "hybride" : en 2015, 6 femmes ont obtenu une grossesse à terme et 1 femme a obtenu 2 grossesses sur un total de 20 patientes [19]. Une naissance à terme d'un enfant sain a été décrite 12 mois après cette méthode hybride dans une autre étude [17].

| 5 Conclusion

La présente étude n'a pas démontré de réduction du taux de transfusion homologue chez les patientes subissant une EAUP avant une myomectomie pour des myomes larges ou multiples. Néanmoins, en accord avec la littérature, les résultats suggèrent que l'EAUP est une technique sûre et efficace susceptible de réduire les saignements peropératoires. D'autres études devraient envisager une évaluation prospective de l'EAUP avant la myomectomie dans le contexte du récent retrait du marché de l'acétate d'ulipristate.

REFERENCES

- [1] Donnez J, Dolmans M-M. Uterine fibroid management: from the present to the future. *Hum Reprod Update* 2016;22:665–86. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmw023>.
- [2] Saccardi C, Gizzo S, Noventa M, Ancona E, Borghero A, Litta PS. Limits and complications of laparoscopic myomectomy: which are the best predictors? A large cohort single-center experience. *Arch Gynecol Obstet* 2014;290:951–6. <https://doi.org/10.1007/s00404-014-3289-2>.
- [3] Sinha R, Hegde A, Mahajan C, Dubey N, Sundaram M. Laparoscopic myomectomy: do size, number, and location of the myomas form limiting factors for laparoscopic myomectomy? *J Minim Invasive Gynecol* 2008;15:292–300. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2008.01.009>.
- [4] Hickman LC, Kotlyar A, Shue S, Falcone T. Hemostatic Techniques for Myomectomy: An Evidence-Based Approach. *J Minim Invasive Gynecol* 2016;23:497–504. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2016.01.026>.
- [5] Opoku-Anane J, Vargas MV, Marfori CQ, Moawad G, Maasen MS, Robinson JK. double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2020;223:413.e1-413.e7. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.02.019>.
- [6] Lethaby A, Puscasiu L, Vollenhoven B. Preoperative medical therapy before surgery for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;11:CD000547. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000547.pub2>.
- [7] de Milliano I, Twisk M, Ket JC, Huirne JA, Hehenkamp WJ. Pre-treatment with GnRH-a or ulipristal acetate prior to laparoscopic and laparatomic myomectomy: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2017;12:e0186158. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186158>.
- [8] Manyonda I, Belli A-M, Lumsden M-A, Moss J, McKinnon W, Middleton LJ, et al. Uterine-Artery Embolization or Myomectomy for Uterine Fibroids. *N Engl J Med* 2020;383:440–51. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1914735>.
- [9] Katsumori T, Nakajima K, Mihara T. Is a large fibroid a high-risk factor for uterine artery embolization? *AJR Am J Roentgenol* 2003;181:1309–14. <https://doi.org/10.2214/ajr.181.5.1811309>.
- [10] Bérczi V, Valcseva É, Kozics D, Kalina I, Kaposi P, Sziller P, et al. Safety and Effectiveness of UFE in Fibroids Larger than 10 cm. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2015;38:1152–6. <https://doi.org/10.1007/s00270-014-1045-4>.
- [11] Jeong Choi H, Sik Jeon G, Deuk Kim M, Tae Lee J, Hyun Yoon J. Is Uterine Artery Embolization for Patients with Large Myomas Safe and Effective? A Retrospective Comparative Study in 323 Patients. *Journal of Vascular and Interventional Radiology* 2013;24:772–8. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2013.02.003>.
- [12] Ravina JH, Merland JJ, Herbreteau D, Houdart E, Bouret JM, Madelenat P. [Preoperative embolization of uterine fibroma. Preliminary results (10 cases)]. *Presse Med* 1994;23:1540.
- [13] Grigoriu C, Dumitrescu M, Grigoras M, Horhoianu I, Horhoianu V, Nechifor R, et al. Combined endovascular and surgical therapy of uterine fibroma. *J Med Life* 2008;1:60–5.

- [14] Signorile PG. Laparoscopic-ultraminilaparotomic myomectomy (LUM)-laparoscopic-ultraminilaparotomic embolized myomectomy (LUEM). Surgical techniques. Clin Exp Obstet Gynecol 2002;29:277–80.
- [15] Dumousset E, Chabrot P, Rabischong B, Mazet N, Nasser S, Darcha C, et al. Preoperative uterine artery embolization (PUAE) before uterine fibroid myomectomy. Cardiovasc Intervent Radiol 2008;31:514–20. <https://doi.org/10.1007/s00270-005-0342-3>.
- [16] Ghiaroni J, Lopez GE, Coutinho Junior AC, Schanaider A. Uterine artery embolization with spherical PVA-PVAc particles as preparation for surgical resection of myomas. Rev Col Bras Cir 2013;40:386–91. <https://doi.org/10.1590/s0100-69912013000500007>.
- [17] Butori N, Tixier H, Filipuzzi L, Mutamba W, Guiu B, Cercueil J-P, et al. Interest of uterine artery embolization with gelatin sponge particles prior to myomectomy for large and/or multiple fibroids. Eur J Radiol 2011;79:1–6. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2009.09.028>.
- [18] Ustünsöz B, Uğurel MS, Bozlar U, Duru NK, Ustünsöz A. Is uterine artery embolization prior to myomectomy for giant fibroids helpful? Diagn Interv Radiol 2007;13:210–2.
- [19] McLucas B, Voorhees WD. The effectiveness of combined abdominal myomectomy and uterine artery embolization. Int J Gynaecol Obstet 2015;130:241–3. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2015.03.039>.
- [20] Goldman KN, Hirshfeld-Cytron JE, Pavone M-E, Thomas AP, Vogelzang RL, Milad MP. Uterine artery embolization immediately preceding laparoscopic myomectomy. Int J Gynaecol Obstet 2012;116:105–8. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2011.08.022>.
- [21] Abrahami Y, Najid S, Petit A, Sauvanet E, Novelli L. Reducing the risk of bleeding after myomectomy: is preemptive embolization a valuable tool? CVIR Endovasc 2021;4:42. <https://doi.org/10.1186/s42155-021-00231-9>.
- [22] Kohi MP, Spies JB. Updates on Uterine Artery Embolization. Semin Intervent Radiol 2018;35:48–55. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1636521>.
- [23] Fava V, Gremec A-S, Pouly JL, Chauvet P, Gałczyński K, Botchorishvili R, et al. Laparoscopic Myomectomy in 10 Steps. J Minim Invasive Gynecol 2019;26:1009–10. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2018.12.021>.
- [24] Dindo D, Demartines N, Clavien P-A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. Ann Surg 2004;240:205–13. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae>.
- [25] Actualité - Arrêt de commercialisation du médicament Esmya (ulipristal) - ANSM n.d. <https://ansm.sante.fr/actualites/arret-de-commercialisation-du-medicament-esmya-ulipristal> (accessed August 20, 2021).
- [26] Ludwig PE, Huff TJ, Shanahan MM, Stavas JM. Pregnancy success and outcomes after uterine fibroid embolization: updated review of published literature. Br J Radiol 2020;93:20190551. <https://doi.org/10.1259/bjr.20190551>.

Figures et Annexe

Tableau 1 : Données démographiques.

