



HAL
open science

Utilisation du modèle animal pour la formation et la recherche en endoscopie interventionnelle : exemple de la dissection sous-muqueuse endoscopique

Jérémie Jacques

► To cite this version:

Jérémie Jacques. Utilisation du modèle animal pour la formation et la recherche en endoscopie interventionnelle : exemple de la dissection sous-muqueuse endoscopique. Médecine humaine et pathologie. Université de Limoges, 2020. Français. NNT : 2020LIMO0032 . tel-03159518

HAL Id: tel-03159518

<https://theses.hal.science/tel-03159518v1>

Submitted on 4 Mar 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Limoges

ED 615 - Sciences Biologiques et Santé (SBS)

Equipe BioEM, Xlim UMR 7252

Thèse pour obtenir le grade de Docteur de l'Université de Limoges

Biologie, Médecine, Santé

Présentée et soutenue par

Jeremie JACQUES

Le 25 septembre 2020

UTILISATION DU MODELE ANIMAL POUR LA FORMATION ET LA RECHERCHE EN ENDOSCOPIE INTERVENTIONNELLE : EXEMPLE DE LA DISSECTION SOUS-MUQUEUSE ENDOSCOPIQUE

Thèse dirigée par Pr Catherine YARDIN et Dr Mathieu PIOCHE

JURY :

Présidente du jury

Mme. Pr Catherine YARDIN, PU-PH, CHU Limoges, Faculté de Médecine de Limoges, Equipe BioEM, UMR 7252, Xlim, CNRS

Rapporteurs

M. Pr Thierry PONCHON, PU-PH, Hôpital Edouard HERRIOT, HCL, Faculté de Médecine de Lyon

M. Pr Stanislas CHAUSSADE, PUPH, Hôpital COHIN, APHP, Faculté de Médecine de Paris V

Examineurs

Mme Pr Véronique LOUSTAUD-RATTI, PU-PH, CHU Limoges, Faculté de Médecine de Limoges

Mme Pr Sylvaine DURAND-FONTANIER, PU-PH, CHU Limoges, Faculté de Médecine de Limoges, Equipe BioEM, UMR 7252, Xlim, CNRS

Dr Mathieu PIOCHE, PH, Hôpital Edouard HERRIOT, HCL, Faculté de Médecine de Lyon

Invités

M. Pr Denis SAUTEREAU, PU-PH, CHU Limoges, Faculté de Médecine de Limoges



“La succession de chercheurs est comparable à un seul homme qui apprend indéfiniment. »

BLAISE PASCAL

Remerciements

Au Pr Catherine YARDIN

Je ne sais définitivement pas comment je pourrais te remercier pour ton accompagnement durant ces années successives.

Ta bienveillance est d'une importance primordiale au quotidien. Ta connaissance parfaite des rouages politico-administratives de la sphère universitaire limousine nous sauve au quotidien.

Tu es un exemple d'investissement, d'encadrement, d'accompagnement pour nombreux d'entre nous.

Ta pluridisciplinarité scientifique est impressionnante et a permis la création de cette équipe « extraordinaire » qu'est BioEM.

Reçois ma sincère gratitude et ma profonde amitié.

En espérant que tu continueras à m'accompagner au cours des années qui viennent...

Au Pr Thierry PONCHON

Quel honneur et quel plaisir pour moi de vous compter comme rapporteur et comme membre de ce jury.

Vous êtes pour moi un modèle scientifique sachant combiner l'importance de la méthodologie à l'importance de la qualité des opérateurs dans la recherche en endoscopie digestive.

Vos conférences restent des modèles, parfois proches de performances de stand-up, et je rêve secrètement de m'en rapprocher...

Vous n'avez jamais lâché la formation malgré vos nombreuses responsabilités, formation de tout niveau ; basique comme aux universités d'endoscopie et plus avancé pour le DIU d'endoscopie interventionnelle.

Vous nous avez accordé votre confiance à notre « bande de jeunes » coordonnée par Mathieu, ce parfait successeur que vous avez su trouver et je me souviens de chaque coup de fil à des horaires souvent matinaux plus rarement tardifs pour me proposer des projets français ou européens toujours plus intéressants.

J'espère avoir été et continuer à être à la hauteur de la confiance que vous m'accordez.

Recevez ici mon profond respect et ma sincère amitié.

Au Pr Stanislas CHAUSSADE

Je mesure la chance de vous compter comme rapporteur et membre de ce jury.

Je ne connais que peu de scientifiques avec une connaissance de la littérature comme la vôtre, qu'elle soit dans votre domaine de prédilection ou dans les autres domaines de notre spécialité voir dans d'autres spécialités.

Malgré vos responsabilités ahurissantes, vous avez gardé une activité clinique conséquente, permettant de comprendre au mieux les problématiques du service que vous dirigez.

Vous avez su monter une équipe à votre image, ou la bienveillance au quotidien, n'exclut pas l'exigence indispensable d'un service phare de l'APHP.

Je sais la chance que j'ai de pouvoir compter sur vous au quotidien et apprécie vos coups de fil réguliers pour des discussions scientifiques ou autres.

Votre amitié fidèle envers le Pr Sautereau est également un modèle, car je suis persuadé que les plus belles réussites professionnelles sont construites sur des relations humaines d'amitié et de confiance.

Croyez en profond respect et ma sincère amitié.

Au Pr Véronique LOUSTAUD-RATTI

9 ans après avoir dirigé ma thèse d'exercice, vous jugez cette fois ci ma thèse de science... !

Si je suis peut-être le plus hépatologue des endoscopistes, vous êtes sans aucun doute la plus endoscopiste des hépatologues (peut être après Paul qui va faire la tête sinon) !!

Je mesure chaque jour la chance que j'ai de pouvoir travailler à vos côtés.

J'apprécie sincèrement ce binôme universitaire que nous formons en nous battant non pas pour nos intérêts individuels mais pour la réussite de notre service ou de nos internes/étudiants.

Votre bienveillance est indispensable dans une période où le « système » brise les services, nivelle par le bas et multiplie des indicateurs de performances loin de nos préoccupations du quotidien.

Vous m'avez appris la recherche de qualité avec toutes ces difficultés réglementaires.

J'espère être à la hauteur de la confiance que vous m'accordez.

Croyez en ma sincère amitié et mon profond respect.

Au Pr Sylvaine DURAND-FONTANIER

Le succès de notre équipe est directement lié à la parfaite collaboration avec la vôtre !

Pouvoir tenter des nouvelles procédures et prendre de plus en plus de risque tout en sachant qu'on bénéficie d'un soutien comme le vôtre en cas de complications, explique une grande part de notre progression ces dernières années, et je vous en remercie.

Votre souci unique de pouvoir proposer au malade la meilleure prise en charge possible a toujours été un exemple au quotidien depuis le début de mon internat à Dupuytren.

Votre investissement universitaire est impressionnant malgré votre activité clinique débordante et constitue réellement un modèle pour moi.

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail et de me faire confiance au quotidien.

Croyez en mon profond respect et ma sincère amitié.

Au Dr (Pr) Mathieu PIOCHE

Tu seras déjà professeur lors de la soutenance de cette thèse !!

Je pourrais écrire des pages et des pages de remerciements comme pour romain.

Comment synthétiser. Ton amitié est importante pour moi, bien plus sur le plan personnel que professionnel. Nos discussions pluri-hebdomadaires me motivent dans les périodes difficiles, m'apaisent dans les périodes de ras le bol, m'aiguillent dans les périodes de doute.

Tu es un leader naturel et bienveillant et je suis fier de travailler avec toute ton équipe et Jérôme en particulier car je n'oublierais jamais que c'est grâce à lui que nous nous sommes rencontrés.

Tu partages sans compter, sans rien demander en retour tes astuces, tes compétences, tes bons tuyaux nous permettant d'avoir créé ce groupe de jeunes qui progressent tous ensemble.

Marceau et Augustine vous accompagnent désormais avec Clémentine permettant de ne pas perdre le sens des priorités.

Je ne doute pas que nous saurons préserver cette amitié essentielle.

Merci de m'avoir encadré, merci de me supporter, merci pour ton amitié.

Au Pr Denis SAUTEREAU

Alors que Mathieu, sera nouvellement nommé pour cette thèse, vous serez nouvellement retraité.

Je crois que cette soutenance peut s'apparenter à un beau passage de témoin.

Merci pour ces années passées à nos côtés où vous avez accepté de nous laisser les clefs du camion avec Romain en nous laissant développer toujours plus de nouvelles techniques dans le service, grâce notamment à votre soutien sans faille pour notre travail au laboratoire qui a permis cette expansion et qui est résumé dans ce travail.

Votre implication pour la formation est bien résumée par l'activité de l'IFRED que vous avez su faire perdurer avec l'aide des Pr Chaussade et Pr Ponchon et j'espère qu'avec Mathieu, Romain et les autres nous saurons faire vivre encore longtemps cet outil de formation indispensable.

Je compte sur vous pour ne pas nous abandonner tout de suite, et j'espère que nous pourrons profiter encore un peu à travers l'IFRED de votre expérience, de votre pragmatisme pour tous les projets que nous avons encore à mener.

Profitez bien de votre retraite !

Croyez en ma sincère amitié et mon profond respect.

Au Dr Romain LEGROS

Je pourrais écrire des pages de remerciements. Mais je sais que tu es trop pudique pour que tout soit affiché sur ce bout de papier. J'espère que quand tu liras cette thèse, autant de souvenirs te reviendront comme ils me sont revenus. Les vendredis au labo avec Stéphane et Philippe, les premières dissections sur cochon où l'on a galéré pas mal, la sur-sous muqueuse, les découvertes du tunnel, de la traction, les burgers du fast-good etc etc...

J'espère également que les internes en lisant cette thèse et les heures passées à développer ces techniques et créer le labo se rendront compte de la chance qu'ils ont désormais... ;)

Qu'il l'eu cru il y a 10 ans que nous en serions là maintenant avec le même bonheur de former ce binôme exceptionnel, souvent copié, rarement égalé. Je mesure chaque jour la chance que j'ai d'apprendre et de travailler à tes côtés.

Nos vies familiales qui ont suivi parallèlement nos vies professionnelles n'ont fait que continuer à nous rapprocher. J'espère que nous saurons préserver cette relation personnelle et professionnelle au fil des années.

Merci pour tout, tout simplement

Au Dr Paul Carrier

Mon respect et mon affection à ton égard sont à la hauteur de l'agacement que tu crées en moi lors des décompensations de ton humeur...

Tu es avec Romain celui qui m'a donné l'envie de poursuivre ma carrière professionnelle dans cette équipe et ta fierté sur le développement de nos activités me donne souvent de la force au quotidien.

Ta compétence et ton investissement auprès de tout et de tous est une chance dont je me rends compte au quotidien.

Il me tarde que mini-carrier débarque en Octobre et qu'il te rende autant heureux que peuvent me rendre Louise et Charlotte.

Je me souviens avec nostalgie parfois de ces si bons moments passés ensemble quand j'étais ton interne et que tu étais mon CCA.

Ton soutien sans faille est primordial pour moi.

J'espère que tu arriveras à t'épanouir avec nous autant que nous nous épanouissons avec toi.

Tu es bien plus qu'un collègue, ne l'oublie pas.

Au Dr Virginie Valgueblasse,

Une oreille attentive, réconfortante toujours disponible quand on en a besoin. Tu as été ma co-interne, puis ma CCA et tu nous as toujours soutenu dans tous nos projets, nous faisant confiance pour le développement du service et de l'endoscopie avec des conseil toujours pragmatiques. J'espère que tu continueras à prendre autant de plaisir que nous à travailler dans ce service.

Crois en ma sincère amitié

Au Pr Jacques MONTEIL,

Votre investissement auprès des étudiants est un modèle. Votre modernisme pédagogique est une source d'inspiration. Vous prouvez au quotidien qu'enseigner est un grand bonheur. Quelle chance de pouvoir compter sur vous. Votre accompagnement et votre bienveillance malgré des défaites golfigues de plus en plus fréquentes sont une source d'apaisement et de motivation pour moi.

Croyez en mon profond respect et ma sincère amitié.

A mes jeunes padawan que je kiffe tant Hugo, Sophie, Jérémie, Martin, Rebecca.

Je vous ai vu grandir, progresser, vous épanouir, fonder votre famille. Apprécier votre compétence au quotidien me remplit de fierté et j'espère pouvoir encore longtemps profiter de vous professionnellement et personnellement.

Hugo,

ta progression technique m'impressionne mois après mois. Ton implication à Saint-junien est salué de tous. Quel plaisir de t'avoir d'en l'équipe. Ton scepticisme n'a d'égal que ta disponibilité sans faille. La bande de deux est désormais une bande de trois et nous avons besoin de toi pour continuer à développer toutes les avancées en endoscopie digestive qui se profilent à l'horizon. Et puis tu es lyonnais, l'histoire de cette thèse confirme que cela ne pouvait que bien se passer à Limoges !! A quand un prochain we de ski dans les alpes ?

Sophie,

depuis ton externat tu as été au-dessus du lot et depuis ton choix pour la gastro-entérologie j'ai toujours su que je voudrais travailler avec toi. Je sais de quoi tu es capable et j'espère que tu t'épanouis à nos côtés. Je ferais tout pour t'aider à réussir avec nous et à t'aider à trouver cet équilibre personnel et professionnel, pas toujours facile quand on est un couple de médecin. J'ai besoin de toi, nous avons besoin de toi.

Jérémie,

Tu es le facteur X qui permet toujours à l'équipe d'avoir le sourire. Tu es un leader naturel de caractère et d'exemplarité. Ton amitié professionnelle et personnelle m'est chère et je sais pouvoir compter sur toi au quotidien.

Tu es le seul endoscopiste de France capable de ne pas monter des colos mais de faire des dissections rectales à 50 mm²/min ; tu es le monstre que nous avons créé !

Merci pour ta joie de vivre, ta bonne humeur, ton amitié et ta disponibilité quotidienne.

Il ne te manque qu'un peu de performances sportives pour pouvoir être pleinement intégré pour le futur dans notre équipe...

Martin,

Je suis si fier de toi. Même si je te secoue au quotidien, j'apprécie ta progression exponentielle. Peu de CCA peuvent se targuer d'être autonomes en CPRE, Echo-endo et dissection à la fin de leur clinicat. Ton binôme avec Aaaaalllbouyys remplit le service de bonne humeur et je rêve secrètement que tu poursuives longtemps l'aventure avec nous. Ce que tu as accepté de faire

et réussi à faire à Guéret est impressionnant et j'espère que les plus jeunes sauront se souvenir des efforts que tu as réalisés pour arriver là où tu en es. Enfin, tu es désormais accompagné d'Agathe et j'espère que l'amour que tu lui portes sera vite récompensé par un sommeil retrouvé... !

Rebecca,

Tu t'affirmes de plus en plus pour le plus grand bénéfice de l'équipe. Ta capacité de travail est impressionnante. N'hésite jamais si tu as besoin, et j'espère que nous aurons encore de longues années de travail et de rigolade ensemble devant nous !!

A mes autres collègues du service qui me supportent depuis tant d'années :

Roger : un sourire toujours présent et un collègue toujours intéressé par les progrès du service

Anne : une praticienne aux nombreuses compétences et toujours à l'écoute de ses patients

Marilyne : je suis désolé ; mais vous ne serez plus la seule thèse de science du service... !!

Aux autres qui sont déjà partis mais qui ont tous contribué à ma progression professionnelle notamment Lauriane et Pauline dont je suis sûr qu'elles seront de brillantes gastro-entérologues en libéral.

A l'ensemble du personnel paramédical du service ; Infirmières, aides-soignantes, ASH, hôtelières, vous êtes les maillons indispensables du fonctionnement de notre service. La satisfaction des patients malgré des locaux Moyen-âgeux soulignent votre professionnalisme et votre humanité. Sachez que dans cette période difficile où le système maltraite plus qu'il ne soutient, je ne vous lâcherais pas, car un épanouissement individuel et collectif est indispensable dans nos métiers. Je serais toujours disponible pour vous accompagner et vous défendre en cas de besoin.

Un clin d'œil particulier à celles qui m'ont vu évoluer depuis mon arrivée en 2008 : Joelle, Agnès, Mireille, Cathy, Valérie, Marietta, Bernie, Stéphanie, Christelle et Christelle, Laure toutes les « Isa ».

A la programmation Babeth et Natacha, qui partagent désormais vacances et week-end avec moi depuis la création de cette adresse mail que vous appréciez tant. Vous connaissez maintenant les secrétariats de gastro et d'anesthésie de toute la partie ouest de la France et pourrez être de bons conseils en cas de besoin gastroentérologique... Merci pour votre implication au quotidien, et tous mes vœux pour l'arrivée de ce nouvel enfant Natacha.

A l'ensemble du secrétariat dont le travail est une pierre angulaire pour un service comme le nôtre, vous êtes souvent le premier maillon de la chaîne et votre disponibilité et investissement sont indispensables pour les patients.

Un petit mot particulier pour ma petite Josette. Tu m'accompagnes depuis presque 10 ans, tu acceptes presque tous mes caprices, tu es d'une disponibilité et d'une efficacité redoutable. Tu ne nous lâches jamais malgré les épreuves que tu as traversées. J'espère que tu continueras la route avec nous encore longtemps.

A tout le personnel d'endoscopie, sachez le respect que j'ai pour vous. Le développement de l'unité s'est fait à vos côtés, grâce à vos compétences et votre implication. Vous nous avez pour certains vu commencer piou-piou et si nous sommes des experts de notre côté, vous l'êtes également du vôtre. Je me battrais toujours pour que nous puissions continuer à progresser tous ensemble pour le plus grand bénéfice des patients dans le meilleur épanouissement possible de chacun dans ce contexte difficile. Merci de nous avoir accompagné avec Romain et toute l'équipe. J'espère que le nouveau plateau pourra nous apporter la sérénité dans le travail dont nous avons besoin.

Nadine, qui ne vieillit pas, empathique, bienveillante, souriante, performante. Ne pars jamais à la retraite stp !

Fred, toujours quelque chose à nous raconter ou un bon gâteau à nous faire déguster.

Isa, la force tranquille. Ton sourire et ta gentillesse sont apaisants.

Paola, ta compétence rassure, tu es si efficace quand tu ne râles pas !

Delphine, l'efficacité à l'état pur, fait tout plus vite que son nombre... et avec succès !

Chris, fais tout moins vite que son nombre... Ta compétence est essentielle dans l'équipe.

Julien, le dupon(t) de chris (ou le duc... de chris ?). Des capacités énormes, un potentiel de leader. N'oublie pas tes bonnes résolutions de 2017, 2018, 2019 et 2020 !

Mathilde, je suis parfois un peu dur avec toi, mais sache que je respecte énormément ton investissement. Continue à faire de ton mieux.

Sébastien, monté sur pile, pragmatique, efficace, disponible, à l'écoute.

Arnaud, notre géo-trouvetou. Tu sais tout faire. Tu ne peux pas ne pas être remercié et associé à ce travail qui n'aurait pas été possible sans toi. Ton investissement avec nous dans le service, à MICE ou à l'IFRED est une des raisons principales de notre succès. La transition

dans ton rôle d'infirmier référent n'a pas toujours été évidente mais je sais que tu es la personne parfaite pour ce poste. Le nouveau plateau sera ton « bébé » et je te remercie là aussi de l'investissement que tu as eu pour qu'il voit enfin le jour. Continuons ensemble encore longtemps, je ne te lâcherais pas j'espère que tu sais que tu peux compter sur moi comme je sais pouvoir compter sur toi au quotidien. Crois en ma sincère amitié.

A tous les internes passés, présents et à venir. Vous êtes une source inépuisable de motivation. Mon exigence s'accompagne de bienveillance et n'oubliez pas que je serais toujours là si vous avez besoin.

Un petit clin d'œil particulier à Clémentine, Claire et Pierre, qui ont été presque parfaits pour la réalisation de leur thèse qu'ils soutiendront après la mienne... Ne vous inquiétez pas, j'aurais plus de choses à dire le jour J que ce qui est écrit ici...

Aux internes qui nous font confiance pour venir en inter-chu. Votre présence nous dynamise et j'espère que nous avons été à la hauteur de vos attentes. Un remerciement particulier pour Marion, une rencontre exceptionnelle, une brillante gastro-entérologue et endoscopiste. J'espère que nous pourrions continuer à travailler ensemble dans le futur.

A Claude et Marie-Jeanne qui nous ont permis de développer cette structure d'entraînement et de recherche animal. J'espère que cette thèse vous rappellera autant qu'à nous tous ces bons souvenirs des moments passés ensemble au laboratoire. Que de chemin parcouru depuis ce premier cochon en février 2013 !! Votre gentillesse et votre disponibilité sont une clef importante du succès de ce travail et de notre équipe. J'espère que la nouvelle structure ne fera pas perdre l'esprit de débrouillardise, de camaraderie et le respect mutuel qui a fait le succès de l'ancienne structure durant toutes ces années. Il y a 8 ans il n'y avait rien et maintenant il y a du matériel à faire pâlir certaines unités d'endoscopie humaine...

Je ne peux que vous remercier sincèrement pour votre accompagnement, votre disponibilité au cours de toutes ces années.

Croyez tous les deux en ma sincère amitié.

A Stéphane Lafon et Philippe Liva sans qui cela n'aurait pas été possible. Merci pour votre confiance et votre accompagnement !

A tous les membres de l'équipe BioEM, jeune mais dynamique avec qui j'espère nous réaliserons de nombreux projets pour les années à venir... Sylvia, Marie-Laure, Aymeric, Sylvaine et Abdel.

Courage Abdel pour tous les projets en cours. Ton dynamisme et ton implication sont un exemple. Je suis heureux d'évoluer à tes côtés et de pouvoir travailler main dans la main avec toi sur de nombreux projets.

Aux autres copains de la gastroentérologie, en particulier ceux de la team-resect colon avec qui nous partageons régulièrement des bons moments. JB, Sarah, Vincent, merci pour votre amitié.

Mention spéciale :

-pour Jérôme, dont la rencontre au DIU d'écho-endo il y a 9 ans fut un élément déclencheur. Tu nous as sacrément manqué pendant ton séjour tahitien. Merci de nous supporter avec Mathieu, de nous remettre les pieds sur terre quand il le faut. Merci pour ton amitié

-pour Timothée le breton de la bande. Tous ces coups de fil du quotidien me donnent la pêche. Ton amitié est une chance. Merci pour ta confiance et ton soutien au quotidien.

Enfin à tous ceux que je ne cite pas mais qui ont émaillé mon parcours professionnel depuis mon premier jour de cours de P1 à Toulouse !

A mes amis

Ben et Guillaume, et vos familles. Vous êtes d'une complémentarité parfaite, deux jeunes universitaires de haut niveau. Nos parcours professionnels et familiaux se sont suivis depuis la P1 même si j'ai toujours eu un peu de retard sur vous.... La distance a juste diminué le temps passé ensemble mais pas notre amitié. A très vite.

Vincent, Mathieu, Pierre, Alex. Vous avez par votre présence à mes côtés depuis plus de 25 ans fait une partie de ce que je suis aujourd'hui. Notre premier we depuis longtemps à Annecy au mois de Juin m'a fait prendre conscience à quel point votre amitié est importante pour moi. Longue vie au club du biais !

Mélanie, quelle joie de te voir rentrer de Washington cet hiver, enfin un peu de temps à prévoir tous ensemble.

A tous les autres que je ne cite pas, mais que je prends du plaisir à croiser quand nos emplois du temps professionnels et familiaux nous le permettent...

A ma famille

Maman, Papa, Aurélien, Timothée et Constant.

Quelle chance de pouvoir compter les uns sur les autres dans les épreuves que la vie nous réserve. L'amour, le respect de nos différences et la tolérance des uns envers les autres nous permettent de rester soudés dans les moments de joie mais aussi dans ceux plus difficiles.

Je suis fier d'appartenir à cette famille un peu folle parfois.

Je serais toujours là pour vous comme je sais que vous serez toujours là pour moi.
Je vous aime

A mes grands-parents,

Amy, tu es fier de nous depuis toujours, je pense souvent à toi même si je ne t'appelle pas assez souvent. Jean Tavernier l'avait prédit !

Apy, je sais que de là-haut tu nous regardes et doit stresser à l'ensemble des imprévus qui occupent nos vies quotidiens. Tu nous manques.

A mes beaux-parents Sylvie et Jean-Paul

Merci pour tous ce que vous faites pour nous et pour les filles au quotidien. Les imprévus sont légion chez nous et savoir que l'on peut compter sur vous dans les situations difficiles est une bouffée d'oxygène qui nous protège de conflits internes avec Anne.

Votre affection pour nous et pour les filles est reconfortante.

Je vous embrasse

A Antoine et Aime les nantais, bravo pour tout ce que vous construisez, nous sommes avec Anne très fiers de vous. Je vous embrasse

A Anne, mon amour.

Il y a 7 ans nous passions notre thèse le même jour.

Cette thèse est un peu la tienne vu les sacrifices que cela représente dans ton quotidien.

Je m'interroge souvent si mes choix de vie professionnelle sont les bons, s'ils n'engendrent pas trop de répercussions sur ta vie et celle des filles et savoir que tu me soutiens presque tout le temps me donne de la force.

Tu sais me motiver, m'apaiser, me raisonner, me faire changer d'avis (parfois).

Tu es ma référente médical, ton niveau de connaissance, ton pragmatisme, ta multidisciplinarité m'impressionne et me permet souvent de moins passer pour un endoscopiste de base auprès de mes internes...

J'espère que j'arriverais à te donner tout le bonheur que tu mérites.

Je t'aime de tout mon cœur

A Louise et Charlotte, mes princesses.

Vous avez su vous faire désirer et votre arrivée ne nous a que plus comblé avec votre maman.

Vous ne lirez probablement jamais ces quelques lignes mais sachez que le bonheur que vous m'apportez au quotidien n'a pas d'égal. Il y a un avant et un après votre arrivée. Vous êtes la priorité de ma vie, ne l'oubliez pas. Nous ne cesserons jamais de vous aimer avec votre mère.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Table des matières

| | |
|---|-----|
| Remerciements..... | 3 |
| Droits d'auteurs..... | 22 |
| Table des Figures | 24 |
| Table des tableaux..... | 25 |
| Partie I. INTRODUCTION : CANCERS DIGESTIFS | 27 |
| I.1. Épidémiologie (Tableau 1 et 2) | 27 |
| I.2. Anatomie et carcinogénèse..... | 30 |
| I.3. Principes du traitement..... | 35 |
| I.3.1. Tumeurs non superficielles..... | 35 |
| I.3.2. Tumeurs superficielles..... | 36 |
| I.4. Indications de la Dissection sous-muqueuse endoscopique (ESD) de nos jours | 46 |
| I.4.1. Œsophage | 46 |
| I.4.2. Adénocarcinome de l'estomac | 52 |
| I.4.3. Duodénum | 54 |
| I.4.4. Lésions colorectales | 55 |
| Partie II. TRAVAIL DE THESE : UTILISATION DU MODELE ANIMAL POUR LA FORMATION ET LA RECHERCHE EN DISSECTION SOUS-MUQUEUSE | 61 |
| II.1. Formation à la dissection sous-muqueuse : prérequis..... | 61 |
| II.1.1. Différence Europe-Japon..... | 61 |
| II.1.2. Validation d'un modèle de formation : Article 1 | 63 |
| II.1.3. Formation à l'ESD en 2020 : Recommandations Européennes | 72 |
| II.2. Optimisation de la technique de dissection sous-muqueuse | 76 |
| II.2.1. Pourquoi optimiser la dissection sous-muqueuse ? | 76 |
| II.2.2. Optimiser le matériel (Articles 2 et 3) | 78 |
| II.2.3. Optimiser les stratégies | 95 |
| II.3. Rôle des modèles animaux pour le développement de nouvelles procédures d'endoscopie sous-muqueuse..... | 145 |
| II.3.1. Exemple du POEM (Per Oral Endoscopic Myotomy) œsophagien | 145 |
| II.3.2. Preuve de concept du POEM gastrique | 150 |
| Partie III. CONCLUSION ET PERSPECTIVES : FUTUR DE L'ENDOSCOPIE INTERVENTIONNELLE ET SON LIEN AVEC LES MODELES ANIMAUX..... | 167 |



Table des Figures

| | |
|--|-----|
| Figure 1: Schéma de la progression anatomique de la carcinogénèse du tube digestif | 31 |
| Figure 2: Classification UICC 2016 (8ème édition) des cancers de l'estomac | 31 |
| Figure 3: Classification UICC 2016 (8ème édition) des cancers de l'œsophage | 32 |
| Figure 4: Classification UICC 2016 (8ème édition) des cancers du colon | 33 |
| Figure 5: Les deux voies de la carcinogénèse colique (LOH et instabilité des microsatellites) | 34 |
| Figure 6: Classification de Paris de l'aspect macroscopique des cancers superficiels(15,16) | 38 |
| Figure 7: Critères de curabilité d'une résection endoscopique d'un cancer superficiel digestif en fonction de la localisation et du type histologique | 41 |
| Figure 8: Principes des techniques de résection endoscopique | 45 |
| Figure 9: Classification des IPCL(21) (Intrapapillary capillary loop) | 48 |
| Figure 10: Correspondance entre la classification IPCL et l'invasion en profondeur(21) | 49 |
| Figure 11: Risque de cancer sous-muqueux en fonction de la classification des LST dans le colon | 57 |
| Figure 12: Risque de cancer sous-muqueux en fonction de la classification de Paris dans le colon | 57 |
| Figure 13: Classification de SANO(46) (Vascular pattern) | 58 |
| Figure 14: Classification de KUDO(40) (Pit Pattern) | 59 |
| Figure 16: Schéma résumant le curriculum proposé par l'ESGE pour la formation en dissection sous-muqueuse | 75 |
| Figure 17: Test au laboratoire avec un prototype d'hybridknife 2.0 | 94 |
| Figure 18: Stratégie de la « POCKET » pour la dissection sous-muqueuse colorectale | 111 |
| Figure 19: Étude prospective consécutive multicentrique de la dissection colique avec traction par clips-élastiques | 143 |
| Figure 20: Description de la procédure animale originelle américaine de la POEM | 148 |
| Figure 21: Description de la procédure humaine selon le Pr INOUE | 149 |



Table des tableaux

| | |
|---|-----------|
| Tableau 1: Tumeurs solides : Cas incidents/décès estimés, taux d'incidence/de mortalité par localisation en 2018 et tendances évolutives (1990-2018 et 2010-2018) en France Métropolitaine, chez la femme..... | 28 |
| Tableau 2: Tumeurs solides : Cas incidents/décès estimés, taux d'incidence/de mortalité par localisation en 2018 et tendances évolutives (1990-2018 et 2010-2018) en France Métropolitaine, chez l'homme..... | 29 |
| Tableau 3: Fréquence relative de l'invasion sous-muqueuse selon la classification de Paris des tumeurs superficielles.(15,16) | 38 |

Partie I. INTRODUCTION : CANCERS DIGESTIFS

I.1. Épidémiologie (Tableau 1 et 2)

En France, en 2018, selon les données du réseau FRANCIM, le nombre de nouveaux cas de cancers toutes localisations confondues est de 382000 avec une mortalité de 157400. Le cancer colorectal représente en incidence le 3^{ème} rang des cancers les plus fréquents chez l'homme (derrière la prostate et le poumon) et le 2^{ème} chez la femme après le cancer du sein. Sa mortalité est estimée à plus de 17000 morts par an, soit l'équivalent du crash d'un Airbus A 320 tous les trois jours.

Les cancers digestifs dans leur globalité représentent plus de 20% de l'ensemble des cancers. Le cancer colorectal représente 60% des cancers digestifs, le cancer de l'estomac, du foie, de l'œsophage et du pancréas représentant ensemble environ 10% des cancers digestifs.

Lors des 20 dernières années seul le cancer du pancréas a vu une augmentation marquée de son incidence d'environ 3% par an dans les deux sexes.

L'incidence a diminué chez l'homme pour les cancers de l'œsophage et de l'estomac alors qu'elle est restée stable pour le colon et le rectum.

Chez la femme les résultats sont similaires, sauf dans la localisation œsophagienne, où l'incidence a légèrement progressé probablement en lien avec l'augmentation de l'alcool-tabagisme dans la population féminine depuis 30 ans.

Tableau 1: Tumeurs solides : Cas incidents/décès estimés, taux d'incidence/de mortalité par localisation en 2018 et tendances évolutives (1990-2018 et 2010-2018) en France Métropolitaine, chez la femme.

| | Incidence | | | | Mortalité | | | |
|--|------------------------|---------------------------------|--|--------------------|-------------------|----------------------------------|--|--------------------|
| | Situation en 2018 | | Variation annuelle moyenne (%) et [IC 95%] | | Situation en 2018 | | Variation annuelle moyenne (%) et [IC 95%] | |
| | Nombre de nouveaux cas | Taux d'incidence ⁽¹⁾ | 1990-2018 | 2010-2018 | Nombre de décès | Taux de mortalité ⁽¹⁾ | 1990-2018 | 2010-2018 |
| Lèvre-bouche-pharynx ⁽²⁾ | 3 637 | 5,8 | 1,8 [1,5 ; 2,1] | 1,7 [0,9 ; 2,4] | 924 | 1,2 | -0,4 [-0,6 ; -0,2] | 0,2 [-0,5 ; 0,8] |
| Œsophage ⁽²⁾ | 1 194 | 1,5 | 0,9 [0,5 ; 1,3] | 0,9 [0,5 ; 1,3] | 874 | 1,0 | -0,3 [-0,5 ; -0,1] | 0,2 [-0,5 ; 0,8] |
| Estomac | 2 293 | 2,7 | -1,9 [-2,2 ; -1,6] | -1,4 [-1,9 ; -0,8] | 1 478 | 1,5 | -3,0 [-3,2 ; -2,9] | -2,0 [-2,4 ; -1,6] |
| Intestin grêle ⁽²⁾ | 772 | 1,0 | 2,2 [1,7 ; 2,7] | 2,2 [1,7 ; 2,7] | - | - | - | - |
| Côlon-rectum ⁽²⁾ | 20 120 | 23,9 | 0,0 [-0,1 ; 0,1] | 0,0 [-0,3 ; 0,3] | 7 908 | 6,9 | -1,6 [-1,6 ; -1,5] | -1,6 [-1,8 ; -1,3] |
| Côlon | 13 217 | 14,8 | -0,1 [-0,2 ; 0,1] | -0,1 [-0,5 ; 0,2] | - | - | - | - |
| Rectum | 5 495 | 6,9 | -0,5 [-0,7 ; -0,3] | -0,9 [-1,4 ; -0,4] | - | - | - | - |
| Anus | 1 532 | 2,4 | 3,4 [2,9 ; 3,9] | 5,7 [4,4 ; 7,1] | - | - | - | - |
| Foie | 2 430 | 2,9 | 3,5 [3,1 ; 3,9] | 2,7 [1,9 ; 3,5] | 2 394 | 2,3 | 0,4 [0,3 ; 0,6] | 0,3 [-0,1 ; 0,8] |
| Vésicule et voies biliaires ⁽²⁾ | 1 432 | 1,4 | -1,2 [-1,6 ; -0,8] | -1,0 [-1,7 ; -0,2] | - | - | - | - |
| Pancréas | 6 883 | 7,7 | 3,8 [3,6 ; 4,1] | 3,2 [2,6 ; 3,9] | 5 666 | 5,5 | 1,2 [1,1 ; 1,3] | 1,4 [1,2 ; 1,7] |
| Fosses nasales, sinus et oreilles ⁽²⁾ | 254 | 0,4 | 1,0 [0,1 ; 1,9] | 1,0 [0,1 ; 1,9] | - | - | - | - |
| Larynx | 407 | 0,7 | 0,0 [NC] | 0,0 [NC] | 131 | 0,2 | -2,4 [-2,8 ; -1,9] | -2,3 [-3,4 ; -1,1] |
| Poumon ⁽²⁾ | 15 132 | 23,2 | 5,3 [5,1 ; 5,5] | 5,0 [4,4 ; 5,5] | 10 356 | 14,0 | 3,5 [3,4 ; 3,6] | 3,0 [2,7 ; 3,2] |
| Adénocarcinomes | 9 498 | 15,1 | 7,7 [7,4 ; 8,1] | 6,8 [6,1 ; 7,5] | - | - | - | - |
| Carcinomes épidermoïdes | 1 648 | 2,4 | 2,1 [1,6 ; 2,6] | 3,4 [2,2 ; 4,6] | - | - | - | - |
| Cancers à petites cellules | 1 644 | 2,7 | 4,4 [3,9 ; 5,0] | 4,7 [3,9 ; 5,5] | - | - | - | - |
| Mélanome de la peau | 7 627 | 14,2 | 2,7 [2,5 ; 3,0] | 2,4 [1,9 ; 3,0] | 840 | 1,0 | 0,2 [-0,1 ; 0,4] | -0,3 [-0,9 ; 0,3] |
| Sarcome ^{(2),(3)} | 2 636 | 4,9 | 0,7 [0,4 ; 1,1] | -0,1 [-0,8 ; 0,6] | - | - | - | - |
| Sein | 58 459 | 99,9 | 1,1 [1,0 ; 1,2] | 0,6 [0,3 ; 0,9] | 12 146 | 14,0 | -1,3 [-1,4 ; -1,2] | -1,6 [-1,8 ; -1,4] |
| Col de l'utérus ⁽⁴⁾ | 2 920 | 6,1 | -1,8 [-2,1 ; -1,5] | -0,7 [-1,5 ; 0,0] | 1 117 | 1,7 | -2,1 [-2,3 ; -1,9] | -1,1 [-1,7 ; -0,6] |
| Corps de l'utérus ⁽⁴⁾ | 8 224 | 11,0 | 0,1 [-0,1 ; 0,3] | 0,0 [-0,5 ; 0,4] | 2 415 | 2,3 | -0,5 [-0,6 ; -0,3] | 0,4 [0,0 ; 0,8] |
| Ovaire ⁽²⁾ | 5 193 | 7,5 | -1,0 [-1,2 ; -0,8] | -1,1 [-1,5 ; -0,7] | 3 479 | 3,9 | -1,5 [-1,7 ; -1,4] | -1,7 [-2,1 ; -1,4] |
| Vulve ⁽²⁾ | 838 | 0,9 | -0,3 [-0,9 ; 0,2] | -0,2 [-1,6 ; 1,3] | - | - | - | - |
| Vagin ⁽²⁾ | 162 | 0,2 | -3,0 [-3,8 ; -2,2] | -3,0 [-3,8 ; -2,2] | - | - | - | - |
| Rein ⁽²⁾ | 5 069 | 7,1 | 1,4 [1,2 ; 1,7] | 1,5 [1,0 ; 2,0] | 1 771 | 1,5 | -0,6 [-0,8 ; -0,4] | 0,2 [-0,3 ; 0,6] |
| Vessie | 2 448 | 2,4 | -0,2 [-0,5 ; 0,1] | 0,4 [-0,5 ; 1,3] | 1 223 | 0,9 | -1,2 [-1,4 ; -1,0] | -1,0 [-1,5 ; -0,5] |
| Mélanome de l'uvée ⁽²⁾ | 208 | 0,3 | -0,1 [-1,1 ; 0,9] | -2,0 [-4,4 ; 0,4] | - | - | - | - |
| Système nerveux central ⁽²⁾ | 2 606 | 4,5 | 0,6 [0,3 ; 1,0] | 0,5 [-0,1 ; 1,0] | 1 782 | 2,7 | 0,3 [0,1 ; 0,5] | 0,9 [0,4 ; 1,4] |
| Thyroïde ⁽²⁾ | 8 065 | 18,5 | 4,4 [4,1 ; 4,6] | 2,5 [1,9 ; 3,1] | 227 | 0,2 | -3,4 [-3,7 ; -3,0] | -2,8 [-3,7 ; -1,9] |
| Tous cancers | 177 433 | 274,0 | 1,1 [1,1 ; 1,2] | 0,7 [0,5 ; 0,9] | 67 817 | 72,2 | -0,8 [-0,8 ; -0,8] | -0,7 [-0,8 ; -0,6] |

Tableau 2: Tumeurs solides : Cas incidents/décès estimés, taux d'incidence/de mortalité par localisation en 2018 et tendances évolutives (1990-2018 et 2010-2018) en France Métropolitaine, chez l'homme.

| | Incidence | | | | Mortalité | | | |
|--|------------------------|---------------------------------|--|-----------------------------------|-------------------|----------------------------------|--|--------------------|
| | Situation en 2018 | | Variation annuelle moyenne (%) et [IC 95%] | | Situation en 2018 | | Variation annuelle moyenne (%) et [IC 95%] | |
| | Nombre de nouveaux cas | Taux d'incidence ⁽¹⁾ | 1990-2018 | 2010-2018 | Nombre de décès | Taux de mortalité ⁽¹⁾ | 1990-2018 | 2010-2018 |
| Lèvre-bouche-pharynx⁽²⁾ | 10 055 | 18,3 | -2,6 [-2,8 ; -2,5] | -1,9 [-2,4 ; -1,4] | 2 898 | 4,9 | -3,5 [-3,7 ; -3,4] | -2,8 [-3,2 ; -2,5] |
| Œsophage⁽²⁾ | 4 251 | 6,8 | -2,7 [-3,0 ; -2,5] | -1,9 [-2,5 ; -1,2] | 2 851 | 4,3 | -3,4 [-3,5 ; -3,3] | -2,9 [-3,3 ; -2,5] |
| Estomac | 4 264 | 6,3 | -2,3 [-2,5 ; -2,1] | -2,3 [-2,7 ; -1,9] | 2 794 | 3,9 | -2,9 [-3,0 ; -2,8] | -2,3 [-2,6 ; -2,0] |
| Intestin grêle⁽²⁾ | 974 | 1,6 | 2,3 [1,8 ; 2,8] | 2,2 [1,6 ; 2,8] | - | - | - | - |
| Côlon-rectum⁽¹⁾ | 23 216 | 34,0 | -0,6 [-0,7 ; -0,5] | -1,4 [-1,7 ; -1,1] | 9 209 | 11,5 | -1,6 [-1,7 ; -1,6] | -1,8 [-2,1 ; -1,6] |
| Côlon | 14 597 | 20,7 | -0,3 [-0,4 ; -0,2] | -1,1 [-1,5 ; -0,8] | - | - | - | - |
| Rectum | 8 249 | 12,7 | -1,0 [-1,2 ; -0,9] | -1,9 [-2,3 ; -1,5] | - | - | - | - |
| Anus | 479 | 0,8 | 1,5 [0,7 ; 2,2] | 3,3 [1,5 ; 5,1] | - | - | - | - |
| Foie | 8 150 | 12,5 | 1,6 [1,4 ; 1,8] | 0,4 [-0,1 ; 0,9] | 6 303 | 9,0 | -0,5 [-0,6 ; -0,4] | -0,7 [-1,0 ; -0,4] |
| Vésicule et voies biliaires⁽¹⁾ | 1 533 | 2,1 | 1,1 [0,7 ; 1,5] | 1,1 [0,7 ; 1,5] | - | - | - | - |
| Pancréas | 7 301 | 11,0 | 2,7 [2,5 ; 2,9] | 2,6 [2,0 ; 3,1] | 5 790 | 8,2 | 0,3 [0,2 ; 0,4] | 0,4 [0,2 ; 0,7] |
| Fosses nasales, sinus et oreilles⁽¹⁾ | 552 | 1,0 | -0,7 [-1,4 ; -0,1] | -0,7 [-2,2 ; 0,9] | - | - | - | - |
| Larynx | 2 753 | 4,8 | -3,1 [-3,4 ; -2,8] | -2,8 [-3,5 ; 2,1] | 819 | 1,2 | -6,3 [-6,5 ; -6,1] | -5,5 [-6,0 ; -4,9] |
| Poumon⁽¹⁾ | 31 231 | 50,5 | -0,1 [-0,2 ; 0,0] | -0,3 [-0,6 ; 0,0] | 22 761 | 34,7 | -1,2 [-1,2 ; -1,1] | -1,6 [-1,8 ; -1,5] |
| Adénocarcinomes | 15 293 | 26,2 | 3,9 [3,7 ; 4,1] | 2,4 [2,0 ; 2,9] | - | - | - | - |
| Carcinomes épidermoïdes | 7 331 | 11,3 | -2,9 [-3,1 ; -2,7] | -2,4 [-2,9 ; -1,9] | - | - | - | - |
| Cancers à petites cellules | 3 363 | 5,5 | -0,9 [-1,2 ; -0,6] | -0,9 [-1,5 ; -0,2] | - | - | - | - |
| Mélanome de la peau | 7 886 | 14,2 | 4,0 [3,7 ; 4,2] | 3,4 [2,7 ; 4,0] | 1 135 | 1,7 | 0,9 [0,7 ; 1,1] | 0,1 [-0,4 ; 0,7] |
| Sarcome^{(1), (1)} | 2 658 | 5,2 | 0,1 [-0,3 ; 0,4] | -1,2 [-2,1 ; -0,2] | - | - | - | - |
| Pénis⁽¹⁾ | 449 | 0,7 | 0,0 [NC] | 0,0 [NC] | - | - | - | - |
| Prostate⁽¹⁾ | 50 430 ⁽⁴⁾ | 81,5 ⁽¹⁾ | 2,2 ⁽⁴⁾ [2,1 ; 1,3] | -3,5 ⁽⁴⁾ [-3,9 ; -3,1] | 8 115 | 7,9 | -2,8 [-2,8 ; -2,7] | -3,7 [-3,9 ; -3,5] |
| Testicule⁽¹⁾ | 2 769 | 8,7 | 2,6 [2,2 ; 2,9] | 2,7 [1,8 ; 3,5] | 86 | 0,2 | -2,2 [-2,7 ; -1,6] | -1,1 [-2,4 ; 0,3] |
| Rein⁽²⁾ | 10 254 | 17,1 | 1,7 [1,5 ; 1,9] | 1,8 [1,4 ; 2,2] | 3 818 | 5,0 | 0,3 [0,2 ; 0,4] | 1,3 [0,9 ; 1,6] |
| Vessie | 10 626 | 14,3 | -0,7 [-0,8 ; -0,5] | -0,3 [-0,7 ; 0,1] | 4 112 | 4,7 | -1,4 [-1,5 ; -1,3] | -1,5 [-1,8 ; -1,2] |
| Mélanome de l'uvée⁽¹⁾ | 240 | 0,4 | -0,1 [-1,0 ; -0,8] | -1,3 [-3,3 ; 0,7] | - | - | - | - |
| Système nerveux central⁽¹⁾ | 3 280 | 6,7 | 0,8 [0,6 ; 1,1] | 0,6 [0,2 ; 1,1] | 2 346 | 4,3 | 0,3 [0,2 ; 0,5] | 0,9 [0,5 ; 1,3] |
| Thyroïde⁽²⁾ | 2 600 | 5,6 | 4,4 [3,9 ; 4,8] | 2,3 [1,3 ; 3,3] | 159 | 0,2 | -1,9 [-2,2 ; -1,5] | -1,6 [-2,4 ; -0,9] |
| Tous cancers | 204 583 | 330,2 | 0,1 [0,1 ; 0,2] | -1,4 [-1,6 ; -1,3] | 89 621 | 123,8 | -1,8 [-1,8 ; -1,8] | -2,0 [-2,1 ; -2,0] |

I.2. Anatomie et carcinogénèse

Les cancers digestifs se développent selon une séquence dysplasie-cancer progressive bien connue(1). Plus le degré de dysplasie est avancé, plus le risque d'évoluer vers un cancer est important. Alors qu'il a été admis des possibilités de régression spontanée pour des lésions en dysplasie de bas grade, cette éventualité est exceptionnelle pour les lésions en dysplasie de haut grade.

La vitesse de transformation d'un stade à l'autre, DBG-DHG-Cancer superficiel et Cancer invasif, est impossible à anticiper, probablement très lente et très variable d'un patient à un autre, probablement notamment en fonction de la poursuite ou non de l'exposition à des carcinogènes environnementaux et des anomalies génétiques(2).

Si le terme de cancer in situ désignait autrefois des lésions avec des atypies plus marquées que les lésions en DHG mais sans franchissement de la membrane basale, les cancers intra-muqueux ont franchi celle-ci mais ne dépassent pas la musculaire muqueuse. Le risque d'invasion ganglionnaire de ces cancers intra-muqueux ou in-situ est considéré comme nul justifiant la seule sous classe Tis dans la classification TNM de référence. Le franchissement de la musculaire muqueuse est un facteur clef dans la carcinogénèse des lésions du tube digestif puisque c'est à partir de ces stades de cancer superficiel T1 qu'apparaît un risque ganglionnaire significatif transformant une maladie locale en maladie potentiellement générale. Ce risque d'invasion ganglionnaire, comme nous le verrons tout à l'heure, varie d'un organe à un autre et d'un type histologique à l'autre(3).