	Myomectomie (n=41)	EAU +myomectomie (n=39)	p-value
Age moyen ± ET	37.5 ± 6.0	40.1 ± 5.2	<0.01
IMC moyen ± ET	25.6 ± 5.7	24.3 ± 3.7	ns
Antécédent de chirurgie péritonéale	11	18	ns
Antécédent de chirurgie utérine	8	6	ns
Gestité moyenne ± ET	0,97 (± 1.39)	1.59 (± 1.70)	ns
Parité ± ET	0.51 (± 1.03)	0.95 (± 1.15)	ns
Adénomyose	1	2	ns
Endométriose	2	2	ns
Désir de grossesse	28	22	ns

EAU : Embolisation des artères utérines ; ET : Ecart type ; ns : non significatif

Tableau 2: Données relatives à la pathologie.

	Myomectomie (n=41)	EAU +myomectomie (n=39)	p-value
Signes cliniques			
-Métrrorragies	23	29	<i>ns</i>
-Anémies	18	14	<i>ns</i>
-Douleurs	30	28	<i>ns</i>
-Compression	20	25	<i>ns</i>
-Infertilité	3	1	<i>ns</i>
Diamètre moyen du fibrome de plus grande taille ± ET	84.3 (± 35.8)	84.5 (± 26)	<i>ns</i>
Localisation du fibrome fibrome de plus grande taille au sein du mur utérin			
-Sous-muqueux	2	5	<i>ns</i>
-Intramural	26	18	
-Sous-séreux	12	16	
Localisation du plus grand fibrome dans l'utérus			
-Mur antérieur	15	12	
-Mur postérieur	9	11	
-Mur latéral	4	7	<i>ns</i>
-Fundus	11	6	
Traitement hormonal pré-opératoire (ulipristal d'acétate)	28	6	< 0,001
Hémoglobinémie moyenne pré-opératoire (g/L) ± ET	124 (± 26.9)	125(± 14.9)	<i>ns</i>

EAU : Embolisation des artères utérines ; ET : écart type ; ns : non significatif

Tableau 3: Evènements périopératoires.

	Myomectomie (n=41)	EAU +myomectomie (n=39)	p-value
Produit dose surface moyen / médian (mGy.cm²)	-	927 / 661	<0,001
Laparotomie	23	14	<i>ns</i>
Utilisation d'une sonde de Foley intra isthmique	2	0	<i>ns</i>
Utilisation de clips chirurgicaux sur l'artère utérine	1	0	<i>ns</i>
Nombre moyen de fibromes réséqués ± ET	2.41 ±1.56	1.74 ±1.20	0.03
Pertes sanguines (mL)			
- >1000	2	1	<i>ns</i>
- [500-1000]	7	2	<i>ns</i>
- [200-500]	11	4	<i>ns</i>
- <200	21	32	<0.01
Pertes sanguines > 200mL	20	6	<0.01
Pertes sanguines >500 mL	9	3	<i>ns</i>
Transfusions autologues (Cell Saver®)	6	0	0.03
Transfusions homologues (CGR)	4	5	<i>ns</i>
Hémoglobinémie moyenne post-opératoire (g/L) ± ET	105 ±16.6	111 ±19.2	<i>ns</i>
Déférentiel moyen d'hémoglobinémie péri-opératoire ± ET	21.5 ±12.2	16.2 ±12.0	<i>ns</i>
Hystérectomie d'hémostase	0	0	<i>ns</i>

EAU : Embolisation des artères utérines ; DS: Déviation Standard ; ns : non significatif

Tableau 4 : Complications chirurgicales selon la Clavien Dindo (Annexe).

	Myomectomie (n=41)	EAU +myomectomie (n=39)
GRADE I	12	9
- Allergie	1	0
- Utilisation anti-anémiques	10	3
- Rhabdomyolyse	1	1
- Hématome pariétal	0	1
- Nausées/vomissements récurrents	0	2
- Syndrome sub-occlusif	0	2
GRADE II	12	7
- Transfusions autologues	6	0
- Transfusions homologues	4	5
- Sepsis traité par antibiotiques	2	1
- Infection orifices de coelioscopie	0	1
- Eventration non opérée	1	0
GRADE IIIa	0	0
GRADE IIIb	3	0
- Peritonite perforée	1	0
- Evacuation chirurgicale d'hématome	1	0
- Eventration opérée	1	0
GRADE IV	0	0
GRADE V	0	0

EAU : Embolisation des artères utérines.

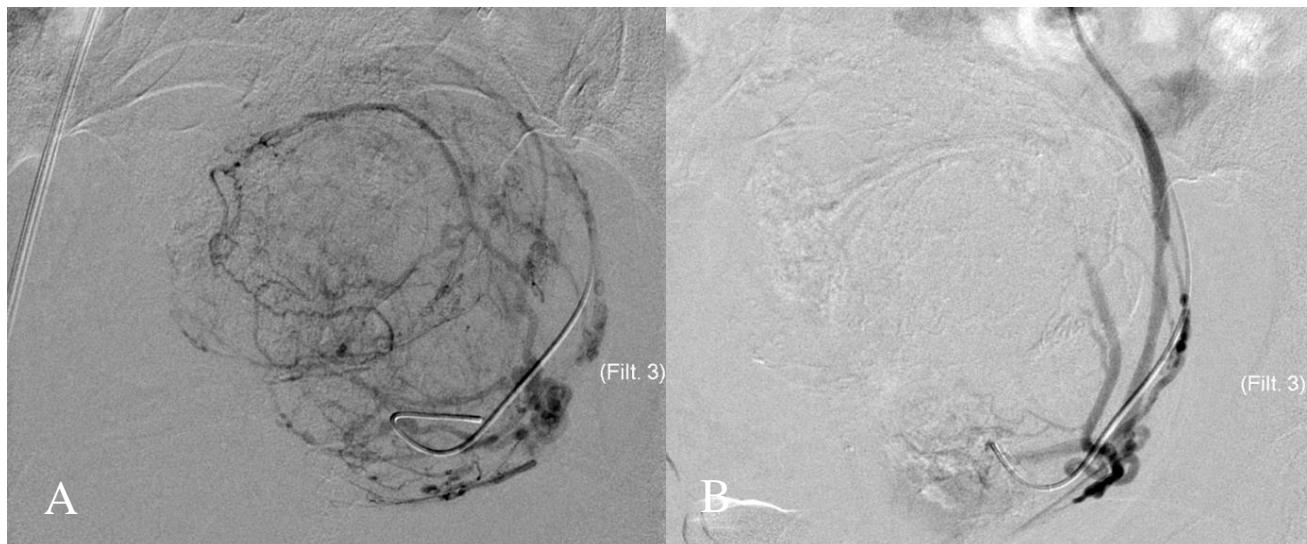


Figure 1. Artériographie sélective de l'artère utérine gauche d'un utérus avec volumineux fibrome fundique. A. Avant embolisation. Noter la vascularisation péri-capsulaire du fibrome. B. Après embolisation à l'aide de microparticules mélangées à un produit de contraste iodé. Noter la disparition de la vascularisation péri-capsulaire.

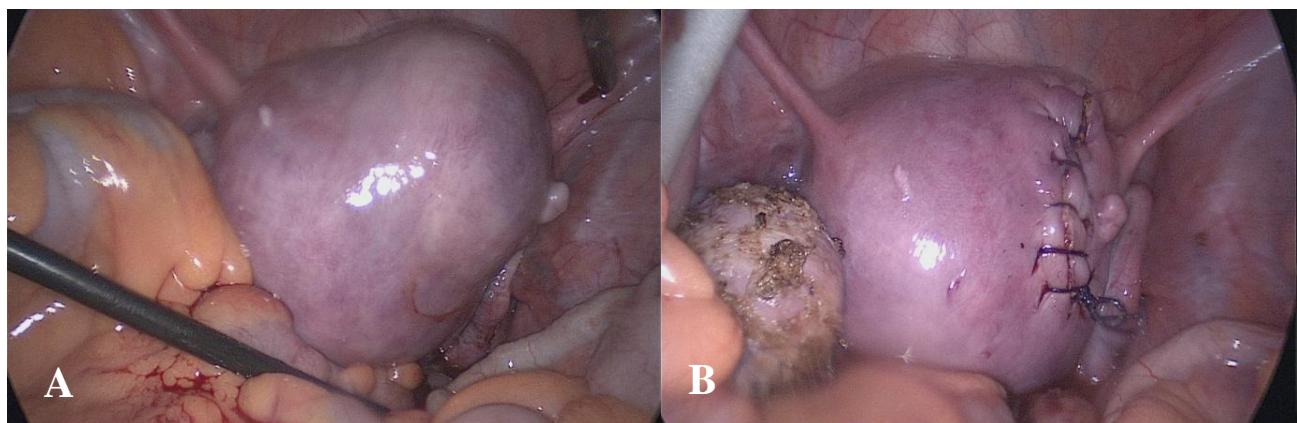


Figure 2. Aspect coelioscopique d'un volumineux fibrome fundique à J1 d'une EAU pré-opératoire. A. Avant exérèse chirurgicale. B. Après exérèse chirurgicale

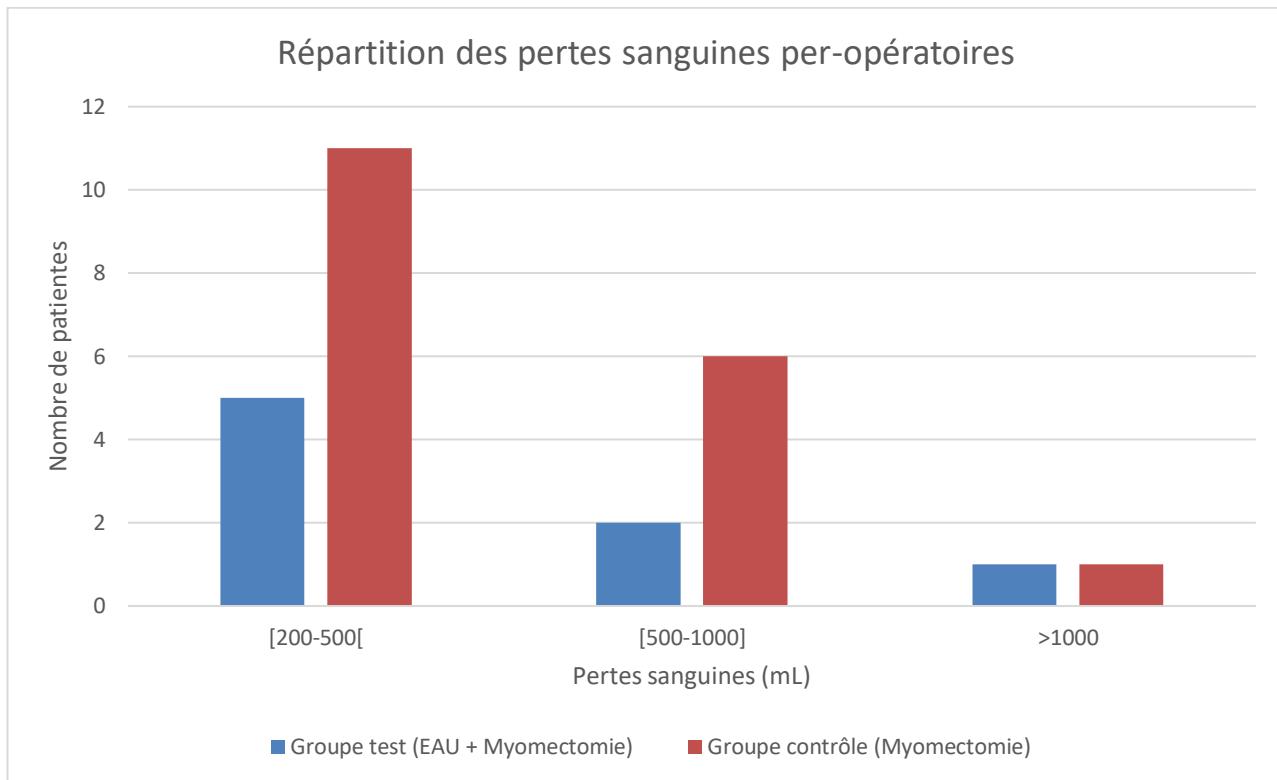


Figure 3. Répartitions des pertes sanguines per-opératoires.

Grade	Definition
Grade I	Any deviation from the normal postoperative course without the need for pharmacological treatment or surgical, endoscopic, and radiological interventions Allowed therapeutic regimens are: drugs as antiemetics, antipyretics, analgetics, diuretics, electrolytes, and physiotherapy. This grade also includes wound infections opened at the bedside
Grade II	Requiring pharmacological treatment with drugs other than such allowed for grade I complications Blood transfusions and total parenteral nutrition are also included
Grade III	Requiring surgical, endoscopic or radiological intervention
IIIa	Intervention not under general anesthesia
IIIb	Intervention under general anesthesia
Grade IV	Life-threatening complication (including CNS complications)* requiring IC/ICU management
IVa	Single organ dysfunction (including dialysis)
IVb	Multiorgan dysfunction
Grade V	Death of a patient

* Brain hemorrhage, ischemic stroke, subarachnoid bleeding, but excluding transient ischemic attacks.

CNS, central nervous system; IC, intermediate care; ICU, intensive care unit.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0222570.t001>

Annexe : Classification de Clavien-Dindo.

English Version

Abstract

Purpose: The surgical removal of large or multiple fibroids has been associated with a high risk of bleeding. Preoperative uterine artery embolisation (PUAE) is an option to decrease secondary blood loss and reduce risks of surgical complications.

Materials and methods: In this monocentric retrospective comparative study, a total of 80 patients who underwent abdominal myomectomy for large or multiple fibroids between 2014 and 2020 was included. An “embolized” group of 39 patients who received PUAE via a unilateral femoral approach the day before of surgery was compared to a “non-embolized” group of 41 patients with no pre-surgery embolization. Other medical or surgical methods had sometimes been used by the surgeon to control intraoperative bleeding. The primary outcome was the need for homologous red blood cell (RBC) transfusion; secondary outcomes included intraoperative blood loss, postoperative hemoglobin levels and differences between pre- and postoperative hemoglobin levels.

Results: The groups were similar on the grounds of fibroid size and pre-operative hemoglobin levels. There was no significant difference in the need for RGC transfusion between the two groups, nor where the difference in pre- and post-operative hemoglobin levels significant. In contrast, more patients with intraoperative bleeding greater than 200 mL ($p<0.01$) were found in the “non embolized” group. However, a majority of patients in the “non embolized” group (68% vs 15% in the “embolized” group) had received pre-surgery treatment of ulipristate acetate (Esmya®), a selective progesterone receptor modulator. This may have caused an underestimation of outcomes in the “non embolized” group.

Conclusion: The present study did not demonstrate a reduction in the rate of homologous transfusion in patients undergoing PUAE before myomectomy for large or multiple myomas. Nevertheless, in line with the litterature, the findings suggest that PUAE is a safe and effective technique likely to reduce intraoperative bleeding.

Key words: Myomectomy. Blood loss. Preoperative uterine artery embolization. Calibrated microspheres.

Abbreviations: PUAE: Preoperative Uterine Artery Embolization. RGC: Red Blood Cells; UAE: Uterine Artery Embolization; MRI: Magnetic Resonance Imaging. FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics. N: Number. PDS: Product Dose Surface.