A partir de son apparition depuis l'épithélium (Tis) secondairement à la présence de lésions dysplasiques, le carcinome digestif va envahir la paroi, de la lumière vers l'extérieur pour atteindre la sous muqueuse (T1), la musculaire (T2), la séreuse (T3) et la dépasser pour atteindre un organe de voisinage (T4), selon la classification TNM. (Figure 1 à 4)

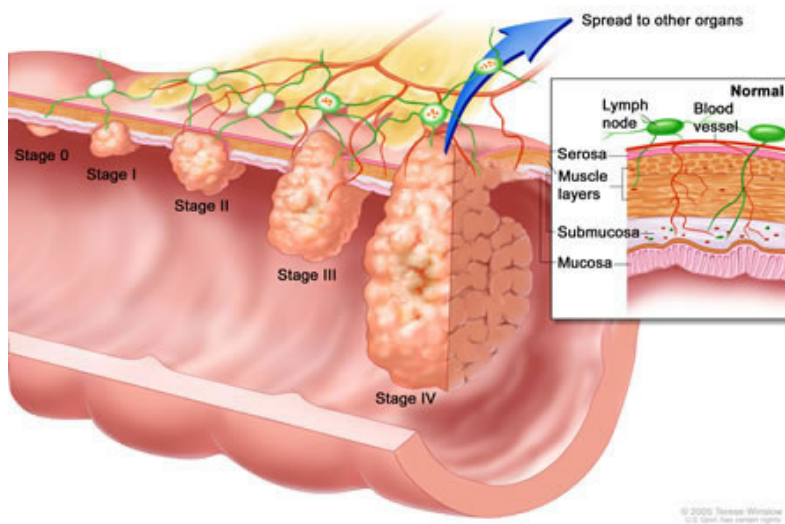


Figure 1: Schéma de la progression anatomique de la carcinogénèse du tube digestif

- T** : Tis : Tumeur intra-épithéliale sans invasion de la *lamina propria*, dysplasie de haut grade
 T1 : Tumeur limitée à la muqueuse ou à la sous-muqueuse (cancer superficiel)
 T1a : Tumeur envahissant la *lamina propria* ou la musculature muqueuse
 T1b : Tumeur envahissant la sous muqueuse
 T2 : Tumeur étendue à la musculature
 T3 : Tumeur envahissant la sous séreuse (y compris ligament gastro-colique ou gastro-hépatique ou grand épiploon)
 T4 : Tumeur envahissant la séreuse ou les organes adjacents
 T4a : Tumeur envahissant la séreuse (péritoine viscéral)
 T4b : Tumeur envahissant un organe ou une structure de voisinage (rate, côlon transverse, foie, diaphragme, pancréas, paroi abdominale, surrénale, rein, intestin grêle, rétropéritoine)
 L'envahissement de l'œsophage ou du duodénum n'est pas considéré comme l'envahissement d'un organe adjacent.
- N** : Nx : ganglions non évaluables
 N0 : pas d'envahissement ganglionnaire (noter combien de ganglions ont été examinés)
 N1 : 1 à 2 ganglions régionaux métastatiques
 N2 : 3 à 6 ganglions régionaux métastatiques
 N3 : 7 ou plus ganglions régionaux métastatiques
 N3 a : 7 à 15 ganglions régionaux métastatiques
 N3 b : 16 ou plus ganglions régionaux métastatiques
- M** : M0 : pas de métastase
 M1 : métastase à distance (dont ganglions rétro-pancréatiques, mésentériques, para-aortiques, sus-claviculaires)

Figure 2: Classification UICC 2016 (8ème édition) des cancers de l'estomac

pT - Tumeur primitive

pTx Tumeur non évaluable

pT0 Pas de signe de tumeur primitive

pTis Carcinome *in situ*

pT1 Tumeur envahissant la muqueuse ou la sous-muqueuse

pT1a tumeur envahissant la muqueuse ou la musculaire muqueuse

pT1b tumeur envahissant la sous-muqueuse

T2 Tumeur envahissant la musculature

pT3 Tumeur envahissant l'adventice

pT4 Tumeur envahissant les structures adjacentes

pT4a Tumeur résécable envahissant la plèvre, le péricarde ou le diaphragme

pT4b Tumeur non résécable envahissant les autres structures de voisinage

telles que l'aorte, les corps vertébraux, la trachée

pN - Adénopathies régionales

pNx : ganglions non évalués

pN0 : pas de signe d'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux

pN1 : 1 ou 2 adénopathies

pN2 : 3 à 6 adénopathies

pN3 : 7 adénopathies ou plus

Les adénopathies cervicales, thoraciques et abdominales supérieures y compris coéliquales sont considérées comme régionales. Seules les adénopathies sus-claviculaires et les adénopathies lombo-aortiques sont considérées comme métastatiques.

pM - Métastases à distance

pM0 Pas de métastase à distance

pM1 Présence de métastase(s) à distance

Figure 3: Classification UICC 2016 (8ème édition) des cancers de l'œsophage

Tis : carcinome intra-épithélial ou intra-muqueux (Carcinome *in situ*, adénocarcinome intra-muqueux envahissant le chorion ou la musculaire muqueuse).

T1 : tumeur envahissant la sous-muqueuse

T2 : tumeur envahissant la musculuse

T3 : tumeur envahissant la sous-séreuse

T4 : tumeur pénétrant le péritoine viscéral et/ou envahissant au moins une structure/organe de voisinage

 T4a : pénétration du péritoine viscéral*

 T4b : envahissement d'une structure de voisinage**

N0 : pas de métastase ganglionnaire régionale

N1 : métastase dans 1 à 3 ganglions lymphatiques régionaux***

 N1a : métastase dans 1 ganglion lymphatique régional

 N1b : métastases dans 2-3 ganglions lymphatiques régionaux

 N1c : dépôts tumoraux « satellites » dans la sous-séreuse, ou dans le tissu péri-colique ou péri-rectal non péritonisé, en l'absence de ganglion métastatique****

N2 : métastase ≥ 4 ganglions lymphatiques régionaux

 N2a : métastase dans 4-6 ganglions lymphatiques régionaux

 N2b : métastase dans ≥ 7 ganglions lymphatiques régionaux

M0 : pas de métastase à distance

 M1a : métastases à distance confinées à un organe sans atteinte péritonéale : foie, poumon, ovaire, ganglions non régionaux ...

 M1b : métastases atteignant plus d'un site métastatique

 M1c : métastase péritonéale avec ou sans autre organe atteint

Figure 4: Classification UICC 2016 (8ème édition) des cancers du colon

Trois étapes moléculaires successives se succèdent dans la carcinogénèse du tube digestif(4).

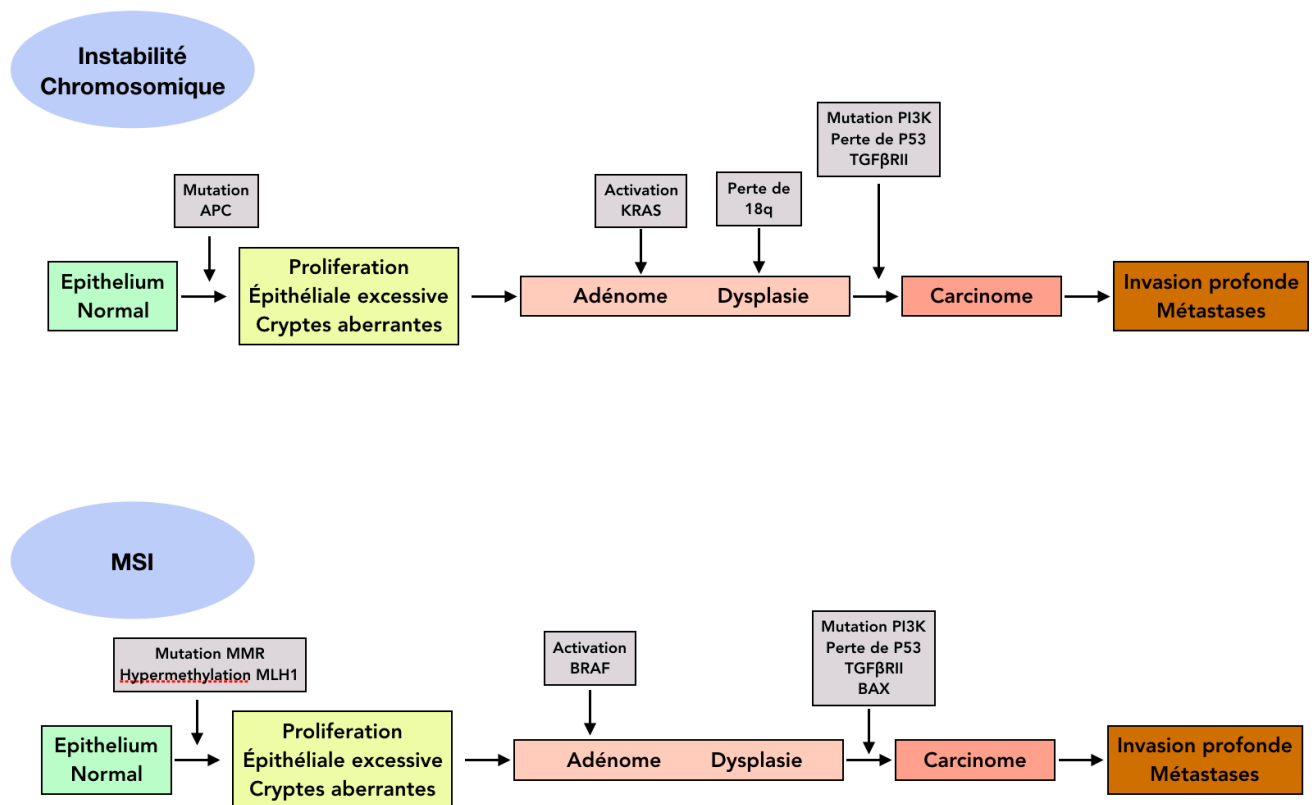
La première étape est la perte du contrôle de la prolifération cellulaire. Cette prolifération augmente physiologiquement lors des processus de réparation mais s'emballe en cas de dégénérescence. Aucune anomalie morphologique des cellules n'est alors présente (ex : métaplasie intestinale d'un œsophage de Barrett ou de l'estomac).

Ensuite, une expansion clonale des cellules dont la prolifération est dérégulée aboutit à la transformation maligne. Cette transformation maligne est due dans la majorité des cas à une perturbation de la séparation des paires de chromosomes lors de la mitose entraînant de multiples pertes de segments chromosomiques (LOH + = Loss of Heterozygosity). Plus rarement, survient une instabilité des microsatellites. Ces cellules tumorales ont alors un caryotype et un index d'ADN normaux, contrairement aux cellules tumorales LOH + qui ont généralement un contenu en ADN anormal.

Enfin l'étape finale est l'accumulation d'altérations génétiques aboutissant à l'apparition de clones plus virulents obtenant alors la capacité de métastaser.

La carcinogénèse colorectale a été la mieux étudiée. Les cancers LOH+ représentent 85% des cancers colorectaux sporadiques. Des pertes alléliques sur les chromosomes 17, 8, 18, 5 et 22 sont responsables d'anomalies des gènes APC, p53 qui sont alors inactivés expliquant la dégénérescence des cellules colorectales(5).

Quinze pour cent des cancers colorectaux sporadiques sont eux liés à une instabilité des microsatellites (hLMH1, hMSH2, hMSH6) codant pour des protéines impliquées dans le système MMR de réparation des erreurs d'appariement de l'ADN. Les cellules accumulent alors de nombreuses mutations en lien avec ce défaut de réparation, mutations à l'origine de la dégénérescence colorectale.



D'après Thomas APARICIO et al.(4)

Figure 5: Les deux voies de la carcinogénèse colique (LOH et instabilité des microsatellites)

I.3. Principes du traitement

I.3.1. Tumeurs non superficielles

L'évaluation du stade TNM est indispensable pour pouvoir décider de la séquence thérapeutique du patient souffrant d'un cancer digestif. En cas de cancer non superficiel (au moins T2), la séquence thérapeutique sera dictée par le bilan d'extension, locorégional et à distance.

L'extension à distance (Stade M, recherche de métastases) est évaluée par un scanner Thoraco-abdomino-pelvien. Le foie est l'organe métastatique préférentiel des cancers du tube digestif en raison de la particularité de la vascularisation portale. En cas de doutes sur une lésion métastatique sur le TDM, un TEP-TDM et/ou une IRM en cas de lésion hépatique peuvent être proposés.

La présence de métastases grève considérablement le pronostic de la maladie carcinologique sauf dans la localisation colique où la chimio-sensibilité des tumeurs colorectales permet d'envisager des survies prolongées même en situation métastatique.

L'extension locorégionale (Stade T, Stade M) est évaluée hors localisation colique (œsophage, estomac, rectum), par une écho-endoscopie. Celle-ci permet de différencier avec une bonne précision diagnostique les tumeurs T2 des tumeurs T3-T4 et d'affirmer la présence ou non de ganglions péri-tumoraux macroscopiquement envahis. Dans ces 3 organes, l'écho-endoscopie est primordiale car la présence de ganglions péri-tumoraux envahis et d'un stade T au moins T3 imposent un traitement oncologique néo-adjuvant (préopératoire) associant de la chimiothérapie (seule dans l'estomac) à de la radiothérapie dans le rectum et l'œsophage. L'écho-endoscopie n'est pas réalisée dans le colon pour des principes techniques et le stade N n'est alors que grossièrement évaluée par la TDM thoraco-abdomino-pelvienne. La chirurgie sera alors réalisée en première intention en l'absence de métastases y compris dans les tumeurs T4 lorsqu'une chirurgie complète avec marges de résection xxxx (satisfaisantes ???) est chirurgicalement envisageable.

La chirurgie carcinologique doit répondre à des critères de qualité stricts(6) : résection en un seul fragment avec des marges de résection suffisantes et un curage ganglionnaire en nombre suffisant en fonction de l'organe malade, la continuité digestive étant rétabli par une anastomose.

Enfin le stade TNM est réévalué en post-opératoire (stade pTNM), la présence de critères de mauvais pronostic (embolies vasculo-nerveuses, ganglions envahis) impose généralement une chimiothérapie adjuvante pour essayer de détruire les cellules tumorales micro-métastatiques non visibles sur les examens morphologiques usuels pour éviter ou retarder les récurrences tumorales à distance.

La présence de métastases en cas de cancer de l'œsophage fait immédiatement basculer le patient dans un contexte palliatif(7). L'endoscopie thérapeutique aura alors un rôle palliatif en cas de tumeur sténosante par la mise en place d'une prothèse œsophagienne métallique permettant une amélioration de la qualité de vie en permettant la poursuite d'une alimentation orale(8).

Dans l'estomac, en cas de métastase résécable chez un patient avec un bon contrôle de la maladie carcinologique par la chimiothérapie, une chirurgie de celle-ci peut être envisagée en RCP(9).

Dans la localisation colorectale, les protocoles de chimiothérapie modernes permettent d'opérer de plus en plus de localisations métastatiques avec d'excellents résultats de survie et de qualité de vie. La discussion avec des équipes expertes en chirurgie hépatique et en traitement des métastases pulmonaires est primordiale pour pouvoir proposer à chaque patient l'offre thérapeutique la plus adaptée.

I.3.2. Tumeurs superficielles

Les tumeurs superficielles sont une classe particulière des cancers du tube digestif car leur pronostic global est excellent et elles peuvent être accessibles à un traitement endoscopique. Elles sont définies par toutes les lésions tumorales n'envahissant pas la musculuse.

La possibilité d'un traitement endoscopique mini-invasif constitue une avancée récente majeure pour les patients. Les bénéfices en termes de morbi/mortalité péri-opératoire sont majeurs pour les patients :

- chirurgie œsophagienne : Morbidité à court terme 40%, mortalité péri-opératoire 5 à 10%
- chirurgie colique : Morbidité à court terme : 20%, mortalité péri-opératoire 1%
- chirurgie gastrique : Morbidité à court terme : 25%, mortalité péri-opératoire 3 à 5%

De leur côté, les résections endoscopiques ont une morbidité faible de 3 à 10% selon les études avec un risque d'intervention chirurgicale pour une complication < 1%. La mortalité est exceptionnelle et reste nulle dans la plupart des études(10–13).

L'autre bénéfice est évidemment fonctionnel avec une meilleure qualité de vie à long terme liée à la préservation d'organes. Enfin, du point de vue du financeur, l'impact économique n'est pas négligeable. Par exemple, dans le colon, le coût est entre 3 à 5 fois inférieur à la prise en charge chirurgicale selon les pays(14).

I.3.2.1. Évaluer la résecabilité endoscopique

L'étape clé est l'estimation du risque d'invasion ganglionnaire qui dépendra du degré de différenciation tumorale, de la présence d'embolies lympho-vasculaires et de la profondeur d'infiltration pariétale.

Le but de la résection endoscopique est d'assurer une guérison du patient (résection curative) au même titre qu'une résection chirurgicale mais avec une morbidité moindre.

Une analyse précise de la lésion selon son aspect macroscopique et son architecture glandulaire permet de différencier les lésions purement dysplasiques des lésions avec dégénérescence superficielle à bas risque d'invasion ganglionnaire et des lésions avec envahissement sous-muqueux profond et fort risque d'invasion ganglionnaire.

Cette étape de caractérisation endoscopique est primordiale et remplace la biopsie dont les résultats sont confrontés à une erreur d'échantillonnage marquée.

La première étape de caractérisation est l'analyse de l'aspect macroscopique du polype en lumière blanche selon la classification de Paris(15,16) (Figure 6). Cette étape permet d'évaluer le risque statistique d'atteinte de la sous-muqueuse et d'éliminer d'emblée certaines lésions dont la résection endoscopique ne sera pas curative (ex : lésions Paris 0-III = avec ulcère).

Cette classification est commune à l'ensemble du tube digestive. Le risque de cancer non curable par endoscopie dépend par contre de la localisation et du type histologique du primitif (Figure 7).

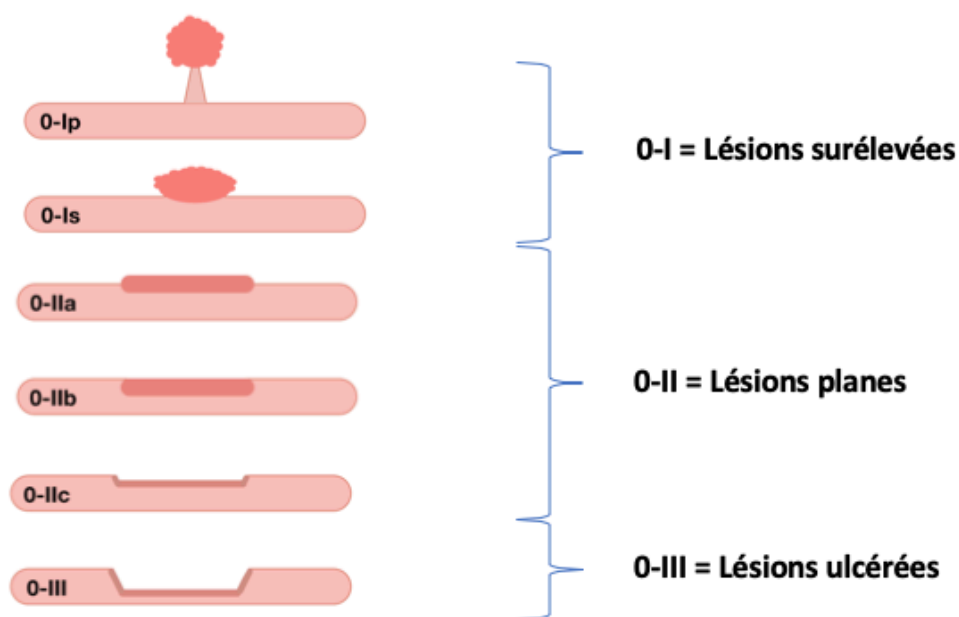


Figure 6: Classification de Paris de l'aspect macroscopique des cancers superficiels(15,16)

Tableau 3: Fréquence relative de l'invasion sous-muqueuse selon la classification de Paris des tumeurs superficielles.(15,16)

| Subtype | Esophagus N=1562 | Stomach N=2098 | Large Bowel N=3644 |
|---------|---------------------|-------------------|-----------------------|
| 0-I | 79% | 57% | |
| 0-Ip | | | 5% |
| 0-Is | | | 34% |
| 0-IIa | 48% | 29% | 4% |
| 0-IIb | 15% | 20% | 0 |
| 0-IIc | 27% | 40% | 61% |
| 0-III | 84% | | |

Une fois que le risque statistique a été évalué, le gastro-entérologue va essayer en analysant finement l'architecture des vaisseaux et des glandes xxxxx ???? Cette analyse est réalisée grâce à l'utilisation d'outils de chromo-endoscopie virtuelle par des systèmes renforçant la visualisation des vaisseaux et des systèmes de colorations (Acide acétique, indigo carmin) rehaussant l'analyse glandulaire. Combinée à des zooms optiques puissants, cette analyse permet avec une grande précision de prédire à la fois si la lésion est bénigne ou dégénérée mais également si la dégénérescence est profonde ou superficielle.

En combinant le risque statistique et l'analyse des architectures glandulaire et vasculaire, l'endoscopie est plus précise que l'ensemble des examens d'imagerie (TDM, Echo-

endoscopie) pour prédire le risque de résection endoscopique non curative en cas de tumeur superficielle.

Chaque localisation et type histologique possède une classification (généralement japonaise) dédiée. Cependant, le raisonnement de cette analyse est commun : en cas d'architecture vasculaire et glandulaire parfaitement régulière, la lésion est généralement bénigne et uniquement dysplasique ; en cas d'architecture irrégulière mais conservée, il existe une dégénérescence superficielle et en cas de zone complètement amorphe, déstructurée au niveau vasculaire ou glandulaire, il existe un risque majeur d'infiltration profonde.

Ces différentes classifications vous seront présentées plus loin lors de la description des indications de la dissection sous-muqueuse endoscopique organe par organe.

I.3.2.2. Principes des résections endoscopiques

Le but des résections endoscopiques est de guérir le patient d'une pathologie cancéreuse ou cancéreuse superficielle tout en conservant l'organe assurant ainsi une moins lourde morbidité et une meilleure qualité de vie sur le long terme.

Si l'évaluation de la résécabilité endoscopique constitue l'étape préalable indispensable, l'analyse histologique de la pièce réséquée constituera le juge de paix confirmant par la présence de critères quantitatifs et qualitatifs (Figure 8) de bon pronostic que le risque d'invasion ganglionnaire est assez faible comparé à la morbidité de l'acte chirurgical alternatif pour considérer le patient guéri par la simple résection endoscopique(17).

Les critères qualitatifs de bon pronostic sont communs pour la plupart aux différents organes primitifs et aux types histologiques :

- bonne différenciation tumorale
- pas d'embolies vasculaires ou lymphatiques

Un critère qualitatif est ajouté pour les adénocarcinomes superficiels colorectaux : le « budding » (bourgeonnement tumoral), défini comme la présence, au niveau du front d'invasion de la tumeur, de cellules isolées ou groupées en petits amas de 5 cellules tumorales au maximum se détachant du reste de la tumeur.

Le critère quantitatif validé est la mesure micrométrique de l'invasion sous-muqueuse.

La valeur seuil à faible risque ganglionnaire dépend de la localisation et du type histologique :

-Œsophage, carcinome épidermoïde : invasion maximale de la musculaire muqueuse (cancer très lymphophile)

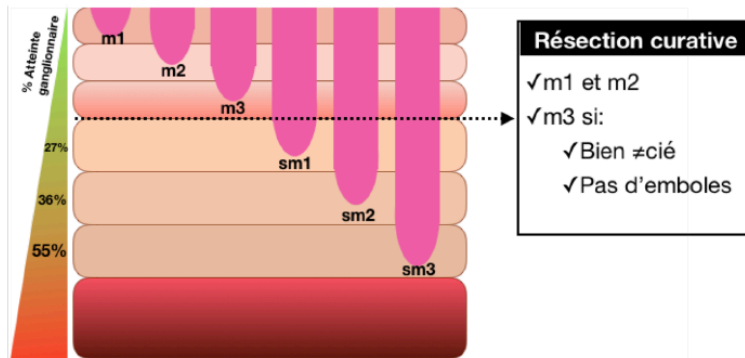
-Œsophage, adénocarcinome sur œsophage de Barrett : 500 microns

-Estomac : 500 microns

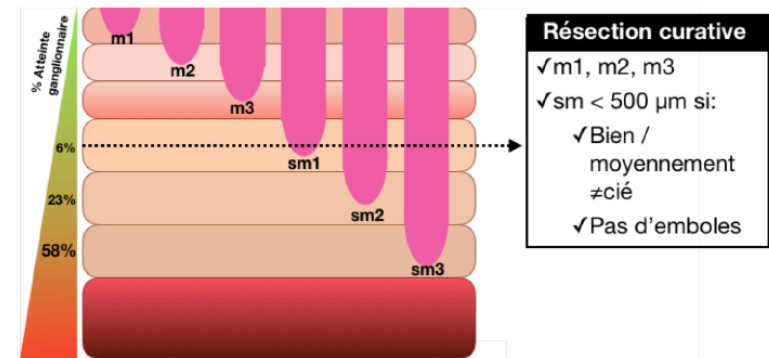
-Colon : 1000 microns

Il est important de noter que les termes sm1, sm2 et sm3 signifiant 1/3 supérieur, 1/3 moyen et 1/3 inférieur de la sous-muqueuse ne devraient pas être utilisés pour des pièces de résection endoscopique, car la notion de 1/3 ne peut être précisément évaluée qu'en présence de la muscularis propria sur la pièce de résection.