1 INTRODUCTION

Fibromatous disease usually appears in a woman's 30s or 40s. While most cases are asymptomatic, between 20 and 50% of women with fibromatous disease present severe symptoms and require treatment [1]. The gold standard treatment to address symptoms and prevent recurrence is hysterectomy if children are not desired. However, the increase in maternal age is leading gynaecologists to turn to conservative surgery which preserves the uterus – and even patients without a desire for pregnancy are increasingly preferring such an option.

Among options to preserve the uterus, surgical myomectomy remains the reference method. However, this procedure can be challenging to perform in the presence of large fibroids [2] [3]. Indeed, large uterine distension may disturb visualization and surgical location, which can lead to a preference for a laparotomy approach over a laparoscopic approach. Myomectomy is a potentially lengthy and hemorrhagic surgery, with risks of transfusion and subsequent conversion to hysterectomy.

Various methods such as uterine artery ligation, cervical tourniquet, use of vasoconstrictor agents, etc, have been implemented to minimize intra-operative blood loss, but none have stood out [4] [5]. Active compound which act directly on fibroids, reducing their size by inhibiting cell proliferation and inducing apoptosis are also sometimes prescribed: ulipristate acetate (Esmyna®), a synthetic selective progesterone receptor modulator, was approved for use preoperatively in myomectomy to reduce the size of myomas and to correct anemia [6][7].

Uterine artery embolization (UAE) is another valid technique, which has been increasingly offered as an alternative to myomectomy [8]. However, it is not indicated on its own for large myomas due to risks of significant pain, endometritis, and sepsis [9], although recent publications have suggested that the procedure remains reliable [10][11]. A sequential procedure, including in an initial embolization through the uterine arteries with absorbable or non-absorbable particles a few hours or a few days before the surgical removal of the largest fibroids, was first described in the literature in 1994 [12]. Since then, several retrospective studies have assessed the efficacy of preoperative uterine artery embolization (PUAE) [13-17] including some comparative studies [18-20], but they were for the most part of small sample size. The most recent comparative study suggested no benefit from embolization, even though limitations included a small number of patients who underwent the procedure (n=16), and a resorbable embolising agent (Curaspon ®, Curamedical) [21].

The aim of the study was to investigate whether PUAE using calibrated microspheres as the embolising agent could reduce hemorrhagic complications in patients who undergo myomectomy.

2 MATERIAL AND METHODS

The present study was monocentric, retrospective and comparative. The cases of patients who underwent abdominal myomectomy for large or multiple myoma(s) between January 2012 and January 2021 at the Conception hospital in Marseille (France) were included in the study. Patients with a fibroid classified 7 according to the international federation of gynecology and obstetrics (FIGO) that prompted surgery were not eligible to the study due to a theoretical risk of peduncle necrosis with detachment of the fibroid from the uterus or reduced efficacy of PUAE [22].

2.1 Patients selection

2.1.1 “Embolized” group

The cases of all patients who underwent PUAE for myomectomy (n=53) were reviewed. Eligibility for PUAE was decided by a gynecological surgeon upon indication of an increased risk of bleeding due to multiple predictable myomectomy or myoma whose largest diameter was ≥ 6 cm. All patients had a preoperative pelvic magnetic resonance imaging (MRI). 11 patients were not selected because of a vaginal surgical approach, 2 were operated outside the institution and were therefore excluded, and 1

patient was rejected for surgery because her pre-operative hemoglobin levels were considered too low. A total of 39 was included in the embolized group.

2.1.2 “Non-embolized” group

Patients who had undergone abdominal multiple myomectomy or single myomectomy for myoma ≥ 6 cm without preoperative embolization between January 2015 and January 2021 were eligible, which resulted in the selection of 41 patients in the non-embolized group.

2.2 Pre-operative embolization (PUAE)

Prior to surgery, an experienced interventional radiologist explained the short and medium term risks of embolization during a one-on-one consultation. Patients also received a dedicated anesthetic consultation.

Pre-operative embolization was done systematically on D-1 of surgery under local anesthesia and appropriate sedation. All patients were embolised by radiologists experienced in endovascular procedures. Specifically, 32 out of the 39 patients were embolised by the same radiologist (>30 years of experience). The procedure was performed under fluoroscopic guidance using the Discovery IGS, Innova (GE Healthcare, Chalfont St Giles, England) or Allura XPER (Philips, Best, Netherlands) angiography tables. All parameters were optimized to minimize the exposure dose.

The embolization consisted in the following steps:

1. Placement of a 6F introducer sheath with a hemostatic valve within the common femoral artery.
2. Cross-over catheterisation of the contralateral internal iliac artery performed using a 6F RDC guide catheter.
3. Microcatheter placed within the uterine artery (Progreat®2.4 Terumo, Maestro® Merit Medical or Direxion® Boston Scientific Corporation or Echelon®14 Medtronic).
4. Arteriographic assessment performed to detect utero-ovarian anastomoses.
5. Injection of the embolising agent in repeated micro-pressure to avoid reflux into the internal iliac artery and to spare the utero-ovarian anastomoses. The embolising agent was calibrated microspheres (Embozene®, Varian) of size greater than or equal to 500 microns. The size and quantity of the microspheres were chosen by the radiologist, depending on the importance of the vascularization of the fibroid. Technical success was defined by the stagnation of vascular flow (>3 seconds). The proximal vertical portion of the uterine artery was respected.
6. Arteriogram carried out to check the fibroid's devascularisation – the disappearance of opacification of the peri-myomatous vascular plexus as showed in Figure 1.
7. Embolization performed on the side homolateral to the femoral approach. Uterine artery embolization was bilateral in the majority of cases ($n=38$), and unilateral ($n=1$) only when the arteriography revealed no obvious vascularization on the contralateral side.
8. Vascular approach closed either by external closure system (Exoseal 6F, Cordis) or by manual compression.

The patients were subsequently admitted to the gynecological surgery department where they would undergo surgery.

2.3 Surgery (myomectomy)

Surgery was performed by gynecological surgeons experienced in myoma management. More precisely, 20 patients in the “non embolized” group (49%) and 34 patients in the “embolized” group (87%) were operated on by the same experienced surgeon (>20 years of experience). The surgeon chose the approach by laparoscopy or laparotomy. The fibroids were removed according to the latest recommendations [23]:

1. The pseudo-capsule of the fibroid was incised with careful coagulation by bipolar forceps and gradual enucleation of the fibroid.
2. The tumor was removed by protected removal, a technique which consists in placing a bag around the tumor, followed by morcellation with an electromechanical morcellator. The fragments were sent to the pathology laboratory for further analyses.
3. Sutures were made with absorbable sutures (Figure 2).

The surgeon could use surgical hemostasis techniques (uterine artery clipping or intra-isthmic Foley catheter) and autotransfusion equipment (Cell Saver®, Haemonetics²) if deemed necessary.

2.4 Data collection

All data were retrieved from the institutional Picture Archiving and Communication System (PACS) as well as from the patients' computerized and non-computerized medical records after the agreement of the Ethics Committee for Medical Imaging Research (IRB number: CRM-2107-184).

Basic socio-demographic data as well as information on surgical, obstetric and gynecological history was collected. Uterine myoma(s) symptomatology, pelvic locations, diameter of the largest myoma, location within the uterine wall were also documented, and the use of preoperative hormone therapy and preoperative hemoglobinemia were specified. The operative and perioperative characteristics as well as the use of additional haemostatic techniques were systematically recorded. Blood losses were measured in mL; they were interpreted as less than 200 mL when the surgeon did not quantify losses but reported them as "not significant". Postoperative hemoglobin level was recorded at D+1 of surgery. Perioperative surgical complications, including the use of iron injection (Ferinject®), were recorded according to the Clavien-Dindo classification [24], which can be found in the Appendix.

2.5 Statistical analyses

Descriptive statistics presented counts for categorical variables and means and standard deviations for continuous variables. Statistical differences between the two groups were estimated and defined by p-values < 0.05 levels. All statistical analyses were performed using the R statistical language and environment.

2.5.1 *Primary outcome*

Our primary outcome was the need for red blood cell (RBC) transfusion. Differences between the groups were tested using Fisher's exact test.

2.5.2 *Secondary outcomes*

Secondary outcomes included the number of patients with intraoperative blood loss >200mL, assessed using Fisher's exact test, postoperative hemoglobin levels, and the difference between pre- and postoperative hemoglobin levels, which were tested using Welch's t-test.

3 RESULTS

3.1 Preoperative characteristics

Patients in both groups were comparable with respect to their obstetrical and gynecological history as displayed in Table 1. The study participants' clinical characteristics are presented in Table 2. Main reasons for complaints concerning fibroid pathology were metrorrhagia, abdominal pain, and mass effect in both groups. Diameters of the largest fibroid were similar in the "embolized" (84.5cm ±26) and "non-embolized" (84.3 ±35.8) groups. Myomas were mainly intramural, both in the embolized group (n=18) and in the non embolized group (n=26), followed by subserous myomas with 16 and 12

² A technique that allows the patient's blood loss to be recovered during surgery, and transfused to the patient after washing and filtration to keep only the red blood cells.

cases in the “embolized” and “non embolized” group respectively. Most myomas were located in the anterior wall (n=12 in the “embolized” group and n=15 in the “non embolized” group). Preoperative hemoglobin levels were similar in both groups with $125 \text{ g/dL} \pm 14.9$ and $124 \text{ g/dL} \pm 26.9$ for the “embolized” and “non embolized” groups respectively. In contrast, a greater share of participants in the “non embolized” group (68%) received ulipristate acetate compared to the “embolized” group (15%).

3.2 Perioperative events

Perioperative events in both groups are reported in Table 3.

3.2.1 Primary and secondary outcomes

There was no significant difference in the need for homologous RGC transfusions between the “embolized” group (n=5) and the “non-embolized” group (n=4). Concerning secondary outcomes, significantly more patients in the “non-embolized” group had medium intraoperative bleeding >200mL (n=20) than in the “embolized” group (n=6) ($p<0,01$). In contrast, there was no difference in heavy intraoperative bleeding >500 mL –as showed by the detailed distribution of intraoperative blood loss displayed in Figure 3. Post-operative hemoglobin and the hemoglobin differential were not statistically different between the two groups.

3.2.2 Other perioperative events

In the “embolized” group, preoperative embolization success rate was 100% and no complications secondary to the embolization procedure were reported. The mean Product Dose Area (PDS) was 927 mGy.cm² (median: 661). The laparotomy approach was predominant in the “non-embolized” group but not significantly so. The number of myomas removed was discretely higher in the “non-embolized” group (2.41) than in the “embolized” group (1.74). In the “non-embolized” group, the surgeons used surgical techniques for hemostasis with two occurrences of placement of an intra-isthmic Foley catheter on two occasions and one clipping of the uterine arteries. The use of iron injection was higher in the “non-embolized” group (25%) than in the “embolized” group (8%). The Cell Saver® (Haemonetics) was used on 6 times in the “non-embolized” group to perform an intraoperative auto-transfusion, whereas it was never used in the “embolized” group. Finally, there were no conversions to hysterectomy in either group. Concerning the postoperative complications summarized in Table 4, two repeat surgeries took place in the “non-embolized” group (evacuation of hematoma from the operating site and a bowel perforation) as well as an eventration which required an additional surgery, while no Clavien-Dindo grade IIIb complication was observed in the “embolized” group.

4 DISCUSSION

The present study produced mixed results on the effectiveness of preoperative PUAE in reducing blood loss secondary to myomectomy: no reduction in the need for RGC transfusion has been shown, nor a significant difference in pre- and post-operative hemoglobin levels between the two groups, which echo the latest study on PUAE [21]. However, a significant reduction in intraoperative medium blood loss, in line with benefits of PAUE previously documented in the literature [14-19] has been found. These results highlight that multiple criteria should be used in evaluating PUAE or other techniques with respect to risks of perioperative bleeding. For instance, a need for RGC transfusion depends on the postoperative hemoglobin levels but also on the clinical tolerance of the anaemia, which in turn depends on the history of preoperative anaemia and on other factors intrinsic to the patient that may be difficult to assess.

The present study also suggests an additional benefit of embolization, in that it may facilitate a more precise surgery –though the small numbers should be interpreted with caution. Indeed, the use of surgical hemostasis methods (n=2) as well as autologous transfusions via Cell Saver® intra-operatively (n=6) were only reported in the “non embolized” group ($p<0.03$). and greater use of injectable iron postoperatively (n=10 vs n=3) was observed in the “non embolized” group compared with the

“embolized” group, indicating an additional benefit of embolization. Furthermore, two postoperative complications (IIb according to Clavien Dindo) requiring emergency reoperation only in the “non-embolized” group were reported.

The present study has a few limitations. The groups were fairly similar in terms of demographic characteristics and clinical history and features, but significantly more patients in the “non-embolized” group (68%) than in the “embolized” group (15%,) had received hormonal pre-treatment with ulipristal acetate ($p<0,001$). This bias might have led to an underestimation of intraoperative blood loss in the “non embolized” group as several studies have shown that ulipristal acetate decreases intraoperative blood loss [6] [7]. Be that as it may, it is important to mention that in February 2021, following several cases of liver failure, the French national drug agency has announced the ban of ulipristal acetate for the treatment of myomas [25]. This treatment is therefore no longer available in the therapeutic arsenal for the treatment of myomas before their removal.

Other limitations of the study should be mentioned, specifically its small sample size – although the number of patients included is higher than in previous studies – and the multiple gynecological surgeons who operated the patients, which arguably is more representative of daily hospital life. Finally, it would have been interesting to follow-up with patients a few months or even a few years after surgery. Indeed, unlike surgery, which acts in a focused way, PUAE is a diffuse treatment of the uterus, it also targets small associated myomas which could limit their regrowth and thereby avoid or space out the recurrence of the fibromatous pathology. In addition, there is a need to document subsequent fertility in patients who have undergone UAE – which remains controversial in the absence of randomized controlled studies. However, a recent review of the literature makes an inventory of successful pregnancies after UAE [26]. The results of previous studies are reassuring regarding fertility after this "hybrid" method: in 2015, 6 women achieved a full term pregnancy and 1 woman achieved 2 pregnancies out of a total of 20 patients [19]. A full-term birth of a healthy infant was described 12 months after this hybrid method in another study [17].

5 CONCLUSION

The present study did not demonstrate a reduction in the rate of homologous transfusion in patients undergoing PUAE before myomectomy for large or multiple myomas. Nevertheless, in line with the litterature, the findings suggest that PUAE is a safe and effective technique likely to reduce intraoperative bleeding. Further studies should consider a prospective evaluation of PUAE before myomectomy in the context of the recent ban of ulipristate acetate.