OESOPHAGE : CARCINOME EPIDERMOIDE



OESOPHAGE : ADENOCARCINOME



ESTOMAC : ADENOCARCINOME

| Atteinte | T1a | | | | T1b | |
|---------------|--------------|------|--------|------|--------|------------|
| | Pas d'ulcère | | Ulcère | | <500µm | >500µm |
| | ≤2cm | >2cm | ≤3cm | >3cm | ≤3cm | Tte taille |
| Différencié | ESD/EMR | ESD | ESD | Chir | ESD | Chir |
| Indifférencié | ESD | Chir | Chir | Chir | Chir | Chir |

D'après « Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4) »

COLO-RECTAL : ADENOCARCINOME

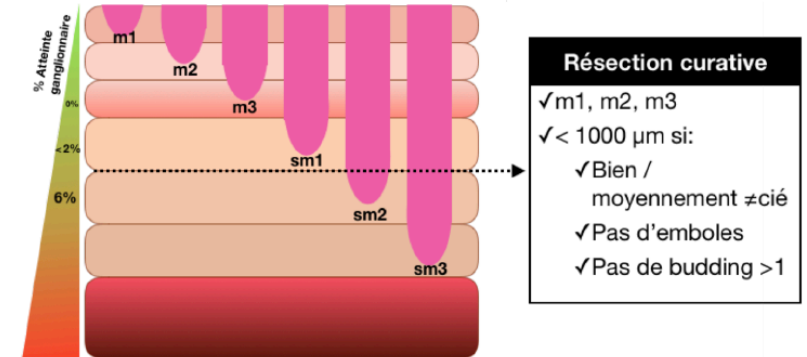


Figure 7: Critères de curabilité d'une résection endoscopique d'un cancer superficiel digestif en fonction de la localisation et du type histologique

Quatre grandes techniques de résection endoscopique sont disponibles à l'heure actuelle : la polypectomie, la mucosectomie, la dissection sous-muqueuse (Figure 9) et la résection transmurale par système FTRD.

La polypectomie standard à l'anse diathermique constitue la technique de résection endoscopique la plus ancienne. Elle est adaptée pour les polypes sessiles et surtout pédiculés à base d'implantation limitée (< 20 mm). Elle consiste à enserrer la zone à sectionner dans l'anse avant de couper celle-ci en utilisant un courant intelligent dit d'endocoupe alternant automatiquement des phases de section et de coagulation.

Cette technique est sûre et efficace. La principale complication est l'hémorragie qui peut être prévenue en fonction du risque hémorragique par une injection d'adrénaline diluée, la pose d'un clip prophylactique ou la pose d'une anse largable fonctionnant comme un garrot sur la base du pied.

La mucosectomie a été décrite pour la première fois en 1984 par Tada et al (18) Elle consiste à réséquer une lésion superficielle du tube digestif après avoir réalisé une injection liquidienne dans l'espace sous muqueux pour permettre d'élargir cet espace et ainsi éloigner la couche musculuse du futur plan de section. Le but de l'injection sous muqueuse est de pédiculiser à minima la lésion sessile ou plane avant de terminer la procédure en suivant le modèle de la polypectomie. Cette technique permet la résection dite en-bloc (en un seul morceau) de lésions pouvant aller jusqu'à 2 cm. Dans la littérature le taux de résection en-bloc par mucosectomie de lésions colorectales de moins de 2 cm varie de 40 à 80%. Des astuces techniques comme la mucosectomie sous-marine ou l'ancrage de l'anse permettent d'augmenter ces taux de résection en-bloc jusqu'à 90% et sont en cours d'évaluation pour devenir les techniques de référence.

Ces deux techniques sont simples, rapides et efficaces pour les lésions de moins de 2 cm. Cependant leur taux d'échec de résection en-bloc chute ???? drastiquement en dessous des 40% en cas de lésions dépassant les 2 cm. Si l'impact d'une résection fragmentée pour des lésions totalement bénignes est débattu, la résection monobloc est indispensable pour des lésions dégénérées pour prétendre à une résection endoscopique de qualité carcinologique comparable à une résection chirurgicale. Seule une résection en un seul fragment permet une analyse histologique de qualité parfaite avec l'ensemble des critères qualitatifs et quantitatifs précédemment décrits ainsi que l'évaluation propre des marges de résection.

Développée au début des années 2000 au Japon, la dissection sous-muqueuse a été développée pour permettre une résection curative carcinologique endoscopique par la

résection en un seul fragment de cancers superficiels du tube digestif quelle que soit leur taille. En raison de l'endémie de cancer de l'estomac et de l'efficacité du programme de dépistage national, les japonais ont inventé cette technique et démontré son efficacité comparable à la chirurgie quand les critères de curabilité des cancers superficiels sont respectés. Le principe initial est proche de celui de la mucosectomie avec injection d'un soluté dans la couche sous-muqueuse permettant la création d'un plan de clivage sous la lésion. Une incision de la muqueuse est alors réalisée autour de la lésion à l'aide d'un instrument monopolaire appelé couteau de dissection utilisant des courants à très haute intensité. Une fois l'incision réalisée tout autour du cancer superficiel, la sous-muqueuse va être coupée, disséquée, pas à pas au plus proche de la couche musculaire pour assurer une marge verticale de sécurité optimale. La taille n'est plus un facteur limitant, même si celle-ci détermine linéairement le temps de procédure et la difficulté.

Les avantages de la dissection sous-muqueuse par rapport aux autres traitements sont essentiellement oncologiques :

-résection oncologique selon les mêmes critères de qualité que la chirurgie : un seul fragment, des marges de sécurité mesurables de façon horizontale et verticale.

Le taux de récurrence (< 2%) est évidemment nettement inférieur qu'en cas de résection fragmentée (10 à 20%) qui de plus ne permet généralement pas d'affirmer le caractère complet d'une résection pour un cancer superficiel.

Cependant cette procédure requiert un haut niveau de technicité individuel de l'opérateur avec une courbe d'apprentissage longue expliquant une faible divulgation hors des centres experts notamment dans les pays occidentaux.

Enfin la dernière technique de résection endoscopique à avoir vu le jour est la technique de résection transmurale FTRD (Full Thickness Resection Device, OVESCO®, Allemagne). Celle-ci permet la résection en un seul morceau de l'ensemble de la paroi digestive où s'est développée une tumeur superficielle avec une perforation volontaire sécurisée au préalable par un « piège à loup » endoscopique à force de suture supérieure à une suture chirurgicale (système OVESCO). Ce système trouve son intérêt dans les situations où le plan sous-muqueux est absent (lésions récidivantes envahissant un diverticule ou l'appendice). Tout comme les techniques de mucosectomie et de polypectomie, cette technique est limitée par sa taille avec un taux de résection R0 chutant en dessous de 50% pour les lésions dont la taille dépasse les 2 cm. Certains ont tenté de l'utiliser pour des

résections de tumeurs non-superficielles (cancer sous-muqueux profond, cancer T2 débutant) en raison de la sécurité liée à la fermeture immédiate de la perforation induite. Cependant même si la technique est faisable l'intérêt carcinologique est pour l'instant nul, tant que l'évaluation de l'atteinte ganglionnaire ne peut pas être réalisée en pré-procédure et nécessite une chirurgie de résection avec curage ganglionnaire. Toutefois, le développement dans le futur d'une possible technique du ganglion sentinelle pourrait rendre cette stratégie attractive.

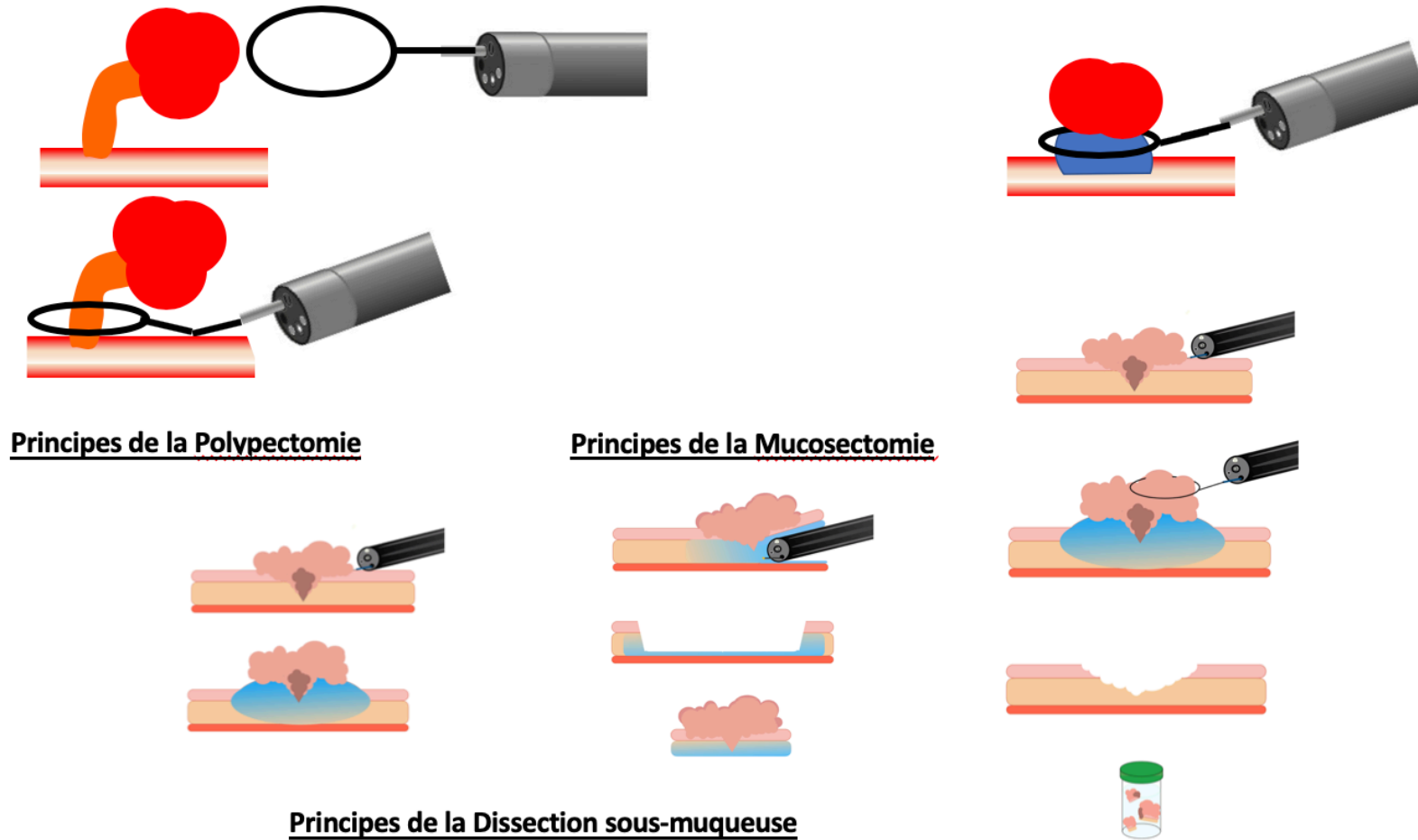


Figure 8: Principes des techniques de résection endoscopique

I.4. Indications de la Dissection sous-muqueuse endoscopique (ESD) de nos jours

Récemment des recommandations européennes ont été publiées clarifiant organe par organe et selon chaque type histologique les indications de l'ESD(17). Nous allons les reprendre et les discuter dans ce chapitre, notamment lorsqu'elles sont discordantes avec les recommandations japonaises, pays leader scientifique pour le diagnostic et le traitement des tumeurs superficielles du tube digestif.

I.4.1. Œsophage

I.4.1.1. Carcinome épidermoïde

La dissection sous-muqueuse est clairement le traitement de choix pour le carcinome épidermoïde superficiel. Les recommandations européennes de 2015 imposent le choix d'une résection endoscopique en-bloc systématique pour les carcinomes épidermoïdes superficiels de l'œsophage(17). La dissection sous-muqueuse doit être choisie dès que possible, la mucoséctomie ne pouvant rester une alternative uniquement pour des lésions de moins de 10 mm.

L'analyse anatomopathologique d'une pièce réséquée avec des qualités carcinologiques chirurgicales est indispensable en raison de la lymphophilie majeure de cette néoplasie.

La résection est considérée comme curative en l'absence d'embolies vasculaires ou lymphatiques et d'atteinte intra-muqueuse pure sans atteinte de la musculaire muqueuse (m1=intra-épithéliale, m2=envahissant la lamina propria). Le risque d'invasion ganglionnaire atteint rapidement 10% pour les lésions envahissant la musculaire muqueuse et 20% en cas de lésions envahissant la sous-muqueuse sur moins de 200 microns(19).

Vu la morbi/mortalité de la chirurgie œsophagienne en particulier chez des patients avec un terrain souvent très fragile (alcool-tabagisme majeure), et un risque chirurgical élevé une simple surveillance peut parfois être proposée en cas de carcinome épidermoïde m3 ou sm<200 microns en cas de très bonne différenciation et sans embolies.

L'évaluation endoscopique pré-résection doit être précise et rigoureuse. Les lésions surélevées ou ulcérées (O-Is et O-III de Paris) ne sont pas des candidats à une résection endoscopique vu le taux majeur d'invasion sous-muqueuse profonde(15).

L'écho-endoscopie montre des performances décevantes dans cette indication avec 20% de lésions sous-estimées et 10% de lésions surestimées(20). Elle doit être réservée aux lésions avec une forte suspicion endoscopique d'invasion profonde, surtout pour éliminer un ganglion régional péri-tumoral qui contre-indiquerait un geste de résection endoscopique.

Les recommandations japonaises(19) insistent sur l'utilisation de chromo-endoscopie virtuelle pour analyser les boucles intravasculaires et papillaires(21) de la sous-muqueuse qui semblent être, par des opérateurs formés, le meilleur signe endoscopique pour différencier les carcinomes épidermoïdes superficiels de ceux avec une atteinte sous-muqueuse profonde(figure 10 et 11). Longtemps négligé par les endoscopistes occidentaux devant la non-disponibilité d'endoscopes avec zoom optique en Europe ou aux Etats-Unis, celle-ci doit désormais être apprise et maîtrisée par les endoscopistes pratiquant la dissection sous-muqueuse œsophagienne de carcinome épidermoïde superficiel.

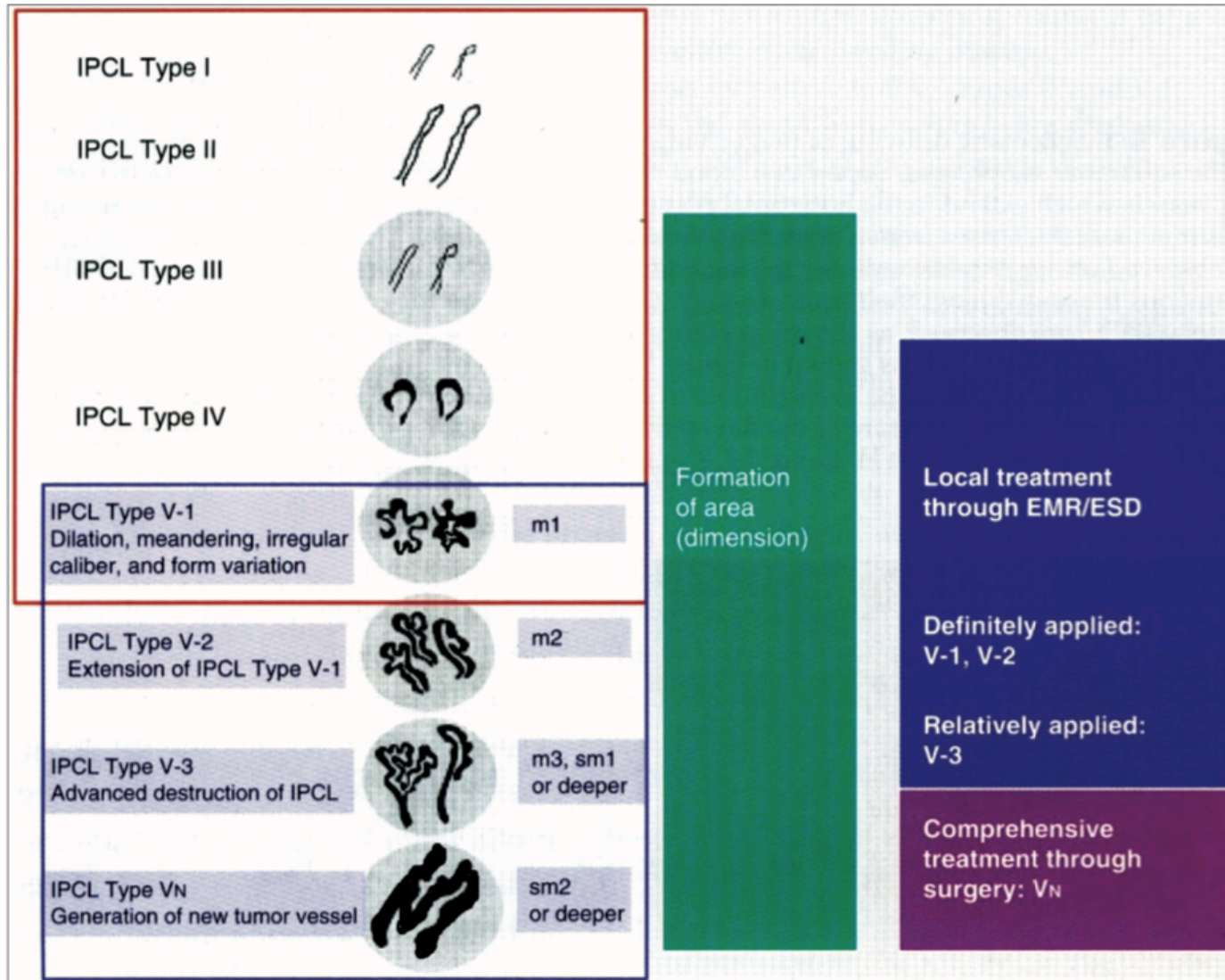


Figure 9: Classification des IPCL(21) (Intrapapillary capillary loop)

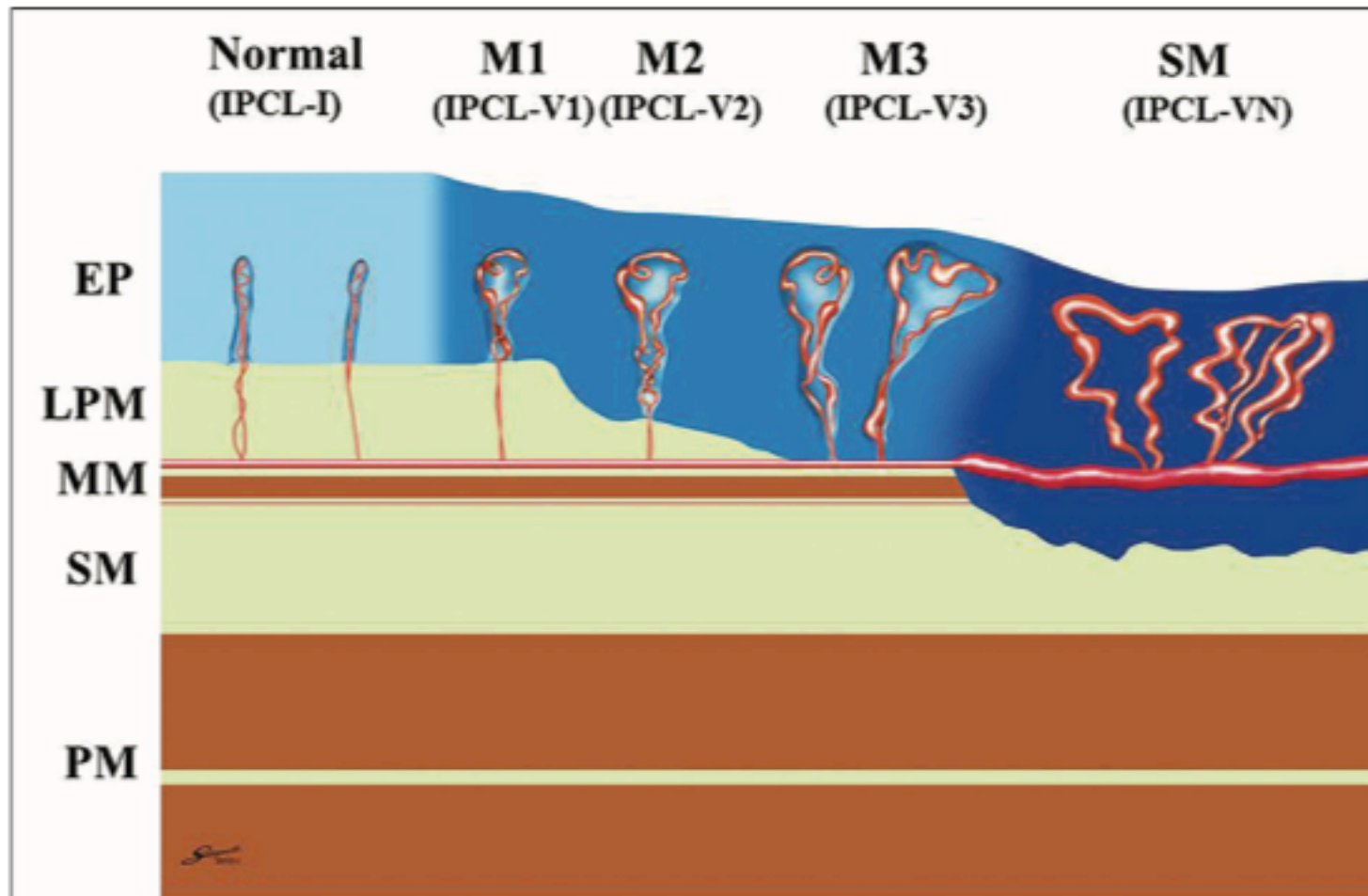


Figure 10: Correspondance entre la classification IPCL et l'invasion en profondeur(21)

I.4.1.2. Adénocarcinome sur Œsophage de Barrett

Toutes les lésions visibles compliquant un œsophage de Barrett (Endobrachyoesophage) doivent bénéficier d'une résection endoscopique en l'absence de signe d'invasion profonde(22,23). Cependant aucune preuve dans la littérature n'existe pour justifier la dissection sous-muqueuse par rapport à la mucosectomie et les recommandations européennes suggèrent de réserver l'ESD pour les lésions superficielles dégénérées de plus de 15 mm, ou avec un mauvais soulèvement ou à risque d'invasion sous-muqueuse.

Toutes les lésions dysplasiques sur œsophage de Barrett doivent être traitées par voie endoscopique et les résections endoscopiques (EMR et ESD) sont curatives pour tous les adénocarcinomes intra-muqueux mais aussi pour les adénocarcinomes avec une invasion de la sous-muqueuse de moins de 500 microns(11,17,22), sans embolies vasculo-nerveux et bien différenciées. Une marge horizontale positive peut être surveillée/retraitée par voie endoscopique, contrairement à une marge verticale envahie.

Le débat ESD/EMR dans les lésions dysplasiques d'œsophage de Barrett agite le monde scientifique. Peu de preuves scientifiques solides permettent de juger la supériorité de l'une ou l'autre technique. Le recrutement faible y compris en centres experts de ce type de lésion rend compliqué la réalisation d'essais cliniques randomisés de haute qualité scientifique(24). La nature même de la présence d'une lésion précancéreuse sous-jacente étendue (métaplasie intestinale) complique le raisonnement, tout comme le risque élevé de sténose en cas de résection par ESD étendue.

La découverte d'agents thérapeutiques pouvant prévenir la sténose œsophagienne post-ESD étendue pourrait faire changer la donne en permettant de proposer une résection étendue de l'ensemble de l'œsophage de Barrett guérissant à la fois le cancer et l'état précancéreux sous-jacent(25). Des travaux animaux ont été publiés(26–29) mais aucun n'a pour l'instant été suivi d'essais cliniques prometteurs.

I.4.2. Adénocarcinome de l'estomac

La dissection sous-muqueuse endoscopique a été inventée par nos collègues japonais dans le but de pouvoir traiter avec efficacité carcinologique les adénocarcinomes gastriques superficiels à faible risque d'invasion ganglionnaire. Les plus grandes séries de dissection sous-muqueuse pour tumeurs superficielles concernent les adénocarcinomes superficiels de l'estomac.

L'ESGE recommande l'utilisation de la dissection sous-muqueuse en priorité pour l'ensemble des lésions superficielles d'allure résecable. La mucosectomie peut rester une alternative, mais uniquement pour des lésions de moins de 15 mm vu le risque important de résection incomplète, en l'absence de disponibilité d'ESD pour le patient(17).

La détection d'un adénocarcinome gastrique superficiel puis sa caractérisation pour prédire sa curabilité après résection endoscopique est une étape primordiale et plus difficile que dans les autres localisations du tube digestif en raison des changements morphologiques liées à l'état sous-jacent de gastrite chronique atrophique.