REFERENCES

- [1] Donnez J, Dolmans M-M. Uterine fibroid management: from the present to the future. *Hum Reprod Update* 2016;22:665–86. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmw023>.
- [2] Saccardi C, Gizzo S, Noventa M, Ancona E, Borghero A, Litta PS. Limits and complications of laparoscopic myomectomy: which are the best predictors? A large cohort single-center experience. *Arch Gynecol Obstet* 2014;290:951–6. <https://doi.org/10.1007/s00404-014-3289-2>.
- [3] Sinha R, Hegde A, Mahajan C, Dubey N, Sundaram M. Laparoscopic myomectomy: do size, number, and location of the myomas form limiting factors for laparoscopic myomectomy? *J Minim Invasive Gynecol* 2008;15:292–300. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2008.01.009>.

- [4] Hickman LC, Kotlyar A, Shue S, Falcone T. Hemostatic Techniques for Myomectomy: An Evidence-Based Approach. *J Minim Invasive Gynecol* 2016;23:497–504. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2016.01.026>.
- [5] Opoku-Anane J, Vargas MV, Marfori CQ, Moawad G, Maasen MS, Robinson JK. double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2020;223:413.e1-413.e7. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.02.019>.
- [6] Lethaby A, Puscasiu L, Vollenhoven B. Preoperative medical therapy before surgery for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;11:CD000547. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000547.pub2>.
- [7] de Milliano I, Twisk M, Ket JC, Huirne JA, Hehenkamp WJ. Pre-treatment with GnRHa or ulipristal acetate prior to laparoscopic and laparotomic myomectomy: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2017;12:e0186158. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186158>.
- [8] Manyonda I, Belli A-M, Lumsden M-A, Moss J, McKinnon W, Middleton LJ, et al. Uterine-Artery Embolization or Myomectomy for Uterine Fibroids. *N Engl J Med* 2020;383:440–51. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1914735>.
- [9] Katsumori T, Nakajima K, Mihara T. Is a large fibroid a high-risk factor for uterine artery embolization? *AJR Am J Roentgenol* 2003;181:1309–14. <https://doi.org/10.2214/ajr.181.5.1811309>.
- [10] Bérczi V, Valcseva É, Kozics D, Kalina I, Kaposi P, Sziller P, et al. Safety and Effectiveness of UFE in Fibroids Larger than 10 cm. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2015;38:1152–6. <https://doi.org/10.1007/s00270-014-1045-4>.
- [11] Jeong Choi H, Sik Jeon G, Deuk Kim M, Tae Lee J, Hyun Yoon J. Is Uterine Artery Embolization for Patients with Large Myomas Safe and Effective? A Retrospective Comparative Study in 323 Patients. *Journal of Vascular and Interventional Radiology* 2013;24:772–8. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2013.02.003>.
- [12] Ravina JH, Merland JJ, Herbreteau D, Houdart E, Bouret JM, Madelenat P. [Preoperative embolization of uterine fibroma. Preliminary results (10 cases)]. *Presse Med* 1994;23:1540.
- [13] Grigoriu C, Dumitrescu M, Grigoras M, Horhoianu I, Horhoianu V, Nechifor R, et al. Combined endovascular and surgical therapy of uterine fibroma. *J Med Life* 2008;1:60–5.
- [14] Signorile PG. Laparoscopic-ultraminilaparotomic myomectomy (LUM)-laparoscopic-ultraminilaparotomic embolized myomectomy (LUEM). Surgical techniques. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2002;29:277–80.
- [15] Dumousset E, Chabrot P, Rabischong B, Mazet N, Nasser S, Darcha C, et al. Preoperative uterine artery embolization (PUAE) before uterine fibroid myomectomy. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2008;31:514–20. <https://doi.org/10.1007/s00270-005-0342-3>.
- [16] Ghiaroni J, Lopez GE, Coutinho Junior AC, Schanaider A. Uterine artery embolization with spherical PVA-PVAc particles as preparation for surgical resection of myomas. *Rev Col Bras Cir* 2013;40:386–91. <https://doi.org/10.1590/s0100-69912013000500007>.
- [17] Butori N, Tixier H, Filipuzzi L, Mutamba W, Guiu B, Cercueil J-P, et al. Interest of uterine artery embolization with gelatin sponge particles prior to myomectomy for large and/or multiple fibroids. *Eur Radiol* 2011;21:1–6. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2009.09.028>.

- [18] Ustünsöz B, Uğurel MS, Bozlar U, Duru NK, Ustünsöz A. Is uterine artery embolization prior to myomectomy for giant fibroids helpful? *Diagn Interv Radiol* 2007;13:210–2.
- [19] McLucas B, Voorhees WD. The effectiveness of combined abdominal myomectomy and uterine artery embolization. *Int J Gynaecol Obstet* 2015;130:241–3. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2015.03.039>.
- [20] Goldman KN, Hirshfeld-Cytron JE, Pavone M-E, Thomas AP, Vogelzang RL, Milad MP. Uterine artery embolization immediately preceding laparoscopic myomectomy. *Int J Gynaecol Obstet* 2012;116:105–8. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2011.08.022>.
- [21] Abrahami Y, Najid S, Petit A, Sauvanet E, Novelli L. Reducing the risk of bleeding after myomectomy: is preemptive embolization a valuable tool? *CVIR Endovasc* 2021;4:42. <https://doi.org/10.1186/s42155-021-00231-9>.
- [22] Kohi MP, Spies JB. Updates on Uterine Artery Embolization. *Semin Intervent Radiol* 2018;35:48–55. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1636521>.
- [23] Fava V, Gremecau A-S, Pouly JL, Chauvet P, Gałczyński K, Botchorishvili R, et al. Laparoscopic Myomectomy in 10 Steps. *J Minim Invasive Gynecol* 2019;26:1009–10. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2018.12.021>.
- [24] Dindo D, Demartines N, Clavien P-A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004;240:205–13. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae>.
- [25] Actualité - Arrêt de commercialisation du médicament Esmya (ulipristal) - ANSM n.d. <https://ansm.sante.fr/actualites/arret-de-commercialisation-du-medicament-esmya-ulipristal> (accessed August 20, 2021).
- [26] Ludwig PE, Huff TJ, Shanahan MM, Stavas JM. Pregnancy success and outcomes after uterine fibroid embolization: updated review of published literature. *Br J Radiol* 2020;93:20190551. <https://doi.org/10.1259/bjr.20190551>.

FIGURES AND APPENDIX

Table 1. General characteristics of study participants

	Myomectomy (n=41)	PUAE +myomectomy (n=39)	p-value
Mean age ± SD	37.5 ± 6.0	40.1 ± 5.2	<0.01
Mean BMI ± SD	25.6 ± 5.7	24.3 ± 3.7	<i>ns</i>
Previous peritoneal surgery	11	18	<i>ns</i>
Previous uterine surgery	8	6	<i>ns</i>
Mean Gestitute ± SD	0,97 (± 1.39)	1.59 (± 1.70)	<i>ns</i>
Parity ± SD	0.51 (± 1.03)	0.95 (± 1.15)	<i>ns</i>
Adenomyosis	1	2	<i>ns</i>
Endometriosis	2	2	<i>ns</i>
Desire of pregnancy	28	22	<i>ns</i>

PUAE : Preoperative uterine artery embolisation; BMI: Body Mass Index; SD: Standard Deviation ; ns : non significant

Table 2: Clinical characteristics of study participants

	Myomectomy (n=41)	PUAE +myomectomy (n=39)	p-value
Clinical signs			
- Bleeding	23	29	<i>ns</i>
- Anemia	18	14	<i>ns</i>
- Pain	30	28	<i>ns</i>
- Compression	20	25	<i>ns</i>
- Infertility	3	1	<i>ns</i>
Mean diameter of largest fibroid ± SD	84.3 (± 35.8)	84.5 (± 26)	<i>ns</i>
Location of the larger fibroid within the uterine wall			
- Submucosal	2	5	
- Intramural	26	18	<i>ns</i>
- Subserous	12	16	
Location of the largest fibroid in the uterus			
- Anterior wall	15	12	
- Posterior wall	9	11	
- Lateral wall	4	7	<i>ns</i>
- Fundus	11	6	
Preoperative hormonal treatment (ulipristal acetate)	28	6	< 0,001
Mean preoperative hemoglobin (g/L) ± SD	124 (± 26.9)	125(± 14.9)	<i>ns</i>

PUAE : Preoperative uterine artery embolization ; SD: Standard Deviation ; ns : non significant

Table 3. Peri-operative events

	Myomectomy (n=41)	PUAE +myomectomy (n=39)	p-value
Average / median surface dose product (mGy.cm²)	-	927 / 661	<0,001
Laparotomy	23	14	<i>ns</i>
Use of an intra-isthmic Foley probe	2	0	<i>ns</i>
Use of surgical clips on the uterine artery	1	0	<i>ns</i>
Mean number of fibroids resected ± SD	2.41 ±1.56	1.74 ±1.20	0.03
Blood loss (mL)			
- >1000	2	1	<i>ns</i>
- [500-1000]	7	2	<i>ns</i>
- [200-500]	11	4	<i>ns</i>
- <200	21	32	<0.01
Blood loss > 200mL	20	6	<0.01
Blood loss >500 mL	9	3	<i>ns</i>
Autologous transfusions (Cell Saver®)	6	0	0.03
Homologous transfusions (RGC)	4	5	<i>ns</i>
Mean postoperative hemoglobinemia (g/L) ± SD	105 ± 16.6	111 ± 19.2	<i>ns</i>
Mean perioperative hemoglobinemia differential ± SD	21.5 ±12.2	16.2 ±12.0	<i>ns</i>
Hemostasis hysterectomy	0	0	<i>ns</i>

PUAE: Preoperative uterine artery embolization ; SD: Standard Deviation ; ns: non significant

Table 4: Surgical complications according to the Clavien Dindo classification

	Myomectomie (n=41)	EAU +myomectomie (n=39)
GRADE I	12	9
- Allergy	1	0
- Anti-anemic use	10	3
- Rhabdomyolysis	1	1
- Parietal hematoma	0	1
- Recurrent nausea/vomiting	0	2
- Sub-occlusive syndrome	0	2
GRADE II	12	7
- Autologous transfusions	6	0
- Homologous transfusions	4	5
- Sepsis treated with antibiotics	2	1
- Laparoscopic orifice infection	0	1
- Non-operated eventration	1	0
GRADE IIIa	0	0
GRADE IIIb	3	0
- Peritonitis perforated	1	0
- Surgical evacuation of hematoma	1	0
- Operated eventration	1	0
GRADE IV	0	0
GRADE V	0	0

PAUE: Preoperative uterine artery embolization ; SD: Standard Deviation ; ns: non significant

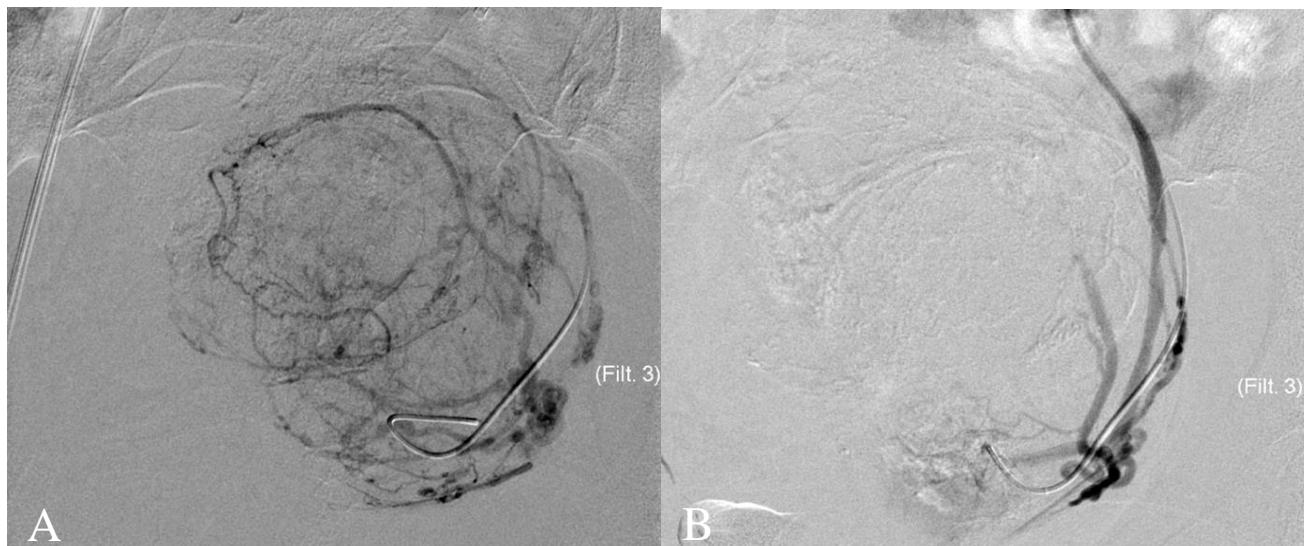


Figure 1. Selective arteriography of the left uterine artery of a uterus with bulky fundal fibroid. A. Before embolization. Note the pericapsular vascularization of the fibroid. B. After embolization with microparticles mixed with iodinated contrast medium. Note the disappearance of the peri-capsular vascularization.