La métaplasie intestinale, lit de l'adénocarcinome gastrique, est identifiable en chromoendoscopie virtuelle, comme une zone plane ou à peine surélevée blanchâtre, avec un aspect glandulaire crénelée voir cérébriforme(30). Une coloration bleutée ou verte apparaît alors à la surface des cryptes lors d'utilisation d'appareil avec zoom (« crêtes bleutées »). La présence d'une métaplasie intestinale impose une surveillance endoscopique rigoureuse car le risque d'apparition de lésions dysplasiques et de cancers superficiels est fortement augmenté dans cette situation. Toute lésion dont le relief est modifié (surélévation ou ulcération) par rapport au background gastrique habituel doit être considérée comme suspecte en particulier sur un terrain de gastrite atrophique avec métaplasie intestinale. La présence d'une surélévation modérée (0-IIa) ou d'une légère dépression (0-IIc) au sein d'une surface lisse, une réduction progressive des plis convergents avec l'apparition d'irrégularités glandulaires ou vasculaires débutantes suggère une dégénérescence superficielle (intra-muqueuse.) A l'inverse un ulcère profond, une élévation marquée des bords de la lésion, une disparition complète de l'architecture glandulaire ou vasculaire, une fusion des plis convergents avec un aspect « rigide » évoque une invasion en profondeur de la sous-muqueuse.

Ces signes endoscopiques obtenues avec des endoscopes HD de dernière génération avec des outils de chromo-endoscopie virtuelle performants et un fort grossissement sont plus performants que l'ensemble des autres examens morphologiques (Echo-endoscopie, TDM) pour évaluer l'atteinte pariétale en profondeur et prédire la curabilité après résection

endoscopique. Cependant la caractérisation des lésions gastriques superficielles nécessite un apprentissage long et l'ESGE recommande une évaluation en centre expert pratiquant la dissection sous-muqueuse de toute lésion gastrique d'allure superficielle pour laquelle un traitement endoscopique pourrait être réalisée.

Lorsque ces critères sont respectés les taux de résection en-bloc et R0 dépassent respectivement 90% et 85% dans les plus grandes séries publiées avec moins de 1% de récurrence.

La résection endoscopique est considérée comme curative en cas de lésion dysplasique ou d'adénocarcinome de type intestinal intra-muqueux sans ulcération et sans embolies lympho-vasculaires.

En cas d'ulcération, le cancer intra-muqueux doit avoir une taille < 3 cm pour garder un risque ganglionnaire faible et être considéré comme guéri par l'ESD(31).

Enfin en cas d'invasion sous muqueuse, celle-ci doit être limitée aux 500 premiers microns de la sous-muqueuse, avec une bonne différenciation et l'absence d'embolies vasculo-nerveuses pour être guérie par l'ESD.

I.4.3. Duodénum

Les données cliniques sont extrêmement pauvres concernant l'ESD des lésions dysplasiques ou cancéreuses superficielles dans le duodénum. La finesse de la musculature, les difficultés de manœuvrabilité de l'endoscope en lien avec la boucle gastrique expliquent les difficultés techniques de l'ESD dans cette localisation avec des taux de complications pour l'instant inacceptable avec un taux de perforation entre 20 et 30% dans les mains des équipes les plus expertes(32–34).

La partie postérieure du duodénum n'est pas entourée de séreuse, expliquant pourquoi même en l'absence de perforation avérée des fuites de gaz liées à l'insufflation (rétro-pneumopéritoine) peuvent être observées en cas de résections endoscopiques longues. L'avantage carcinologique pour les lésions dégénérées est discutable vu la difficulté de la caractérisation dans le duodénum et le faible nombre de cas décrits d'adénocarcinomes envahissant la sous-muqueuse.

La société européenne d'endoscopie suggère de réserver ces procédures dans le cadre de protocoles de recherche.

Nous sommes d'accord avec cette recommandation mais pensons toutefois que certaines indications pourraient progressivement s'imposer (35):

- tumeur neuro-endocrine de bas grade
- récurrence
- lésions planes avec fibrose ne se soulevant pas après injection
- lésions avec aspect évident de dégénérescence superficielle.

I.4.4. Lésions colorectales

Selon la société européenne, la majorité des lésions superficielles colorectales à bas risque (DBG, DHG, cancer intra-muqueux) peut être traitée par mucosectomie qu'elle soit en-bloc en cas de lésion de moins de 2 cm ou fragmentée pour des lésions de plus de 2 cm(36).

L'ESD doit toutefois être privilégiée pour toute lésion dont le risque de cancer sous-muqueux n'est pas négligeable en particulier les tumeurs à extension latérale de morphologie non granulaire et les lésions de plus de 2 cm avec une ulcération(37).

La prédiction de l'histologie (caractérisation) est une nouvelle fois une étape clef pour choisir la meilleure stratégie thérapeutique devant une lésion colorectale.

De nombreuses classifications ont été publiées et 4 d'entre elles se dégagent pour le choix de la meilleure stratégie.

Deux sont basées sur l'analyse morphologique de la lésion.

La classification de Paris(16) que nous avons détaillée précédemment permet sur le simple aspect macroscopique de la lésion d'estimer la probabilité de cancer sous-muqueux. Les lésions les plus à risque dans le colon sont les lésions sessiles de plus de 2 cm (0-Is) et les lésions avec une ulcération (0-IIc). Les lésions planes (0-IIa) ont un risque négligeable d'atteinte sous muqueuse (figure 12).

La deuxième classification morphologique dédiée aux lésions colorectales est la classification des LST(38) (Laterally Spreading Tumor = tumeurs à Extension Latérale)(figure 13). Celles-ci sont définies comme des lésions de plus de 10 mm plus larges que hautes. Plusieurs types existent en fonction de leur morphologie granulaire ou non (surface lisse) et de la présence ou non d'un macro-nodule ou d'une ulcération. Si le risque de cancer sous-muqueux est là aussi négligeable en cas de LST granulaire homogène (lésion plane, sans macro-nodule), le risque dépasse largement les 10% en cas de présence d'un macro-nodule de plus 10 mm ou de forme non granulaire.

Une fois le risque évalué par l'analyse macroscopique, une analyse fine vasculaire(39) (classification de SANO-figure 14) et glandulaire(40) (classification de KUDO-figure 15) réalisée à l'aide d'endoscope HD avec chromo-endoscopie et fort grossissement va permettre de repérer les zones potentiellement dégénérées superficiellement. Ces zones présentent généralement des irrégularités des réseaux vasculaires et glandulaires, mais avec un réseau persistant.

Le débat existe alors entre les pro-ESD et les pro-EMR pour ce type de lésions(41). Les pros-EMR arguent une efficacité de la mucosectomie pour 90% des malades au prix de procédures plus simples, plus rapides et moins coûteuses mais avec une récurrence dans 10 à 20% des cas généralement traitable par voie endoscopique(42). Les pro-ESD justifient une attitude tout ESD permettant une analyse histologique de qualité, permettant de traiter tous

les patients souffrant d'adénocarcinomes superficiels, un taux de récurrence négligeable malgré une procédure plus longue, plus coûteuse et théoriquement plus risquée. La différence de coût de la procédure pourrait toutefois être contrebalancée par le prix des contrôles coloscopiques itératifs en cas de mucosectomie piece-meal(43). L'école japonaise et l'école occidentale débattent depuis de nombreuses années et aucune donnée comparative prospective randomisée n'existe pour l'instant pour pouvoir répondre à cette question.

Certains préconisent l'attitude la plus séduisante : réserver l'ESD aux lésions avec cancer envahissant la sous-muqueuse(44). Malheureusement la prédiction histologique a une efficacité limitée et si elle permet d'éliminer avec une précision proche de 100% la présence de cancer sous-muqueux en cas d'absence de critère morphologique de gravité et de réseau vasculaire et glandulaire, sa spécificité et sa VPP pour l'identification du cancer sous-muqueux est très faible rendant à l'heure actuelle cette stratégie inapplicable en pratique. Il s'agit là encore d'un autre avantage théorique de l'ESD qui permet de simplifier l'étape de caractérisation au vu de l'analyse histologique parfaite(45). Le but est alors en cas d'ESD d'éliminer une atteinte profonde nécessitant une prise en charge chirurgicale et non de chercher à identifier une zone de cancer superficiel, plus difficile à repérer pour choisir entre mucosectomie fragmentée et ESD.

En cas de lésions dysplasiques ou de cancer intra-muqueux, la présence de marges horizontales positives n'impose pas une prise en charge chirurgicale de rattrapage et une surveillance endoscopique étroite peut être proposée.

En cas de présence d'un cancer sous-muqueux, le traitement endoscopique est curatif en cas d'infiltration de la sous-muqueuse sur moins de 1000 microns, de l'absence d'embolies lymphovasculaires, de tumeur bien différenciée et de l'absence de bourgeonnement tumoral.

Dans tous les autres cas une chirurgie de rattrapage avec curage ganglionnaire est indispensable.

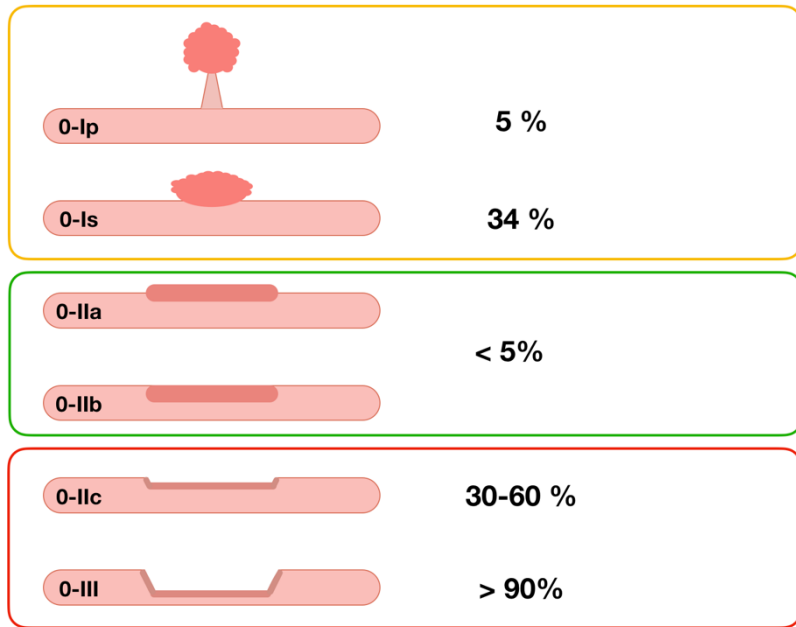


Figure 12: Risque de cancer sous-muqueux en fonction de la classification de Paris dans le colon

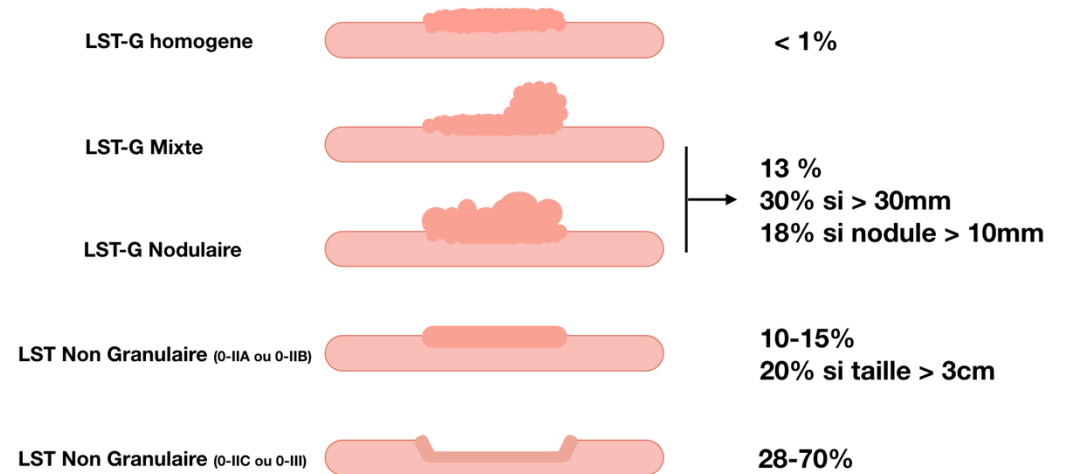
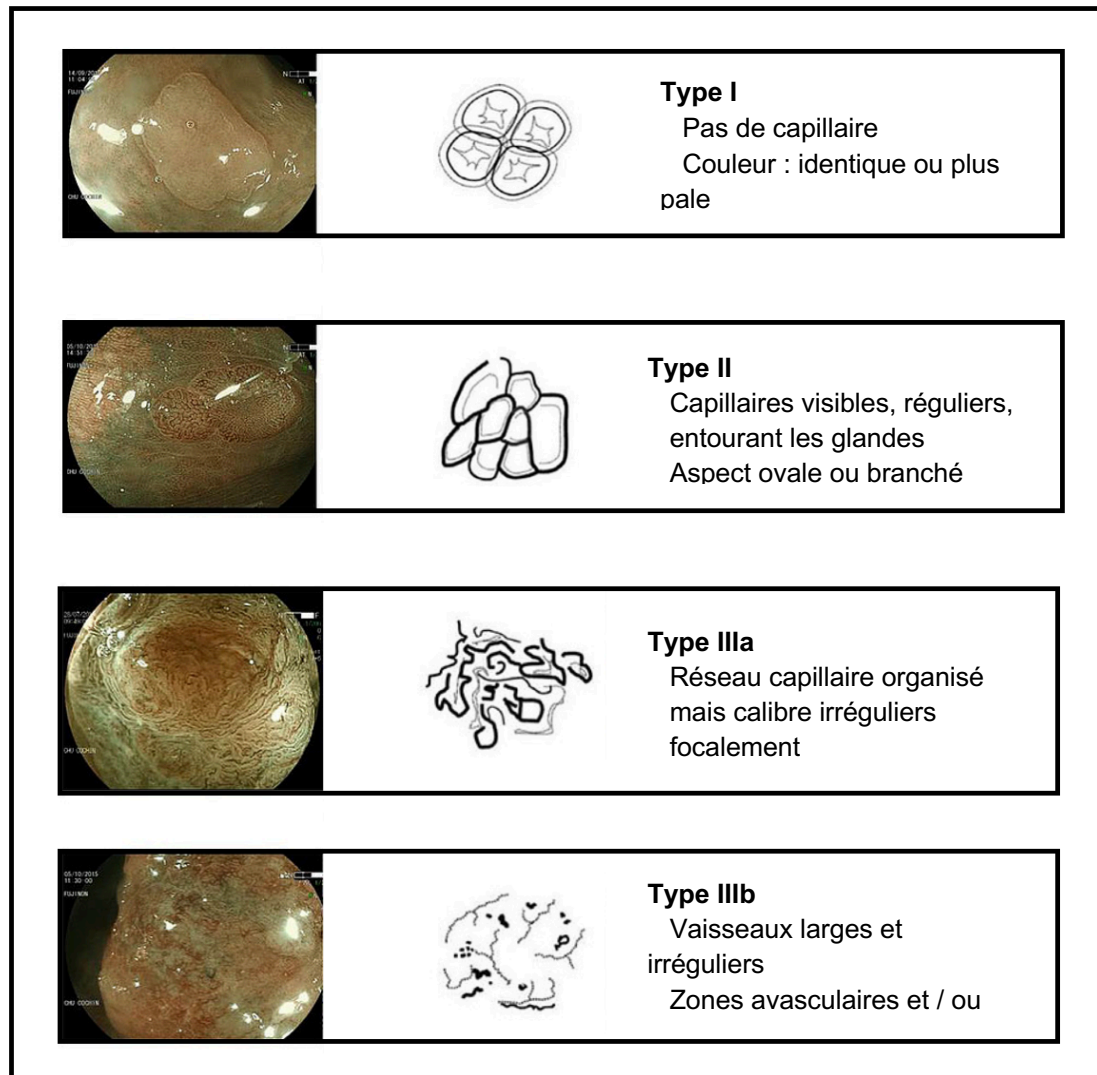


Figure 11: Risque de cancer sous-muqueux en fonction de la classification des LST dans le colon



Type I : Polype hyperplasique ou muqueuse normale. Pas de résection nécessaire

Type II : Adénome. Résection en polypectomie ou mucosectomie

Type IIIa : Adénocarcinome focal superficiel. Résection monobloc nécessaire, en faveur d'une dissection sous muqueuses

Type IIIb : Adénocarcinome profond ne permettant pas une résection endoscopique.

Figure 13: Classification de SANO(46) (Vascular pattern)

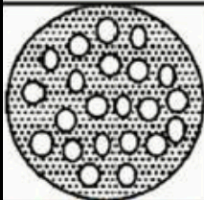
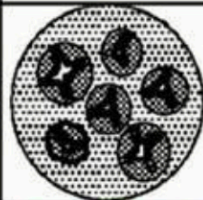
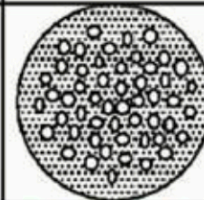



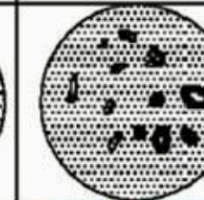
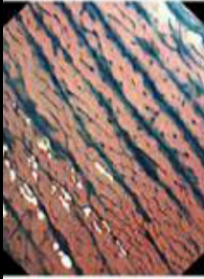

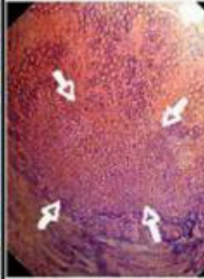


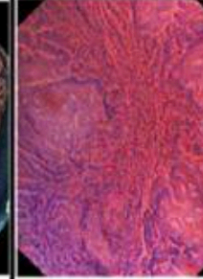
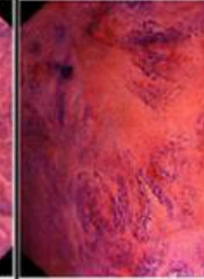
| I | II | III s | III L | IV | V | V |
|---|---|---|--|---|---|---|
|  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |
| Cryptes Normales | Polype Hyperplasique | Adénome | Adénome | Adénome | Cancer Superficiel | Cancer Profond |

Figure 14: Classification de KUDO(40) (Pit Pattern)

Partie II. TRAVAIL DE THESE : UTILISATION DU MODELE ANIMAL POUR LA FORMATION ET LA RECHERCHE EN DISSECTION SOUS-MUQUEUSE

II.1. Formation à la dissection sous-muqueuse : prérequis

La dissection sous-muqueuse est une technique nécessitant un haut niveau de technicité endoscopique individuelle. Elle nécessite une habileté nouvelle, avec des mouvements de l'endoscope spécifiques à cette procédure. Elle impose également la connaissance d'une nouvelle sémiologie dite du 3^{ème} espace (espace sous-muqueux). Elle nécessite également une maîtrise parfaite des techniques d'hémostase endoscopique, l'hémorragie per-procédure étant systématique, mais aussi une maîtrise des techniques de fermeture des perforations qui surviennent 10 fois plus fréquemment qu'en cas d'endoscopie diagnostique(47). La maîtrise complète de l'environnement électrique et en particulier des courants propres à la dissection sous-muqueuse (Swift Coag, Forced Coag, Dry cut, Spray Coag) est également indispensable.

Enfin une maîtrise parfaite des outils de chromo-endoscopie et du principe de caractérisation endoscopique est un prérequis obligatoire pour ne pas proposer de geste de résection endoscopique compliquée comme l'ESD pour des lésions qui ne sont plus des tumeurs superficielles et qui ne seront pas curables par un geste de résection endoscopique.

II.1.1. Différence Europe-Japon

Originaire du Japon, l'ESD a été développée pour le traitement des adénocarcinomes gastriques superficiels endémiques dans ce pays.

Rapidement les japonais ont organisé et encadré la formation à cette technique prometteuse(48) :

- connaissance théorique sur les indications
- observation de cas auprès d'experts (20 cas)
- assistance en tant qu'aide opératoire de cas réalisés par un expert (5 à 10 cas)
- entraînement sur modèle animal (30 cas)
- premiers cas réalisés avec l'aide d'un expert (10 à 20 cas) pour des lésions antrales de moins de 2 cm
- autonomie pour des petites lésions antrales (30 cas)
- extension des indications pour des lésions de plus grande taille et de localisation corporéo-fundique.

Traditionnellement, un minimum de 30 à 40 cas d'ESD gastriques est recommandé au Japon avant de commencer son expérience dans la localisation colorectale(49).

Assez facilement applicable au Japon en raison du recrutement important en lésions gastriques superficielles, cette stratégie de formation basé sur le compagnonage n'est pas du

tout exportable au monde occidental où l'incidence d'adénocarcinomes gastriques superficiels est très faible(50).

L'indication colorectale développée rapidement après l'indication gastrique semble beaucoup plus adaptée au besoin du monde occidental en raison du nombre de lésions précancéreuses ou cancéreuses superficielles diagnostiquées dans le cadre des programmes nationaux de dépistage.

Jusqu'au début des années 2010, des endoscopistes experts occidentaux sont allés observer les experts japonais pour découvrir et apprendre ces nouvelles procédures.

La faible incidence des lésions gastriques et la non-réalisation de l'ensemble de la formation « à la japonaise » explique les premiers résultats pour la plupart décevants pour des lésions colorectales avec des durée de procédure très longues, des taux de résection en-bloc et R0 souvent 20% en deçà des standards japonais et un taux de complication triple(51–57).

La première expérience française résume bien les difficultés de mise en place de cette procédure hors japon. L'étude DISSECMUC(52) incluant l'ensemble des dissections rectales réalisées en France au début de l'expérience française entre Février 2010 et Juin 2012. Les taux de résection en-bloc et R0 étaient respectivement de 64% et de 53%. Une perforation survenait dans 18% des cas. Ces résultats loin des standards japonais (En bloc > 90%, R0 > 80%, Perforation < 5%) malgré la réalisation d'au moins 20 cas d'ESD gastrique animale, posait question sur la formation nécessaire dans les pays occidentaux pour la réalisation d'une telle procédure. L'autre problématique soulevée par cette étude était la question du recrutement minimal nécessaire pour maîtriser une telle procédure. Effectivement, 45 patients ont été inclus consécutivement en 29 mois dans 9 centres soit un cas par centre tous les 5 mois. Il est difficile d'imaginer la maîtrise d'une procédure si celle-ci n'est réalisée que tous les 5 mois.

La problématique de l'absence de recrutement de lésions gastriques pour la formation dans les pays occidentaux questionnait sur la possibilité d'un début directement dans la localisation colorectale(58). Des équipes japonaises publiaient alors des résultats satisfaisants obtenues dans la localisation colorectale par des apprenants sans aucune expérience préalable dans l'estomac. L'utilisation de modèle animaux de type colon de vache(59–61) et de porc, permettait de s'habituer à la finesse de la musculature et de la sous-muqueuse et de la structure en plis particulière à la localisation colorectale.

Suite à l'ensemble de ces résultats, les premières recommandations européennes sur la formation en ESD était proposée(50) :

- pré-requis théorique indispensable sur le matériel et les indications
- observation d'experts, si possible au Japon
- assistance des procédures en tant qu'aide opératoire
- entraînement sur modèles animaux (in vivo et ex vivo) au moins 30 procédures

- procédures sur patient : ordre croissant de difficulté : rectum, estomac distal, estomac proximal, œsophage et colon.

Les experts de cette époque n'arrivèrent pas à se mettre d'accord sur un minimum de recrutement annuel, ni si cette procédure devait être réservée à des centres experts.

II.1.2. Validation d'un modèle de formation : Article 1

N'ayant pas la possibilité d'aller se former au Japon et étant conscient de la place probablement grandissante de cette nouvelle procédure dans la prise en charge des tumeurs superficielles du tube digestif, la première partie de mon travail de thèse a consisté à la création d'un programme de formation locale et efficace pour la pratique de l'ESD.

Notre analyse des recommandations européennes soulignait un manque clair dans le recrutement minimal pour maintenir une compétence acquise après un programme de formation. Nous avons alors réfléchi à comment maintenir cette compétence, une fois la formation initiale validée le temps que le recrutement de lésions humaines suffise à assurer le maintien de la compétence technique.

Après une formation théorique complète sur le matériel, les indications et les stratégies techniques disponibles dans la littérature scientifique nous avons initié notre programme de formation originale. L'idée était après une formation animale sur un modèle de lésions gastriques sur cochons anesthésiés de débiter une activité humaine pour toutes lésions digestives hors localisation colique tout en maintenant notre compétence par un entraînement régulier sur animal. Les cas animaux étaient organisés de manière à ne jamais passer plus d'un mois sans réaliser d'ESD et de manière à être proche des cas humains pour raviver la mémoire procédurale avant le cas humain. A l'image d'un sportif de haut niveau, les cas humains représentaient la « compétition » et les cas animaux correspondaient eux aux « entraînements » indispensables pour être parfaitement efficaces le jour de la compétition.

De plus nous avons rapidement compris que le gastroentérologue occidental pratiquant l'endoscopie interventionnelle n'était pas habitué à réaliser des procédures si longues, dépassant fréquemment les trois heures. Nous avons alors décidé de nous relayer toutes les heures à deux opérateurs pour éviter une fatigue et même un abandon de la procédure expliquant pour une partie non négligeable le taux d'échec de résection en-bloc de la littérature européenne.

En appliquant rigoureusement ce programme de formation sur nos 3 premières années d'activité d'ESD, 62 lésions rectales ont été réséquées avec un taux de résection en bloc de 100% et de résection R0 de 85.5% pour une vitesse moyenne raisonnable à 12,2

mm²/min. 4 patients (6.4%) subirent une perforation sans aucune conséquence clinique et aucune récurrence à 3 mois et 1 an ne fut déplorée.

A l'époque, nos résultats furent les meilleurs résultats carcinologiques rapportés dans la littérature occidentale et validaient notre modèle de formation.



Contents lists available at ScienceDirect

Digestive and Liver Disease

journal homepage: www.elsevier.com/locate/dld

Digestive Endoscopy

A local structured training program with live pigs allows performing ESD along the gastrointestinal tract with results close to those of Japanese experts



Jérémie Jacques^{a,*}, Romain Legros^a, Aurélie Charissoux^b, Laura Mesturoux^b, Claude-Yves Couquet^c, Paul Carrier^a, Tessa Tabouret^a, Virginie Valgueblasse^a, Marilyne Debette-Gratien^a, Anne Le-Sidaner^a, Veronique Loustaud-Ratti^a, Denis Sautereau^a

^a Hepato-Gastro-Enterology Department, University Hospital, Limoges, France^b Pathology Department, University Hospital, Limoges, France^c Veterinary Lab, Limoges, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 17 April 2016

Received in revised form 12 June 2016

Accepted 8 August 2016

Available online 17 August 2016

Keywords:

ESD

Teaching and learning

Training model

ABSTRACT

Background and aims: The high specific skill needed by ESD limit its widespread use in Europe and animal training is recommended in Europe to improve the results of ESD that are far from Japanese at present. We create a local training program using live pigs as models, along with our human cases, to provide continuous exposure to the technique.

Methods: Between February 2013 and December 2015, two young operators performed 55 pig gastric ESDs in parallel with 62 human cases for large superficial cancerous lesions. The number and training dates of pig cases were adapted to those of the human cases to achieve continuous exposure to ESD cases. **Results:** The en bloc, R0, and curative resection rates were 100%, 85.5% (53/62), and 77.5% (48/62), respectively with no recurrence observed during the one year follow up. There was no statistically significant difference in terms of the R0 or curative resection rates among ESDs performed during 2013–2015 (R0: 80% vs. 86.6% vs. 86.4%; Curative: 80% vs. 86.6% vs. 73%).

Conclusion: A local structured training program using live pig models was used to train endoscopists for ESD in humans with high safety and efficiency, similar to results published by Japanese experts.

© 2016 Editrice Gastroenterologica Italiana S.r.l. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Endoscopic submucosal dissection (ESD) has become the standard of care for large superficial gastrointestinal neoplasms [1]. However, the technique involves new and unusual endoscopic skills. This explains the long and flat learning curve, reflecting poor

results of physicians inexperienced in ESD, with reports of higher complication rates and lower R0 resection rates.

ESD originated in Japan, where superficial cancerous gastric lesions are endemic; however the classic mentor-apprentice teaching model could not be applied in Western countries [2] because of well-known epidemiological differences and because of a lack of experts [3]. Consequently, in 2010, the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) published minimal training requirements [4] prior to initiating ESD in Europe: at least five gastric ESD procedures had to be performed on animal models (ex vivo or in vivo) and at least 15 live procedures had to be observed in expert centers. No clear recommendations yet exist but the benefit of training models [5–12] (in vivo and ex-vivo) has been reported in a lot of papers.

Moreover, according to the ESGE [4], ESD should initially be performed at the rectal site, because of the higher number of cases involving this site in Western countries, the relative safety of the

* Corresponding author at: Service d'Hépatogastro-entérologie, CHU Dupuytren, 87042 Limoges, France. Fax: +33 5 55 05 87 33.

E-mail addresses: jeremiejacques@gmail.com (J. Jacques), rom1.legros@gmail.com (R. Legros), aurelie.charissoux@laposte.net (A. Charissoux), laura.mesturoux@gmail.com (L. Mesturoux), claudcouquet@orange.fr (C.-Y. Couquet), p.carrier@hotmail.fr (P. Carrier), tessat@hotmail.fr (T. Tabouret), virginie.valgueblasse@chu-limoges.fr (V. Valgueblasse), gratien.marie@orange.fr (M. Debette-Gratien), anne-le-sidaner@wanadoo.fr (A. Le-Sidaner), veronique.loustaud-ratti@unilim.fr (V. Loustaud-Ratti), denis.sautereau@unilim.fr (D. Sautereau).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2016.08.111>

1590-8658/© 2016 Editrice Gastroenterologica Italiana S.r.l. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

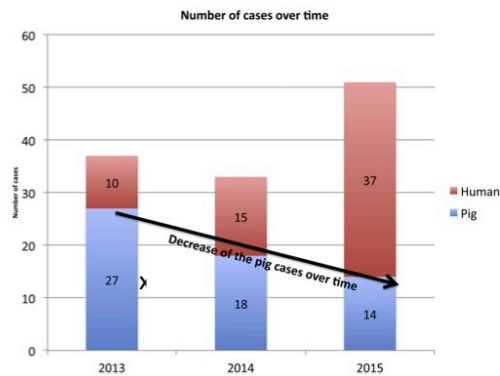


Fig. 1. Number of cases over time.

procedure due to its location under the peritoneal reflection, and the difficulty and morbidity of the surgical alternative. Regular subsequent practice of the ESD procedure is required to increase success and decrease the procedure time and complications.

Despite these recommendations, the first results published by Western teams fell short of those obtained by Japanese experts, with an R0 resection rate between 50 and 80% in European studies, far below the 90% reported by Japanese experts [3].

After a negative experience with our first rectal ESD involving a case of a lateral spreading tumour of the middle rectum (7-h procedure time, piecemeal resection at the end of the procedure), which occurred despite following the European recommendations [4], we decided to initiate a structured local training program with continuous and regular exposure to gastric ESD in *in vivo* pigs, performed in parallel to our human cases.

2. Materials and methods

2.1. Operator experience

Between February 2013 and December 2015, 55 pig gastric ESDs were performed by two young operators (30 and 32 years old at the beginning of the study) in a total of 16 anaesthetised pigs. The more experienced operator was able to autonomously perform interventional endoscopy (ERCP, diagnostic and therapeutic EUS, more than 100 EMR along the gastrointestinal tract) whereas the younger operator was still in training. The operators had each performed five animals ESDs before the beginning of the study.

2.2. Design of the study

After seven pig gastric ESDs, the older operator felt confident to begin human rectal ESDs, whereas the younger operator felt confident after 11 pig gastric ESDs. This "confidence" level was subjectively evaluated by the feeling of being able to perform ESD with good efficacy (*en bloc* resection >80%, R0 resection >70% and perforation rate <10%). In total, 62 human ESDs for large precancerous and superficial cancerous lesions were performed during the study period. In addition, 44 animal ESDs were performed in parallel to maintain continuous exposure to ESD cases (Fig. 1).

2.3. Organization of the training program

In total, 27 pig ESDs were performed during the first year (2013), 18 during the second year (2014), and 10 during the last year (2015)

(Fig. 1). The number of pig cases and the training dates were adapted to those of the human recruitment to achieve continuous exposure to ESD cases.

Taking the pig and human cases together, 34 ESDs were performed in 2013, 33 in 2014, and 47 in 2015. The mean number of ESDs per month was 2.8 in 2013, 2.75 in 2014, and 3.9 in 2015 (Fig. 1). The proportion of pig ESD cases decreased with an increase in recruitment: 79.4% during the first year (2013), 54.5% during the second year (2014), and 21.2% during the last year (2015).

2.4. Animal portion of the study

Domestic Landrace mini-pigs (20–25 kg) that fasted 48 h before the procedure were used for the study. Premedication was performed with intramuscular ketamine (11 mg/kg). Gastric ESDs were performed under general anaesthesia, induced and maintained with intravenous propofol with oro-tracheal intubation. This study was approved by the Institutional Animal Care and Use Committee.

All gastric ESDs were performed using a Hybridknife type T (Erbe medical, Tübingen, Germany), injecting either a glycerol mixture (glycerol 10%, fructose 5%, NaCl 0.9–85%) or normal saline solution, dyed with indigo carmine. A virtual standardised gastric lesion in the corpus or the antrum of the stomach was created using a polypectomy snare using a soft coagulation current (effect 5, 80 W).

The two operators performed all ESDs using an upper gastrointestinal endoscope (Karl Storz 13821PKS; Karl Storz Endoscopy, Tuttlingen, Germany) with a distal cap attached (4-mm length and 3-mm diameter side hole; D201-11304; Olympus, Tokyo, Japan). An endocut Q current (effect 2) was used for the circumferential incision whereas swift coagulation current (effect 4, power 50 W) was used for submucosal dissection. A VIO 200D (Erbe medical, Tübingen, Germany) was used as an electro-surgical unit. One anaesthetised mini-pig allowed between two and five gastric ESDs during a day or half-day of procedures.

The specimen size was measured at the end of the procedure and was defined by the two diameters using the ellipse formula [13]: $\text{area (mm}^2\text{)} = (\text{small diameter (mm)}/2) \times (\text{large diameter (mm)}/2) \times \pi$. Duration was defined as the time between the first marking around the virtual lesion to the end of the dissection and allowed calculating the dissection speed (mm^2/min). The perforation and bleeding rates were also recorded. Bleeding was considered a complication when haemostatic forceps (Coagrasper FD-411 UR; Olympus America Inc., Miami, FL, USA) were needed to achieve haemostasis.

2.5. Human portion of the study

During the same period, 62 large precancerous and superficial cancerous lesions were treated by ESD in the university hospital of Limoges, France (43 rectal lesions, 12 oesophageal lesions, and 7 gastric lesions). A pretherapeutic EUS was performed systematically to eliminate any invasion of the submucosal or the muscular layer and to confirm the absence of regional lymph node metastasis even if no adenocarcinoma was determined by pretherapeutic biopsies. A high-definition video-endoscopy was also performed systematically, with an analysis of the lesion using white-light endoscopy and narrow-band imaging to search for macroscopic signs of submucosal invasion that could contraindicate the ESD.

All except the first five were performed by the two operators, who took turns every hour to expedite the procedures. All procedures were performed using a Hybridknife type T, injecting normal saline solution during the first five procedures and glycerol mixture for the next 57 procedures. All steps involved in the ESD (marking, injection, circumferential incision, submucosal dissection) were performed with the Hybridknife type T using a high-definition video-gastroscope (GIF 190, Olympus) with an accessory channel

branched on a washing pump and a distal cap attached. Prophylactic and curative haemostasis was performed using the Hybridknife with swift coagulation (effect 4, 50W) or soft coagulation current (effect 5, 80 W) when possible; however, haemostatic forceps were used for haemostasis of high-intensity bleeding.

All procedures were performed under general anaesthesia with oro-tracheal intubation and under CO₂ insufflation. Antibiotic prophylaxis with cefoxitine was performed analogously to the local protocol for rectal surgeries. A systematic endoscopic follow-up was performed at 3 and 12 months.

Specimens were attached on a plate of polystyrene with needles and sent for pathological analysis. Size of the specimen, duration and speed of the procedure, bleeding per- and post-procedure, perforations, monobloc resection, R0, and curative resections were recorded prospectively. Per-procedure bleeding was considered a complication when it was intensive and slowed the procedure considerably. Minor bleedings easily controllable by the knife or the coagrasper are classic during ESD and were not considered as a complication. Post-procedure bleeding was considered a complication in cases of bleeding leading to an emergency consultation or hospitalisation and to an endoscopic exploration of the bleeding site. Perforation was so considered in cases of viewing the perirectal space in the rectum, the peritoneum in stomach cases and the peri-oesophageal space in oesophageal cases.

R0 resection was defined by free vertical and lateral margins of dysplasia of at least 1 mm. Curative resection was defined if the specimen met the R0 definition with no risk of lymph node metastasis (lympho-vascular invasion, tumour budding, poor grade differentiation, or submucosal infiltration superior to 1000 µm in cases of rectal adenocarcinoma, 500 µm in cases of gastric or oesophageal adenocarcinoma, and 200 µm in cases of oesophageal squamous cell cancer).

Residual disease was defined by the presence of dysplasia at the first endoscopic follow-up (3 months) and recurrent disease by the presence of dysplasia at the second endoscopic follow-up (12 months), both identified with a high-definition endoscope using white-light endoscopy and narrow-band imaging.

3. Statistical analysis

A descriptive analysis was performed for the human case series and the pig case series. Descriptive data are presented as mean ± standard deviation. Comparisons of linked samples were performed using the two-tailed non-parametric Wilcoxon test because the limited number of samples prevented assuming a normal distribution. Fisher's exact test was used to compare qualitative data. Analyses were performed using the R open source software 3.1.1. A *p*-value of <0.05 was considered significant.

4. Results

4.1. Animal portion of the study

In total, 55 gastric ESDs were performed in the body or the antrum of the stomach of anaesthetised pigs. Of these, 53 (98%) were resected monobloc; only the first ESD of the youngest operator was not resected en-bloc.

The mean size of the specimen was 1046.5 mm² (±527 SD) with a mean large diameter of 38.7 mm (±10.7 SD) and a mean small diameter of 32 mm (±9.4 SD). The mean duration of the procedure was 47 min (±19.3) and the mean speed of dissection was 23.3 mm²/min (±8.3 SD; Table 1). The speed of the procedure increased progressively during the first 10 procedures, reaching a plateau between 25 and 30 mm²/min. The speed of dissection of the 10 first pig ESDs was significantly slower than the speed of all

Table 1
Results of the pig gastric cases.

| | |
|---------------------------------|--|
| Number of pig gastric ESDs | 55 |
| En bloc resection | 98% (54/55) |
| Mean size of specimen | 1046.5 mm ² (+/- 527 SD) |
| Mean large diameter | 38.7 mm (+/- 10.7 SD) |
| Mean small diameter | 32 mm (+/- 9.4 SD) |
| Mean duration of the procedures | 47 min (+/- 19.3) |
| Mean speed of dissection | 23.3 mm ² /min (+/- 8.3 SD) |
| Perforation rate | 2% (1/55) |
| Per procedure bleeding rate | 19.2% (10/55) |

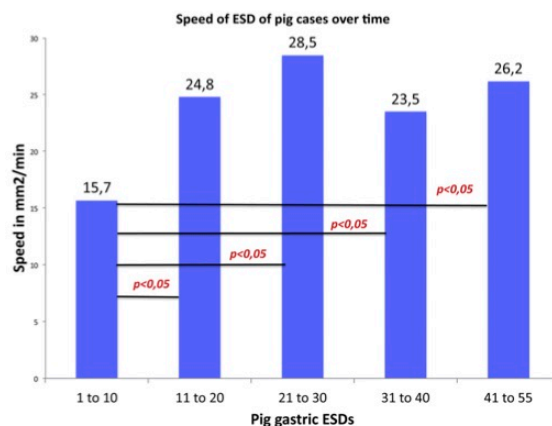


Fig. 2. Speed of ESD of pig cases over time.

following groups of 10 animal ESDs (15.7 vs. 24.8, 28.5, 23.5, and 26.2 mm²/min; *p* < 0.05) (Fig. 2). Only 1 perforation occurred and 10 (19.2%) per-procedure bleedings required the use of coagulation forceps.

4.2. Human portion of the study

In total, 62 ESDs were performed in humans during the same period: 43 (70%) rectal, 12 (19%) oesophageal, and 7 (11%) gastric.

The patients comprised 39 (63%) men with a mean age of 68 (range, 44–88) years. The mean length of stay was 4.1 (range, 2–23) days. The mean size of the lesions was 2084 (range, 235–7134) mm², with a mean large diameter of 54.5 (range 20–105) mm. The mean duration of the procedure was 176.8 (range 30–350) min, and the mean speed of dissection was 12.2 (range 3.14–25) mm²/min (Table 2a). The speed of dissection during year 2 (2014) and year 3 (2015) was twice as fast as during the first year (2013):

Table 2a
Results of the human cases.

| <i>n</i> = 62 | Mean | Min | Max |
|------------------------------|------------|-------|------|
| Age (years) | 68 | 44 | 88 |
| Duration (min) | 176.8 | 30 | 350 |
| Large diameter (mm) | 54.5 | 20 | 105 |
| Small diameter (mm) | 41.5 | 13 | 82 |
| Size (mm ²) | 2084 | 235.5 | 7134 |
| Speed (mm ² /min) | 12.2 | 3.14 | 25 |
| Monobloc resection | 62 (100%) | | |
| R0 resection | 53 (85.5%) | | |
| Curative resection | 48 (77.5%) | | |
| Perforation | 4 (6.4%) | | |
| Delayed bleeding | 6 (9.6%) | | |
| LOS (days) | 4.1 | 2 | 23 |
| 3 months residue | 0/60 (0%) | | |
| 1 year recurrence | 0 (0%) | | |

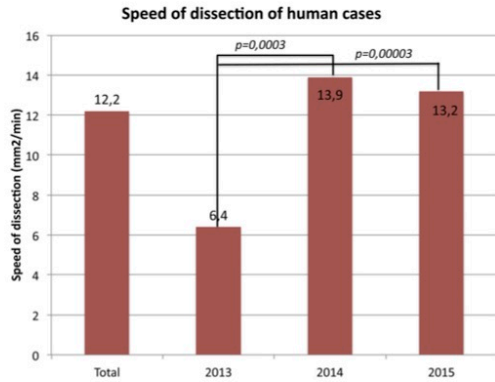


Fig. 3. Speed of dissection over time.

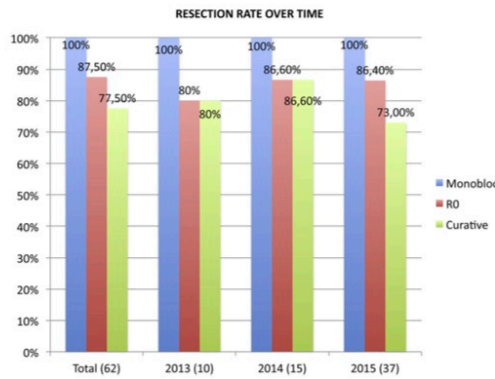


Fig. 4. Evolution of the resection rates over time.

6.4 vs. 13.9 mm²/min ($p=0.00029$) and 6.4 vs. 13.4 mm²/min ($p=0.00002$), respectively (Fig. 3).

All ESDs attempted could be finished as 'en bloc' resections (100%) without any need to switch to piecemeal-EMR; RO resection was achieved in 53 patients (85.5%), with curative resection in 48 patients (77.5%). The RO and curative resection rates were 80% for the 10 ESDs performed in 2013, 86.6% for the 15 ESDs performed in 2014, and 86.4% and 73% for the 37 ESDs performed in 2015 (Fig. 4).

The perforation rate was 6.4% (4/62) in global but 9.3% in the rectal location. All were managed conservatively without any clinical significance. Six (9.6%) delayed bleedings occurred between days 2 and 17 after the endoscopic resection, and all these cases were easily managed by endoscopic haemostasis.

In the rectal sites (Table 2b), pathological analyses revealed in situ adenocarcinoma in 22 (51.1%) cases with no risk factors for lymph node metastasis. High-grade dysplasia was diagnosed in 12 (28%) patients and low-grade dysplasia in 6 (13.9%) patients. One patient had a sm3 adenocarcinoma and one patient had a T2 adenocarcinoma, with a very superficial invasion of the muscularis propria. The surgical procedures were successful with no residual adenocarcinoma and no lymph node metastasis in the definitive pathological analysis. The last patient was treated for squamous cell carcinoma of the anorectal junction. Pathological analysis revealed a sm2 squamous cell carcinoma with a positive lateral margin (in situ SCC), and adjuvant radiotherapy was planned

Table 2b

Results of the rectal cases.

| n = 43 | Mean | Min | Max |
|------------------------------|---------------|-------|------|
| Age (years) | 68 | 50 | 88 |
| Duration (min) | 176.4 | 30 | 245 |
| Large diameter (mm) | 55.7 | 20 | 97 |
| Small diameter (mm) | 43.7 | 15 | 82 |
| Size (mm ²) | 2167.8 | 235.5 | 7134 |
| Speed (mm ² /min) | 12.9 | 3.14 | 23.7 |
| Monobloc resection | 43 (100%) | | |
| RO resection | 35/43 (81.4%) | | |
| Curative resection | 35/43 (79%) | | |
| Perforation | 4 (9.3%) | | |
| Delayed bleeding | 4 (9.3%) | | |
| LOS (days) | 3.6 | 2 | 14 |
| 3 months residue | 0/41 (0%) | | |
| 1 year recurrence | 0/20 (0%) | | |

Table 2c

Results of the esophageal cases.

| n = 12 | Mean | Min | Max |
|------------------------------|------------|-----|------|
| Age (years) | 68.5 | 44 | 85 |
| Duration (min) | 202 | 63 | 350 |
| Large diameter (mm) | 57.3 | 34 | 105 |
| Small diameter (mm) | 36 | 13 | 60 |
| Size (mm ²) | 2143 | 494 | 6300 |
| Speed (mm ² /min) | 10.7 | 3.5 | 25 |
| Monobloc resection | 12 (100%) | | |
| RO resection | 11 (91.6%) | | |
| Curative resection | 9 (75%) | | |
| Perforation | 0 (0%) | | |
| Delayed bleeding | 1 (8.4%) | | |
| LOS (days) | 5.5 | 2 | 23 |
| 3 months residue | 0/12 (0%) | | |
| 1 year recurrence | 0 | | |

Table 2d

Results of the gastric cases.

| n = 7 | Mean | Min | Max |
|------------------------------|-----------|-----|------|
| Age (years) | 65.6 | 45 | 82 |
| Duration (min) | 145.3 | 45 | 240 |
| Large diameter (mm) | 42.6 | 23 | 70 |
| Small diameter (mm) | 37.6 | 22 | 50 |
| Size (mm ²) | 1484 | 397 | 3500 |
| Speed (mm ² /min) | 10 | 6.1 | 14.6 |
| Monobloc resection | 7 (100%) | | |
| RO resection | 7 (100%) | | |
| Curative resection | 5 (71.3%) | | |
| Perforation | 0 (0%) | | |
| Delayed bleeding | 1 (14.3%) | | |
| LOS (days) | 4.5 | 2 | 11 |
| 3 months residue | 0/7 (0%) | 45 | 82 |
| 1 year recurrence | 0/2 | 45 | 240 |

for this case. The RO and curative resection rates were 81.3%. The speed of the procedure when performed on rectal tissue increased progressively during the first year (2013), reaching a plateau of around 14 mm²/min (Fig. 3).

In the esophagus (Table 2c), pathological analyses revealed in situ adenocarcinoma or high grade dysplasia complicated by Barrett's esophagus in three cases (25%). Four patients (33%) were treated for in situ squamous cell carcinoma, and two patients (17%) had sm2 squamous cell carcinoma but were unsuitable for surgery due to their comorbidities. The RO resection rate and curative resection rates were respectively 91.6% and 75%.

In the stomach (Table 2d), pathological analyses revealed intramucosal adenocarcinoma in two patients (28%), high-grade dysplasia in two cases (28%), and low grade dysplasia in one case (14%). One patient (14%) had a T2 neuroendocrine tumour,

which was successfully treated surgically. The last patient had a R0 resected sm2 adenocarcinoma but was unsuitable for surgery.

At 3 and 12 months, no patient of the 60 or 25 patients who received endoscopic follow-up showed residual or recurrent disease. Two patients had rectal strictures, and two had oesophageal stenosis, secondary to an ESD involving more than 3/4 of the circumference, and required endoscopic dilation.

The six patients treated for high-grade dysplasia or adenocarcinoma complicated Barrett's esophagus were treated by radiofrequency ablation of the residual Barrett's esophagus.

5. Discussion

ESD has become the gold standard therapy for superficial large gastrointestinal neoplasms in Japan. ESD allows both mono-bloc resection and high quality pathological evaluation of superficial pre-neoplastic and neoplastic lesions. Indeed, a 90% en-bloc resection rate and an 80% R0 resection rate were reported in a large Japanese series and meta-analysis of the colorectum [14–16], whereas in the stomach [17] and esophagus [18,19], the en-bloc and R0 resection rates exceed 95% and 90%, respectively. However, the development of this highly skilled technique is still limited in Western countries due to the lack of centers with experts in the technique and a lack of gastric cases with ideal lesions for learning and perfecting ESD. Recently, Berr et al. published a review on ESD in Western countries covering all gastrointestinal ESD results published by European expert teams [3]. The en-bloc resection rate and the curative resection rate were lower than those reported in Japan; 90% and 73% in the esophagus, 95% and 72% in the stomach, and 83 and 75% in the colorectum, respectively. In contrast to Japanese results, Western studies reporting results for ESDs that successfully treated less than one-third of colonic lesions, which are more technically challenging than rectal lesions. This bias likely artificially reduced the difference between colorectal ESD results and those of Japanese experts.