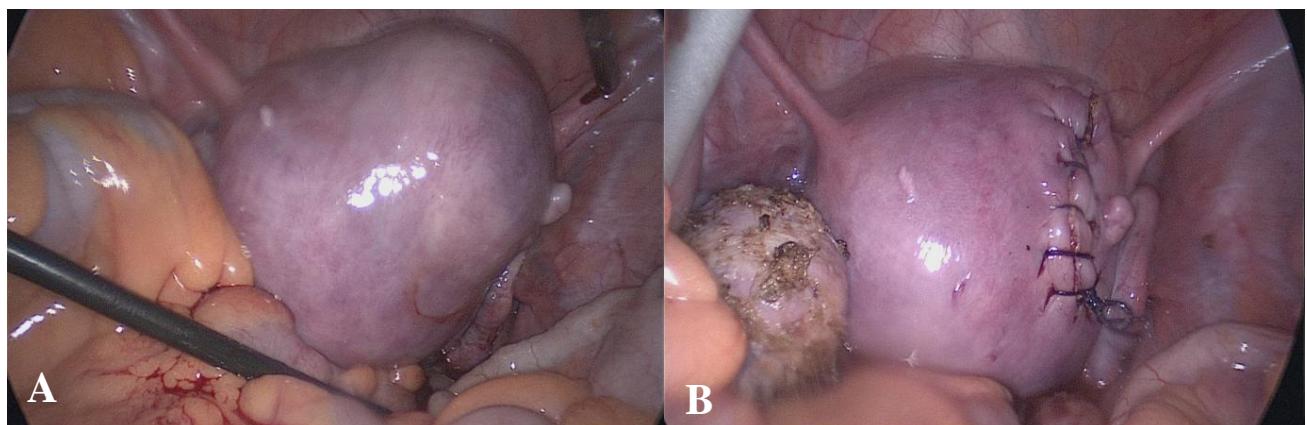
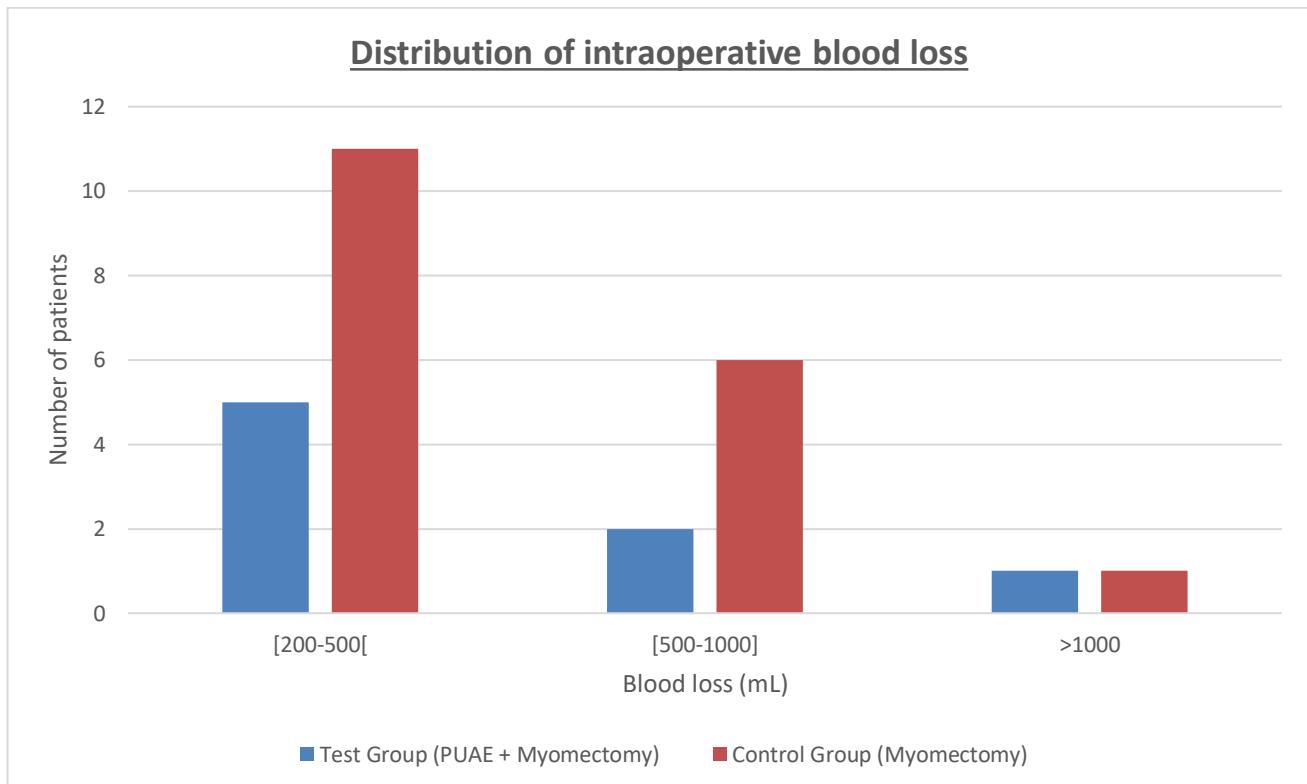


Figure 2. Laparoscopic appearance of a bulky fundal fibroid at D1 of preoperative UAE. A. Before surgical excision. B. After surgical resection.



Graph 3: Distribution of intraoperative blood loss

APPENDIX. The Clavien-Dindo classification

Grade	Definition
Grade I	Any deviation from the normal postoperative course without the need for pharmacological treatment or surgical, endoscopic, and radiological interventions Allowed therapeutic regimens are: drugs as antiemetics, antipyretics, analgetics, diuretics, electrolytes, and physiotherapy. This grade also includes wound infections opened at the bedside
Grade II	Requiring pharmacological treatment with drugs other than such allowed for grade I complications Blood transfusions and total parenteral nutrition are also included
Grade III	Requiring surgical, endoscopic or radiological intervention
IIIa	Intervention not under general anesthesia
IIIb	Intervention under general anesthesia
Grade IV	Life-threatening complication (including CNS complications)* requiring IC/ICU management
IVa	Single organ dysfunction (including dialysis)
IVb	Multiorgan dysfunction
Grade V	Death of a patient

*Brain hemorrhage, ischemic stroke, subarachnoid bleeding, but excluding transient ischemic attacks.

CNS, central nervous system; IC, intermediate care; ICU, intensive care unit.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0222570.t001>

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les moeurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverais l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

○...ALLEZ OU LA PATRIE ET L'HUMANITE ○
VOUS APPELLENT SOYEZ Y TOUJOURS
PRETS A SERVIR L'UNE ET L'AUTRE ET S'IL
LE FAUT SACHEZ IMITER CEUX DE VOS
GENEREUX COMPAGNONS QUI AU MEME POSTE
SONT MORTS MARTYRS DE CE DEVOUEMENT
INTREPIDE ET MAGNANIME
QUI EST LE VERITABLE ACTE DE FOI
DES HOMMES DE NOTRE ETAT.

BARON PERCY

CHIRURGIEN EN CHEF DE LA GRANDE ARMÉE

○ AUX CHIRURGIENS SOUS-AIDES. 1811 ○

Résumé:

Introduction : L'exérèse chirurgicale des fibromes volumineux ou multiples par voie haute peut être potentiellement à haut risque hémorragique. L'embolisation des artères utérines préopératoire (EAUP) est une option afin de diminuer les pertes sanguines secondaires et diminuer les complications liées à la chirurgie.

Méthode et Technique: La présente étude monocentrique, rétrospective et comparative a inclus 80 patientes qui ont bénéficié d'une myomectomie par voie haute pour fibromes volumineux ou multiples entre 2014 et 2020.

Un groupe de 39 patientes ayant reçu une EAUP par abord fémoral unilatéral à J-1 de la chirurgie a été comparé à un groupe de 41 patientes n'ayant pas été embolisées préalablement. D'autres méthodes médicales ou chirurgicales pour maîtriser l'hémorragie peropératoire pouvaient être utilisées par le chirurgien. Le critère principal était le recours à une transfusion homologue de culots de globules rouges (CGR), nos critères secondaires étaient la perte sanguine per-opératoire, l'hémoglobinémie post-opératoire et le différentiel d'hémoglobinémie.

Résultats: Les groupes étaient comparables sur la taille des fibromes et sur l'hémoglobinémie pré-opératoire. Il n'a pas été montré de différence significative sur la nécessité de recours à une transfusion de CGR entre les deux groupes. Le nombre de patientes ayant présenté des saignements per-opératoires supérieurs à 200 mL ($p<0,01$) était significativement plus important dans le groupe « non embolisé ». Aucune différence significative n'a été observée concernant l'hémoglobinémie post-opératoire ainsi que le différentiel d'hémoglobinémie. Une majorité de patientes dans le groupe « non embolisé » (68% vs 15% dans le groupe « embolisé ») avaient été pré-traitées par l'ulipristate d'accétate (Esmyna®) (modulateur sélectif des récepteurs à la progestérone). Ce biais est probablement responsable d'une sous-estimation des critères dans le groupe « non embolisé ».

Conclusion: La présente étude n'a pas démontré de réduction du taux de transfusion homologue chez les patientes subissant une EAUP avant une myomectomie pour des myomes larges ou multiples. Néanmoins, en accord avec la littérature, les résultats suggèrent que l'EAUP est une technique sûre et efficace susceptible de réduire les saignements peropératoires.

Mots clés: Myomectomie. Pertes sanguines. Embolisation des artères utérines pré-opératoire. Micro-sphères calibrées.