The current report comprises one of the largest European prospective studies on ESD of the gastrointestinal tract. Our standardised training program using live pigs allows us to obtain en-bloc and R0 resection rates similar to those of Japanese experts and higher than those of previous European studies. Moreover all non-R0 patients except the two with the epidermoid carcinoma and the T2 adenocarcinoma had margin less than 1 mm with low grade dysplasia and were considered in "contact" with the coagulation line. None of these had clearly invaded margins. These results are confirmed by the absence of residual disease at the control at 3 months.

The use of animal models accelerates the learning curves however, no minimum case-load is required by the ESCE, and pig ESD cases allow continual exposure to this highly skilled procedure (approximately three ESDs per month) until human recruitment becomes sufficient. In DISSECMUC, the only French trial, published last year by Rahmi et al. [20], the en-bloc resection rate was 64%, and the curative R0 resection rate was 53%. No minimum caseload was required, and 45 rectal ESDs were performed in 29 months in nine centers, or a mean of 1 ESD per center every 5 months, which was probably not adequate to allow mastery of this highly skilled procedure. In the first part of this study R0 resection rate and perforation rate were respectively 52% and 34%. Corrective actions were performed including more animal training with improvement of these endpoints (R0 resection: 82% and Perforation: 0%) in the second part of the study. As we previously mentioned a lot of reports have been published about the effectiveness of animal training model (ex-vivo and in-vivo) to learn ESD. However, our training model is the first to date using animal model not only for the initial learning of the technique but also for continuous training in parallel to

human cases in order to maintain the highest exposure to ESD cases that seem for us an important key of success.

In the first year, training using live pigs accelerated the learning curve and compensated for the lack of initial human cases; in the second year, students' skills reached proficiency. Finally, in the last year of the study, despite recruitment of three human ESDs per month, the pig model allowed us to test new devices and to integrate tips and tricks (Tunnel ESD, Clip line traction, pocket ESD, etc.) derived from Japanese experts or our own innovations [21]. In our opinion, ESD in live models should continue to be used in Western countries to reach the competency level of Japanese surgeons.

The other unique characteristic of our program is the close collaboration between two operators for the human procedures. Indeed, the mean procedure duration was around 3 h, with 45 procedures (72%) taking longer than 2 h. The ESD procedure is relatively long, so in our opinion, if the lesion is resectable (no deep infiltration, no fibrosis due to previous endoscopic resection), the most probable reason for a non mono-bloc resection is fatigue that leads to piece-meal resection. Changing surgeons every 45–60 min is one factor that could perhaps explain our 100% en bloc resection rate. A well-designed comparative study is needed to prove this hypothesis.

Finally, the HybridKnife (ERBE, Tübingen, Germany) is a device that combines high-pressure needleless submucosal injection and electrosurgical cutting. Although even in an expert's hands, this device has never proven to be superior, the ease of re-injecting the submucosal flap maintains the highest possible degree of safety that is probably more important in beginners, as reported in previous animal studies [22,23]. The systematic use of this device could explain the high efficiency and the low complication rate reported in our study.

Classically, reports about ESD in western countries come from Expert's teams with well-known international experts [9,20,24–27]. Current guidelines from Western countries mentioned that ESDs should be reserved to expert physicians [1] with a strong experience in other endoscopic interventional procedures. Our results suggest that ESD could perhaps be successfully performed by young physicians after a regular and continuous training period. Other well-designed studies including trained young physicians thanks to animal models are needed to confirm our results.

The principal limitations of this study are the difficulty in exporting such a training program to other Western centers and its single-center design. Such a standardised program is time consuming, costly, and requires close collaboration with a veterinary team that is authorized to perform animal experimentation. Performing regular training program with ex-vivo models that are more easily available could perhaps resolve this issue. However, regular trips to Japan are also time consuming and costly, and our study emphasizes the usefulness of animal models both during the learning process and after reaching a certain competency level. At the time of development of many medical simulation platforms in university hospitals, veterinary structures must be developed jointly to help physicians master challenging endoscopy procedures.

6. Conclusions

Our prospective study of ESD is one of the largest in a single European center. A local training program with a pig model allowed the initiation of human dissections with high safety and efficiency, leading to results close to those published by Japanese experts. Initial training accelerates the learning curve and continuous practice with the pig model allows for the maintenance of constant training until the recruitment of patients becomes sufficient to develop expertise. Regular exposure to ESD cases is one of the most important differences between Japanese and Western centers and regular

pig training could help maintain continuous exposure to this challenging procedure. Such continuous and regular practice seems to be essential for practicing ESD procedures safely and efficiently. A minimal caseload should probably be discussed, and according to our results, at least two ESDs per month could represent a reasonable threshold. Moreover, the collaboration of two physicians during the long procedure and the use of a water jet device that allows regular injections without changing the instrument probably helped to improve the results, in particular during the learning curve and long procedures. Our training model needs to be prospectively and externally validated but can probably be exported to other Western centers.

Conflict of interest

The authors (JACQUES Jérémie, LEGROS Romain, CHARISSOUX, Aurélie, MESTUROUX Laura, COUQUET Claude-Yves, CARRIER Paul, TABOURET Tessa, VALGUEBLASSE Virginie, DEBETTE-GRATIEN, Marilyne, DALOKO Roger, LE-SIDANER Anne, LOUSTAUD-RATTI Veronique, and SAUTEREAU Denis) have nothing to disclose.

Funding

ERBE, Tübingen, Germany provides Hybridknives, VIO 300D and erbe jet 2 system free of charge. Karl Storz Endoscopy, Tuttlingen, Germany provides upper gastro-intestinal endoscope Karl Storz 13821PKS, and video-processor 22203011-114 free of charge.

Acknowledgements

Thanks to Erbe medical and Karl Storz Endoscopy that provide devices free of charge for the pig study.

References

- [1] Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Ponchon T, et al. Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline. *Endoscopy* 2015;47:829–54.
- [2] Bourke M, Neuhaus H. Colorectal endoscopic submucosal dissection: when and by whom? *Endoscopy* 2014;46:677–9.
- [3] Berr F, Wagner A, Kieslich T, et al. Untutored learning curve to establish endoscopic submucosal dissection on competence level. *Digestion* 2014;89:184–93.
- [4] Deprez P, Bergman J, Meisner S, et al. Current practice with endoscopic submucosal dissection in Europe: position statement from a panel of experts. *Endoscopy* 2010;42:853–8.
- [5] Parra-Blanco A. Endoscopic submucosal dissection training with pig models in a Western country. *World Journal of Gastroenterology* 2010;16:2895.
- [6] Parra-Blanco A, González N, González R, et al. Animal models for endoscopic training: do we really need them? *Endoscopy* 2013;45:478–84.
- [7] Berr F, Ponchon T, Neureiter D, et al. Experimental endoscopic submucosal dissection training in a porcine model: learning experience of skilled western endoscopists. *Digestive Endoscopy* 2011;23:281–9.
- [8] Neuhaus H. ESD around the world: Europe. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America* 2014;24:295–311.
- [9] Probst A, Golger D, Anthuber M, et al. Endoscopic submucosal dissection in large sessile lesions of the rectosigmoid: learning curve in a European center. *Endoscopy* 2012;44:660–7.
- [10] González N. Gastric endoscopic submucosal dissection: from animal model to patient. *World Journal of Gastroenterology* 2013;19:8326.
- [11] Parra-Blanco A, Gonzalez N, Arnau MR. Ex vivo and in vivo models for endoscopic submucosal dissection training. *Clinical Endoscopy* 2012;45:350–7.
- [12] Tanimoto MA. Endoscopic submucosal dissection in dogs in a World Gastroenterology Organisation training center. *World Journal of Gastroenterology* 2010;16:1759.
- [13] Pioche M, Ciocîrlan M, Lepilliez V, et al. High-pressure jet injection of viscous solutions for endoscopic submucosal dissection: a study on ex vivo pig stomachs. *Surgical Endoscopy* 2014;28:1742–7.
- [14] Takeuchi Y, Iishi H, Tanaka S, et al. Factors associated with technical difficulties and adverse events of colorectal endoscopic submucosal dissection: retrospective exploratory factor analysis of a multicenter prospective cohort. *International Journal of Colorectal Disease* 2014;29:1275–84.
- [15] Gao Y, Liao C, Tan A, et al. Meta-analysis of endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection for tumors of the gastrointestinal tract. *Endoscopy* 2009;41:751–7.
- [16] Wang J, Zhang X-H, Ge J, et al. Endoscopic submucosal dissection vs endoscopic mucosal resection for colorectal tumors: a meta-analysis. *World Journal of Gastroenterology* 2014;20:8282–7.
- [17] Lian J, Chen S, Zhang Y, et al. A meta-analysis of endoscopic submucosal dissection and EMR for early gastric cancer. *Gastrointestinal Endoscopy* 2012;76:763–70.
- [18] Sun F, Yuan P, Chen T, et al. Efficacy and complication of endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Cardiothoracic Surgery* 2014;9:78.
- [19] Kim JS, Kim B-W, Shin I-S. Efficacy and safety of endoscopic submucosal dissection for superficial squamous esophageal neoplasia: a meta-analysis. *Digestive Diseases and Sciences* 2014;59:1862–9.
- [20] Rahmi G, Hotayt B, Chaussade S, et al. Endoscopic submucosal dissection for superficial rectal tumors: prospective evaluation in France. *Endoscopy* 2014;46:670–6.
- [21] Jacques J, Geyl S, Carrier P, et al. A combination of the clip-with-line method and the tunnel technique during esophageal endoscopic submucosal dissection: a technical solution? *Endoscopy* 2015;47(Suppl. 1):E307–8. UCTN.
- [22] Fukami N, Ryu CB, Said S, et al. Prospective, randomized study of conventional versus HybridKnife endoscopic submucosal dissection methods for the esophagus: an animal study. *Gastrointestinal Endoscopy* 2011;73:1246–53.
- [23] Yahagi N, Neuhaus H, Schumacher B, et al. Comparison of standard endoscopic submucosal dissection (ESD) versus an optimized ESD technique for the colon: an animal study. *Endoscopy* 2009;41:340–5.
- [24] Chevaux JB, Pissevaux H, Jouret-Mourin A, et al. Clinical outcome in patients treated with endoscopic submucosal dissection for superficial Barrett's neoplasia. *Endoscopy* 2015;47:103–12.
- [25] Neuhaus H, Terheggen G, Rutz EM, et al. Endoscopic submucosal dissection plus radiofrequency ablation of neoplastic Barrett's esophagus. *Endoscopy* 2012;44:1105–13.
- [26] Pioche M, Mais L, Guillaud O, et al. Endoscopic submucosal tunnel dissection for large esophageal neoplastic lesions. *Endoscopy* 2013;45:1032–4.
- [27] Repici A, Hassan C, Pagano N, et al. High efficacy of endoscopic submucosal dissection for rectal laterally spreading tumors larger than 3 cm. *Gastrointestinal Endoscopy* 2013;77:96–101.

Conclusion Article 1 : Notre première partie a validé la création d'un programme de formation spécifique à la dissection sous-muqueuse. Pour la première fois, des résultats occidentaux étaient comparables aux résultats japonais qui plus est par des opérateurs jeunes, non connus et n'ayant pas pu bénéficier de séjour au Japon ou dans l'un des rares centres experts européens existants à l'époque. Ces résultats présentés dans de nombreux congrès nationaux et internationaux ont crédibilisé la potentielle expansion de cette procédure dans les pays occidentaux sous réserve d'un programme de formation de qualité.

II.1.3. Formation à l'ESD en 2020 : Recommandations Européennes

Depuis les premières recommandations de formation européenne de 2010 détaillées ci-dessus, la dissection sous-muqueuse a explosé en Europe et particulièrement en France. Le nombre de gastro-entérologues souhaitant se former à cette technique ne cesse de croître alors que nombre de stratégies de formation ont été rapportées dans l'intervalle.

L'ESGE sous l'impulsion de son président français le Pr Thierry PONCHON a décidé d'établir un curriculum permettant d'uniformiser et d'optimiser la formation à l'ESD en Europe. Effectivement la formation à l'ESD ne peut être galvaudée, cette technique ne présentant des avantages par rapport à ses techniques concurrentes (mucosectomie fragmentée et chirurgie) que si elle est pratiquée avec un haut niveau de performance carcinologique (résection en bloc et R0) et un faible taux de complications.

Ces recommandations que nous allons détailler ci-dessous (résumé en figure 17), valident et imposent l'utilisation des modèles animaux (simulation animale) pour l'apprentissage procédurale(62).

1/ PREREQUIS : Habileté et compétences nécessaires pour commencer la dissection sous-muqueuse :

- nécessité de connaissance et de pratique en endoscopie diagnostique, notamment en caractérisation endoscopique
- formation d'endoscopistes déjà autonomes en mucosectomie et formés à la prise en charge des complications (hémorragie, perforation)
- connaissance de la théorie sur les indications, le matériel, les stratégies de dissection sous-muqueuse

2/ FORMATION :

- assister à des conférences et des workshop dédiés avant et pendant la période de formation
- pas de début direct chez l'homme
- phases de formation sur modèles animaux pour l'acquisition de l'habileté manuelle spécifique : au moins 20 procédures sur modèles avec pour les 10 dernières au moins 80% de résection en-bloc sans perforation.
- supervision nécessaire durant l'apprentissage sur modèle
- observation d'experts dans des centres experts pour comprendre les stratégies, apprendre la nouvelle sémiologie et apprendre à gérer les complications. Au moins 20 cas en observation sont recommandés, idéalement dans une courte période de temps.
- début chez l'homme après ces deux étapes en commençant par des petites lésions (<30 mm) du rectum ou de l'antra gastrique. Il n'est pas recommandé de débiter par des lésions coliques.

- nécessité de commencer sous la supervision d'un endoscopiste autonome ESD pour les 10 premiers cas.

3/CONNAISSANCE ET MAINTIEN DES COMPETENCES

- les endoscopistes pratiquant la dissection sous-muqueuse doivent avoir des connaissances sur le matériel d'endothérapie, la technique et le bistouri électrique et ses réglages.

- les endoscopistes pratiquant la dissection sous-muqueuse doivent être capables de correctement estimer la probabilité d'obtenir une résection curative en fonction des caractéristiques de la lésion et doivent connaître le rapport bénéfice/risque de la dissection sous-muqueuse par rapport aux techniques alternatives.

- les endoscopistes pratiquant la dissection sous-muqueuse doivent savoir interpréter les résultats anatomopathologiques des lésions réséquées et savoir différencier une résection curative d'une résection à risque de récurrence locale et enfin d'une résection non curative ainsi que les implications en termes de suivi et de traitement pour chacune de ces situations.

- idéalement les endoscopistes formés en dissection sous-muqueuse devraient commencer l'ESD dans leur propre centre une fois qu'un expert ait confirmé leur niveau de formation théorique et pratique.

- la dissection sous-muqueuse doit être pratiquée dans une structure adaptée capable de prendre en charge les complications précoces et retardées de façon adaptée en particulier avec la possibilité d'hospitalisation des patients et l'accès 24h/24 à une équipe chirurgicale capable d'intervenir sur l'organe traitée.

- une prise en charge des lésions réséquées par un anatomopathologiste expert en tumeurs superficielles du tube digestif est nécessaire.

- pour maintenir la compétence acquise par la formation un recrutement minimal de 25 cas par an est recommandé.

- toutes les procédures réalisées doivent être enregistrées dans une base de données prospectives prenant en compte les classifications endoscopiques de caractérisation, la taille, la localisation, la technique utilisée, le taux de résection en-bloc et R0, les taux de complications, la durée de la procédure et les résultats histopathologiques.

Ce curriculum est un exemple de formalisation de règles de formation indispensables pour la maîtrise de techniques à un haut niveau de technicité telle que la dissection sous-muqueuse. Il va servir de modèle à de nombreuses nouvelles techniques confrontées à la même problématique dans le futur. Il va changer le mode de formation en pouvant être opposable aux gastroentérologues ne le validant pas dans le cadre de leur formation à la dissection sous-muqueuse. Pour la première fois, des experts parlent de recrutement minimal pour une procédure d'endoscopie thérapeutique à l'image des volumes d'intervention recommandés pour la pratique de nombreuses procédures chirurgicales

notamment carcinologiques. Enfin, il intègre notre modèle de formation (Article 1 ci-dessus), soulignant la possibilité de compenser le manque de recrutement initial par des cas sur modèles animaux pour les centres ayant accès à des structures de simulation animale.



ESD training curriculum

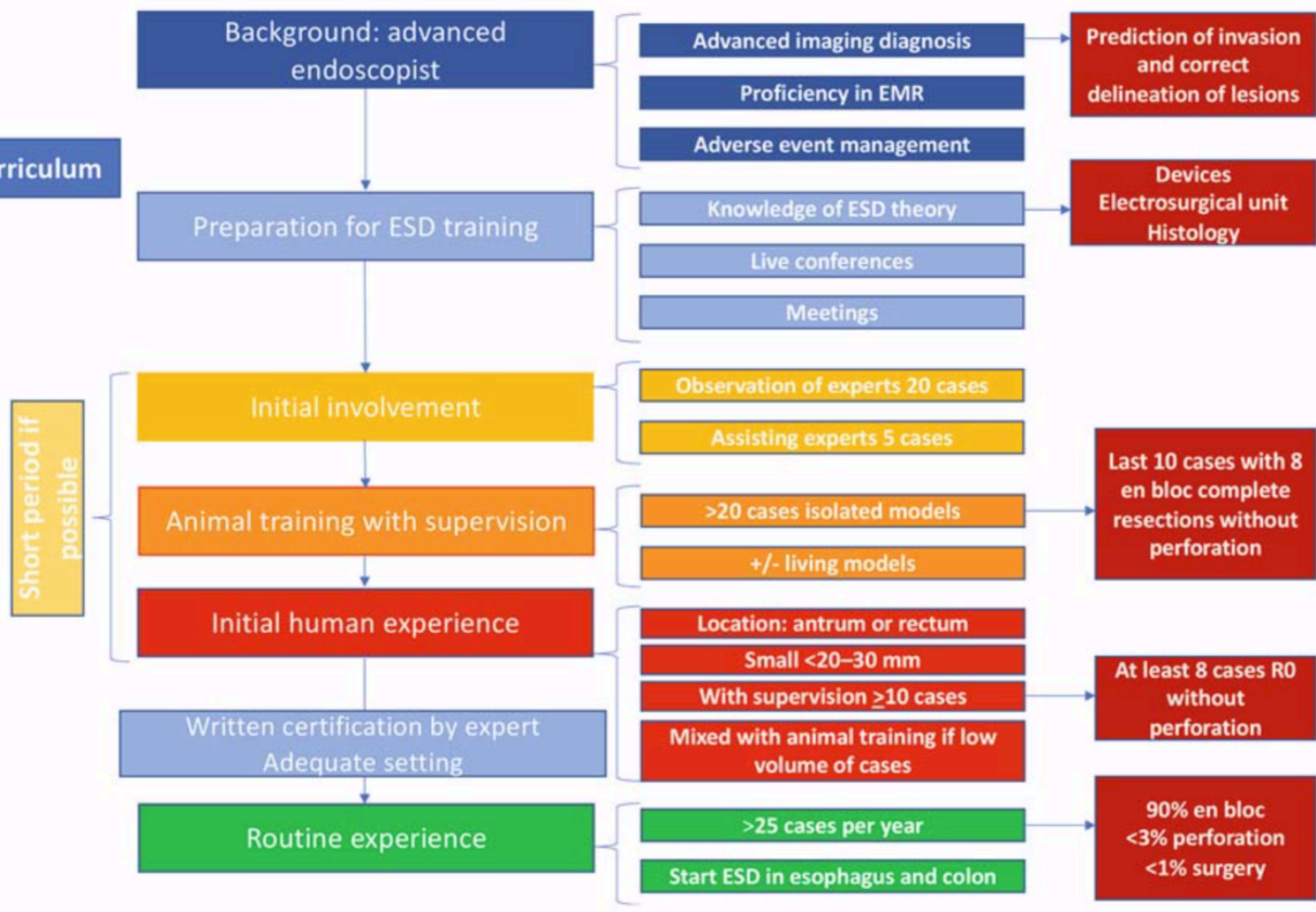


Figure 15: Schéma résumant le curriculum proposé par l’ESGE pour la formation en dissection sous-muqueuse

II.2. Optimisation de la technique de dissection sous-muqueuse

II.2.1. Pourquoi optimiser la dissection sous-muqueuse ?

Si les résultats carcinologiques furent rapidement encourageants voir excellents permettant des résections endoscopiques de qualité carcinologique équivalente à des résections chirurgicales, la difficulté technique de la procédure a rendu initialement sa diffusion difficile que ce soit au Japon ou hors Japon. Effectivement, si dans le cas de petites lésions gastriques antrales, de nombreux japonais sont capables de pratiquer cette procédure, peu d'opérateurs y compris dans ce pays leader la réalisent pour des lésions gastriques de grande taille ou pour des lésions œsophagiennes ou colorectales dont la difficulté technique est bien plus difficile.

Cette difficulté de procédure est marquée dès les premières études par la durée des procédures dépassant souvent les deux heures pour des lésions de 2 à 4 cm. Cette difficulté et ce temps passé semblaient initialement faire partie de l'apprentissage nécessaire pour devenir un maître de la dissection sous-muqueuse au pays des Samourais.

La diffusion de la procédure hors Japon avec les résultats initiaux compliqués rapportés précédemment a poussé les endoscopistes européens à une optimisation de la technique de la dissection sous-muqueuse.

Si les européens ne doutaient pas du potentiel carcinologique de cette nouvelle procédure, sa place dans l'arsenal thérapeutique était difficile à déterminer vu sa difficulté d'apprentissage avec une courbe d'apprentissage longue et plate(63,64) et une organisation des unités d'endoscopie occidentale inadaptée pour bloquer une salle plusieurs heures pour la prise en charge d'une seule lésion alors que ces mêmes salles sont déjà saturées de gestes d'endoscopie diagnostique et thérapeutique. Cette difficulté d'organisation n'était pas présente au Japon dont l'organisation du système sanitaire plus dans la qualité que dans l'optimisation permet de multiplier les salles et les opérateurs, avec un turn-over limité si la qualité du soin le requiert. De plus le long temps de procédure a un impact économique non-négligeable pour les structures d'endoscopie française rémunérées par la T2A (tarification à l'activité). La dissection sous-muqueuse n'ayant aucune cotation spécifique, l'impact économique est lourd que ce soit en coût direct (temps de travail des personnels médicaux et paramédicaux, dispositifs médicaux nécessaires) et indirect (bloc d'endoscopie non utilisé pour des gestes plus courts et rentables)(14).

Certains endoscopistes occidentaux décidèrent alors d'abandonner cette technique, justifiant que l'ensemble des lésions à bas risque pouvait être traités par mucosectomie en-bloc ou fragmentée selon la taille, et que la chirurgie n'était pas une catastrophe pour les rares

(10%) lésions superficielles avec invasion sous-muqueuse non traitables par mucosectomie(65–69).

D'autres dont nous faisons partie, ont insisté après avoir vu la simplicité des suites opératoires y compris après des résections longues et complexes, en particulier dans des localisations (œsophage, estomac et rectum) où la morbidité à court et moyen terme de l'acte chirurgical est majeure.

La bonne exposition de la couche sous-muqueuse est le facteur déterminant à une résection complète, rapide et sécuritaire. Cependant l'endoscopiste est « un manchot », sa main dominante étant représenté par l'endoscope, il ne bénéficie pas de deuxième main pour assurer une triangulation indispensable dans le monde chirurgical. La dissection sous-muqueuse avant l'optimisation du matériel et des stratégies peut être comparée au fait de trancher un morceau de bifteck dans son épaisseur avec une seule main tenant un couteau mal aiguisé !!

Nous avons donc décidé de travailler sur le matériel (Articles 2 et 3) et les stratégies de résection (Articles 4, 5, 6 et 7) pour essayer de faciliter et d'accélérer la procédure sans diminuer l'efficacité carcinologique pour permettre la prise en charge d'un maximum de patients et pour la démocratisation de cette procédure prometteuse au plus grand nombre.

II.2.2. Optimiser le matériel (Articles 2 et 3)

Initialement, les premiers couteaux de dissection sou-muqueuse n'avaient pas la possibilité d'injecter du liquide par le même ustensile. Le soulèvement de la couche sous-muqueuse se faisait à l'aide d'une aiguille injectant du sérum-physiologique dans la couche sous-muqueuse sous la lésion. Ce qui imposait des changements répétés du matériel de coupe et d'injection. Ces changements de matériel étaient tant une perte de temps qu'un risque pour la procédure avec le risque de perte de la position de travail parfois particulièrement instable, augmentant le risque de complications (notamment de perforation). De plus le sérum physiologique de par sa faible viscosité et son faible pouvoir osmotique diffusait rapidement hors de l'espace sous-muqueux en raison de l'incision muqueuse circonférentielle autour de la zone à traiter. Le temps de changement des instruments (quelques dizaines de secondes) pouvait dans certaines situations périlleuses suffire à observer une réduction drastique et dangereuse de l'espace de travail sous-muqueux.

Les équipes japonaises compensèrent une partie de cette difficulté par l'utilisation de solutés visqueux à la résorption plus lente et à une capacité de soulèvement supérieure. L'hydroxyethyl-amidon, le glycérol puis l'acide hyaluronique furent les premières pierres à l'édifice de l'optimisation de la dissection sous-muqueuse.

En Europe, en 2007, deux entreprises européennes, une lyonnaise NESTIS® et une allemande ERBE®, décidèrent de développer des couteaux pouvant injecter du sérum-physiologique à haute pression. Ces bistouris destinés initialement à la chirurgie hépatique par hydro-dissection furent détournés vers la dissection-sous muqueuse endoscopique en pensant que l'injection haute voire très haute pression permettrait une hydro-dissection des fibres de la sous-muqueuse sans utilisation de courant. Les premiers travaux furent décevants sur cette capacité d'hydro-dissection, par contre le soulèvement sous-haute pression était efficace et les capacités de réinjection avec le même matériel permettait un gain de temps et de sécurité par l'absence d'échanges répétés entre le matériel de coupe et celui d'injection.

Si les japonais travaillaient sur les liquides visqueux et les européens sur les couteaux injectant sous-pression l'équipe lyonnaise et la nôtre eurent alors l'idée similaire de combiner ces deux avantages, chacun avec un bistouri différent ; les lyonnais travaillant avec la firme NESTIS® et notre équipe avec la firme allemande ERBE® qui nous avait aidé à la mise en place de notre modèle de formation détaillé précédemment.

L'équipe lyonnaise du Pr PONCHON et du Dr PIOCHE démontrèrent que l'injection haute pression faisait diminuer le taux de perforation de 36 à 4% dans les mains d'un opérateur formé par rapport au bistouri de référence sur un modèle de colon de porc(70). La vitesse de résection était elle aussi augmentée de 50% par rapport au bistouri de référence sans injection. Plus tard, la même équipe démontra la capacité d'injection de l'ensemble des solutés

macromoléculaires par le système NESTIS® ainsi que la supériorité sur modèles ex-vivo de l'utilisation de liquides visqueux injectés sous-haute pression en comparaison avec l'utilisation de sérum-physiologique sous haute pression(71).

De notre côté, après une étude sur animal réalisée par des opérateurs allemands et un opérateur japonais confirmant la supériorité notamment en termes de perforation de l'utilisation du bistouri allemand injectant sous haute pression par rapport aux autres bistouris disponibles à l'époque, nous réalisons deux études comparatives sur l'intérêt de l'injection sous pression de solutés visqueux (Articles 2 et 3). Celles-ci, présentées ci-dessous, sur modèle de cochon anesthésié, dont un essai randomisé en aveugle confirmèrent les résultats des lyonnais mais avec un bistouri différent (Hybridknife de type T, Erbe Medical®, Allemagne). L'injection de glycérol était faisable, sans complication et permettait une résection plus rapide et considérée comme plus facile de lésions virtuelles modélisées par l'empreinte d'une anse diathermique appliquée pendant 5 secondes sur la muqueuse gastrique à l'aide d'un courant de soft coagulation.

Les premiers résultats chez l'homme avec les deux systèmes étaient alors très prometteurs et les opérateurs après avoir essayé ce système de bistouri injectant sous haute pression avaient beaucoup de difficulté à repasser à l'utilisation de bistouri sans injection ou avec injection basse pression qui commençait à se développer en parallèle au Japon.

High-pressure injection of glycerol with HybridKnife for ESD is feasible and increases the ease and speed of the procedure: an in vivo study in pigs and first use in human

Jérémie Jacques · Denis Sautereau · Paul Carrier · Claude-Yves Couquet ·
Maryline Debette-Gratien · Anne Le-Sidaner · Tessa Tabouret ·
Virginie Valgueblasse · Veronique Loustaud-Ratti · Romain Legros

Received: 1 August 2014 / Accepted: 8 January 2015
© Springer Science+Business Media New York 2015

Abstract

Background and aims The HybridKnife water-jet system (ERBE, Tübingen, Germany) has been shown to increase dissection speed and decreased the risk of perforation during endoscopic submucosal dissection (ESD). Glycerol mixture is a viscous, long-lasting solution preferentially used by Japanese ESD experts. The combination of the HybridKnife system with a glycerol solution has not been evaluated to date.

Materials and methods A prospective non-randomised comparative study of ESD with HybridKnife injecting of either a glycerol mixture or normal saline was performed. Twenty dissections (ten per group) were performed on four anaesthetised domestic mini-pigs. Dissection speed (mm²/min), size of the specimen (mm²), duration (min), en bloc resection rate, and bleeding and perforation rates were prospectively recorded. An evaluation of operator comfort

and perception of safety (dissection score) was performed using a visual analogue scale with 0 being the worst score and 10 the best.

Results High-pressure injection of the glycerol mixture and dissection with the HybridKnife was feasible without complications. Dissection was significantly more rapid (1.67-fold) with glycerol injection than normal saline injection (27.44 vs. 16.44 mm²/min; $p < 0.001$). The dissection score was significantly higher in the glycerol group than in the normal saline group (5.9 vs. 2.9; $p < 0.001$). No differences were observed in the rates of en bloc resection, bleeding and perforation. Seven first human cases were also easy without need of preliminary incision and technical complication.

Conclusion High-pressure jet injection of glycerol with HybridKnife for ESD is feasible and increases the speed and safety of the procedure compared with use of normal saline.

Electronic supplementary material The online version of this article (doi:10.1007/s00464-015-4072-6) contains supplementary material, which is available to authorized users.

J. Jacques (✉) · D. Sautereau · P. Carrier ·
M. Debette-Gratien · A. Le-Sidaner · T. Tabouret ·
V. Valgueblasse · V. Loustaud-Ratti · R. Legros
service d'hépatogastro-entérologie, CHU Dupuytren, 2 avenue
Martin Luther-King, 87042 Limoges, France
e-mail: jeremiejacques@gmail.com

D. Sautereau
e-mail: denis.sautereau@unilim.fr

P. Carrier
e-mail: pcarrier@hotmail.fr

M. Debette-Gratien
e-mail: gratien.marie@orange.fr

A. Le-Sidaner
e-mail: anne.lesidaner@chu-limoges.fr

Keywords HybridKnife · Glycerol · Endoscopic
submucosal dissection · Water-jet system

T. Tabouret
e-mail: tssat@hotmail.fr

V. Valgueblasse
e-mail: virginie.valgue@free.fr

V. Loustaud-Ratti
e-mail: veronique.loustaud-ratti@unilim.fr

R. Legros
e-mail: roml.legros@gmail.com

C.-Y. Couquet
laboratoire de recherche et d'analyses de la Haute-Vienne,
Avenue du Professeur Joseph de Léobardy, 87005 Limoges,
France
e-mail: cycopquet.labo@cg87.fr

Published online: 29 January 2015

 Springer

Endoscopic submucosal dissection (ESD) is the method of choice to treat superficial gastrointestinal tumours larger than 20 mm that cannot be resected monobloc by endoscopic mucosal resection (EMR) [1]. Originating from Japanese experts, ESD is a high-risk and time-consuming procedure. The difficulty of the ESD procedure and the epidemiologic differences in superficial gastric tumours between Japan and Western countries explain why ESD is not commonly performed in Western countries outside of specialist centres.

The HybridKnife (ERBE, Tübingen, Germany) allows high-pressure submucosal injection and electro-surgical cutting using the same device. This dissection knife allows more rapid dissection and decreases the risk of perforation during both classical dissection [2–4] and complex procedures such as peroral endoscopic myotomy (POEM) [5, 6]. The individual ESD procedure steps of marking, elevation, incision/dissection and coagulation can be performed using the multi-function HybridKnife without changing instruments, and maintaining the highest possible degree of safety.

Injection of fluid into the submucosa to create a fluid cushion between the lesion and the muscular layer is an essential step in performing ESD safely and efficiently. The ideal fluid should be inexpensive, non-toxic and long lasting, with a superior lifting ability. Normal saline is the most commonly used submucosal fluid, but tends to dissipate rapidly. Viscous solutions have also been developed. The glycerol mixture (5 % glycerol, 10 % fructose, and normal saline solution) is the solution of choice in Japan [7]. The glycerol mixture marketed in Japan (Glyceol[®], Chugai Pharmaceutical Co, Tokyo, Japan), is a hypertonic solution first used intravenously to treat cerebral oedema. It has been used in EMR since 1995 and is superior in terms of en bloc resection rates and safety during EMR [8]. No histopathological or systemic side effects of the glycerol mixture have been described [7, 9].

Use of both the HybridKnife water-jet injection system and glycerol mixture injection should combine their individual benefits. Therefore, an in vivo pig study of gastric ESD with the HybridKnife system combined with glycerol mixture injection was performed, in comparison with the classic HybridKnife system with injection of normal saline.

Materials and methods

Animals

Live, 25–30-kg, domestic mini-pigs were used in this study. The pigs were fasted for 48 h prior to the procedure, and clear liquids were allowed ad libitum. Intramuscular ketamine (11 mg/kg) was administered as a premedication,

and induction was accomplished with intravenous propofol (16 mg/kg). Pigs were killed at the end of the procedure day (1 day = one pig = five gastric ESD). This study was approved by the Institutional Animal Care and Use Committee.

Water-jet system and electro-surgical unit

All gastric ESDs were performed with the ERBEJET 2 water-jet surgical unit (ERBE, Tübingen, Germany). The water-jet pressure can be adjusted from effect 1–80 (this corresponds approximately to 1–80 bar). For gastroenterology applications, an effect between 10 and 50 should be selected, based on the organ in question. Due to the thickness of the pig gastric mucosa, a high effect of 35 was used. Either a glycerol mixture preparation (100 mL) or normal saline was connected to the HybridKnife. Indigo carmine was added to the submucosal fluids as a contrast dye to facilitate identification of the submucosal layer. The glycerol mixture (5 % fructose, 10 % glycerol, and normal saline) was prepared by the pharmacy of our university hospital.

The ERBE VIO 300D generator (ERBE, Tübingen, Germany) with default settings was used as the electro-surgical unit (for marking and coagulation—soft coagulation, effect 5, 80 W; for circumferential cutting—mode Endocut Q, effect 2, cut interval 2, cut duration 2; and for dissection—swift coagulation, effect 4, 40 W).

Endoscopic procedures

Two operators performed all ESDs using an upper gastrointestinal endoscope (Karl Storz 13821PKS, Karl Storz Endoscopy, Tuttlingen, Germany) with a distal cap attached (4-mm-length with a 3-mm-diameter side hole; D201-11304; Olympus, Tokyo, Japan). All gastric ESDs were performed in the antrum or body of the stomach. Four pigs each underwent five gastric ESDs, for a total of 20 ESD procedures.

A virtual standardised gastric lesion was created by application of a polypectomy snare to the gastric mucosa with a soft coagulation current (effect 5, 80 W) before a step-by-step dissection (photo 2–4) was performed.

Specimen size was measured at the end of the procedure and was defined by the two largest diameters using the ellipse formula described by a French group [10]:

$$\text{area (mm}^2\text{)} = (\text{small diameter(mm)}/2) \times (\text{large diameter(mm)}/2) \times \pi.$$

Dissection speed was defined as follows: speed (mm²/min) = area (mm²)/duration (min). Duration was defined as the time between the first marking around the virtual lesion and the end of the dissection.

Perforation and bleeding rates were recorded. Bleeding was considered a complication when the use of haemostatic forceps (CoagrasperTM FD-411 UR, Olympus America INC, USA) was needed to achieve haemostasis.

Operator comfort and sense of safety were evaluated using a visual analogue scale with 10 as the best score and 0 as the worst.

Statistical analysis

A descriptive statistical analysis of the data using mean \pm SD was employed. Comparison of linked samples was performed using the two-tailed non-parametric Wilcoxon test, because the limited number of samples meant that it was not possible to assume a standardised normal distribution. Fisher's exact test was used to compare qualitative data. A p value <0.05 was considered to indicate statistical significance.

Results

Twenty gastric ESDs were performed between June and September of 2013. Ten were performed using injection of the glycerol mixture and ten with normal saline. Injection into the pig stomach is more challenging than the human stomach due to the increased thickness of the mucosal layer (video 1). Thus, in almost half of the pigs in this study, a small incision with the HybridKnife was needed before injection of submucosal fluid to obtain efficient lifting of the virtual lesion (video 2). There was no difference in the need for a preliminary incision according to use of glycerol mixture or normal saline submucosal fluid (Table 1).

High-pressure injection of the glycerol mixture with the HybridKnife was feasible without increased risk of complications such as perforation (Table 1). No perforation occurred in the glycerol or normal saline group. Dissection was significantly faster (1.67 times) with glycerol injection than with normal saline injection (27.44 vs. 16.44 mm²/min; $p < 0.001$). The bleeding rate was 20 % in both groups. The dissection score was significantly higher in the

glycerol group than in the normal saline group (5.9 vs. 2.9; $p < 0.001$), indicating that both operators felt more comfortable and safe performing ESD with the glycerol mixture injection.

Discussion

This was the first study to investigate the feasibility of injecting a viscous solution (glycerol) using the ERBE HybridKnife system. Moreover, this study was the first in vivo demonstration of the feasibility of high-pressure injection of a glycerol mixture. The glycerol mixture is a more viscous solution that enhances lifting of gastric lesions and facilitates dissection. The operators in this study felt more comfortable and safe using the glycerol mixture. The increased elevation of the lesion facilitates dissection by improving the exposure of the submucosal layer. Needle-less water-jet elevation raises the mucosa rapidly and creates a considerably larger fluid cushion. The water-jet injection system combined with the viscosity of glycerol renders the fibres of the submucosa continuously stretched and enables auto-dissection when the scope is pushed beneath the lesion. Moreover, glycerol has been used in endoscopic resection and in the treatment of cerebral oedema in Japan for more than 20 years with no report of systemic side effects or histopathological damage [7, 9]. The HybridKnife water-jet system is superior to traditional devices for various advanced endoscopic procedures, such as ESD and POEM, with decreased procedure times and better safety profiles. The combination of the HybridKnife technology with a viscous solution such as glycerol reduced ESD procedure times in this study, as anticipated.

To our knowledge, only one other water-jet system allows high-pressure injection of viscous fluids. The Nestis Enki 2[®] (Nestis Enki[®] 2, Lyon, France) system has demonstrated the capability of injecting various viscous solutions in a recent ex vivo study [10]. However, this device is available only in the Edouard Herriot Hospital in Lyon, France, unlike the ERBEJET 2 system that is widely available in Western countries.

Table 1 Results

| Solution | Glycerol ($n = 10$) | NaCl 0.9 % ($n = 10$) | p |
|-----------------------------------|-------------------------|-------------------------|----------|
| Mean surface (mm ²) | 1,495 (\pm SD 430.3) | 976 (\pm SD 117.8) | 0.0127 |
| Mean time (min) | 54 (\pm SD 9.43) | 62.6 (\pm SD 17.08) | 0.082 |
| Mean speed (mm ² /min) | 27.44 (\pm SD 5.70) | 16.44 (\pm SD 3.43) | <0.001 |
| Perforation | 0 % | 0 % | NS |
| Bleeding | 20 % | 20 % | NS |
| En bloc resection | 100 % | 100 % | NS |
| Dissection score | 5.9 (\pm SD 0.7) | 2.9 (\pm SD 0.78) | <0.001 |
| Preliminary incision | 5 | 4 | NS |

In this study, the first injection under the lesion was not possible in half of the cases without a preliminary incision. This is likely due to the thickness of the pig gastric mucosal layer. Moreover, the difficulty in initiating submucosal lift of the lesion did not differ according to injection of glycerol or normal saline. These results suggest that no difficulties will exist in humans given the thinness of the human gastric mucosal layer; indeed, endoscopists are aware of the efficacy of the ERBEJET system in humans using normal saline. Additionally, no technical problems were encountered in our seven first human rectal lateral spreading tumour cases (video 3). Lifting of rectal lesions with glycerol was easy without a preliminary incision, and use of this longer-lasting fluid enabled dissections to be performed more rapidly. A randomized control study is ongoing in pigs to confirm the superiority of glycerol with HybridKnife and to confirm the absence of technical problems that can prevent a validation by the supplier that is necessary prior to its diffusion in non-experts centres.

This study had several limitations. It included a small number of cases (10 per group); however, this was a feasibility study and so randomised control trials are needed to confirm the promising preliminary results. The lack of pathology analysis is another limitation. While no histopathological or systemic damage has been reported with the use of glycerol, this study is to our knowledge the first injection of glycerol *in vivo* using a true high-pressure injection system. In the *ex vivo* study by Pioche et al., only 12 bars of pressure were used with the Nestis Enki 2[®] [10, 11], in contrast to the 35 bars in our *in vivo* study. However, our first three human rectal cases exhibited no pathological damage in resected specimens or after the endoscopic control 3 months later (data not published). Finally, other viscous solutions, such as that described by Pioche et al. [10] (hydroxyethyl starch, hyaluronate and poloxamer) could potentially be used for ESD; use of this solution with the HybridKnife system should be evaluated.

Conclusion

Injection of a viscous glycerol solution with the HybridKnife high-pressure system is feasible. This combination provides increased dissection speed during pig gastric ESD and enhances the feeling of security and comfort. Given the difficulty of ESD and the learning curve for this procedure in Western countries, the advantages of use of the combination of the HybridKnife system and the viscous glycerol solution can help to accept and spread the ESD technique especially in non-Asian countries. Further animal and human studies are needed to confirm the results of this study and to validate the technical aspects by the industry supplier.

 Springer

Disclosures ERBE, Tübingen, Germany, provides HybridKnives, VIO 300D and erbe jet 2 system free of charge. Karl Storz Endoscopy, Tuttlingen, Germany, provides upper gastrointestinal endoscope Karl Storz 13821PKS and video processor 22203011-114 free of charge. The authors have nothing to disclose.

References

1. Cao Y, Liao C, Tan A, Gao Y, Mo Z, Gao F (2009) Meta-analysis of endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection for tumors of the gastrointestinal tract. *Endoscopy* 41:751–757. doi:10.1055/s-0029-1215053
2. Lingenfelder T, Fischer K, Sold MG, Post S, Enderle MD, Kaehler GFBA (2009) Combination of water-jet dissection and needle-knife as a hybrid knife simplifies endoscopic submucosal dissection. *Surg Endosc* 23:1531–1535. doi:10.1007/s00464-009-0433-3
3. Yahagi N, Neuhaus H, Schumacher B, Neugebauer A, Kaehler G, Schenk M, Fischer K, Fujishiro M, Enderle M (2009) Comparison of standard endoscopic submucosal dissection (ESD) versus an optimized ESD technique for the colon: an animal study. *Endoscopy* 41:340–345. doi:10.1055/s-0029-1214473
4. Fukami N, Ryu CB, Said S, Weber Z, Chen YK (2011) Prospective, randomized study of conventional versus HybridKnife endoscopic submucosal dissection methods for the esophagus: an animal study. *Gastrointest Endosc* 73:1246–1253. doi:10.1016/j.gie.2010.12.004
5. Cai M-Y, Zhou P-H, Yao L-Q, Xu M-D, Zhong Y-S, Li Q-L, Chen W-F, Hu J-W, Cui Z, Zhu B-Q (2013) Peroral endoscopic myotomy for idiopathic achalasia: randomized comparison of water-jet assisted versus conventional dissection technique. *N, Surg Endosc*. doi:10.1007/s00464-013-3300-1
6. Khashab M, Messallam A, Saxena P, Kumbhari V, Ricourt E, Aguila G, Roland B, Stein E, Nandwani M, Inoue H, Clarke J (2013) Jet injection of dyed saline facilitates efficient peroral endoscopic myotomy. *Endoscopy* 46:298–301. doi:10.1055/s-0033-1359024
7. Uraoka T, Saito Y, Yamamoto K, Fujii T (2009) Submucosal injection solution for gastrointestinal tract endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection. *Drug Des Deliv Ther* 2:131–138
8. Uraoka T, Fujii T, Saito Y, Sumiyoshi T, Emura F, Bhandari P, Matsuda T, Fu K-I, Saito D (2005) Effectiveness of glycerol as a submucosal injection for EMR. *Gastrointest Endosc* 61:736–740
9. Fujishiro M, Yahagi N, Kashimura K, Matsuura T, Nakamura M, Kakushima N, Kodashima S, Ono S, Kobayashi K, Hashimoto T, Yamamichi N, Tateishi A, Shimizu Y, Oka M, Ichinose M, Omata M (2005) Tissue damage of different submucosal injection solutions for EMR. *Gastrointest Endosc* 62:933–942. doi:10.1016/j.gie.2005.07.052
10. Pioche M, Ciocirlan M, Lepilliez V, Salmon D, Mais L, Guillaud O, Hervieu V, Petronio M, Lienhart I, Adriano J-L, Lafon C, Ponchon T (2014) High-pressure jet injection of viscous solutions for endoscopic submucosal dissection: a study on *ex vivo* pig stomachs. *Surg Endosc* 28:1742–1747. doi:10.1007/s00464-013-3378-5
11. Ciocirlan M, Pioche M, Lepilliez V, Gonon N, Roume R, Noel G, Pinset C, Ponchon T (2014) The ENKI-2 water-jet system versus Dual Knife for endoscopic submucosal dissection of colorectal lesions: a randomized comparative animal study. *Endoscopy* 46:139–143. doi:10.1055/s-0033-1344892



HybridKnife high-pressure glycerol jet injection for endoscopic submucosal dissection increases procedural ease and speed: a randomised study in pigs and a human case series

Jérémie Jacques¹ · Sébastien Kerever² · Paul Carrier¹ · Claude-Yves Couquet³ · Maryline Debette-Gratien¹ · Tessa Tabouret¹ · Hugo Lepetit¹ · Sophie Geyl¹ · Veronique Loustaud-Ratti¹ · Denis Sautereau¹ · Romain Legros¹

Received: 23 May 2015 / Accepted: 3 September 2015
© Springer Science+Business Media New York 2015

Abstract

Background and aims Good use of the submucosal space is key during endoscopic submucosal dissection (ESD). High-pressure injection of a long-lasting viscous solution using the HybridKnife water-jet system has been demonstrated to be feasible. We compared jet injection of glycerol and normal saline during pig gastric ESD and assessed its feasibility and efficiency during human ESD.

Materials and methods A blinded randomised controlled study of ESD with the HybridKnife injecting either a glycerol mixture or normal saline and a prospective human case series were performed. Twenty gastric pig dissections (10/group) and 38 human ESDs along the gastrointestinal tract were performed. Dissection speed, specimen size, procedure duration, rates of *en bloc* and R0 resection, and rates of bleeding and perforation were prospectively recorded. An evaluation of operator comfort and perceived

safety (dissection score) was performed using a visual analogue scale with zero being the worst score and ten the best.

Results Dissection was significantly more rapid (1.38-fold) with glycerol injection than with normal saline injection (28.94 vs. 20.91 mm²/min; $p = 0.037$). The dissection score was significantly higher in the glycerol group than in the normal saline group (7.3 vs. 4.7; $p = 0.0064$). No differences were observed in the rates of *en bloc* resection, bleeding, or perforation. The 38 human cases along the gastrointestinal tract revealed good results (*en bloc* resection rate = 100 %, R0 resection rate = 90 %) without any complications.

Conclusion High-pressure jet injection of glycerol with the HybridKnife for ESD increased the speed and operator comfort of the procedure compared with the use of normal saline, and the procedure was safe and efficient for human

✉ Jérémie Jacques
jeremiejacques@gmail.com

Sébastien Kerever
sebastien.kerever@univ-paris-diderot.fr

Paul Carrier
pcarrier@hotmail.fr

Claude-Yves Couquet
cycouquet.labo@c87.fr

Maryline Debette-Gratien
gratien.marie@orange.fr

Tessa Tabouret
tessat@hotmail.fr

Hugo Lepetit
hugo.lepetit@hotmail.fr

Sophie Geyl
sophiegeyl@hotmail.com

Veronique Loustaud-Ratti
veronique.loustaud-ratti@unilim.fr

Denis Sautereau
denis.sautereau@unilim.fr

Romain Legros
roml.legros@gmail.com

¹ Service d'hépatogastro-entérologie, CHU Dupuytren, 2 Avenue Martin Luther-King, 87042 Limoges, France

² Service de Biostatistique et Information Médicale Hôpital Saint Louis AHP, 1 Avenue Claude Vellefaux, 75475 Paris Cedex 10, France

³ Laboratoire de recherche et d'analyses de la Haute-Vienne, Avenue du Professeur Joseph de Léobardy, 87005 Limoges, France

ESD. The advantages of using a combination of the HybridKnife system and a viscous glycerol solution will help to spread the use of the ESD technique, particularly in non-Asian countries.

Keywords HybridKnife · Glycerol · Endoscopic submucosal dissection · Water-jet system

Endoscopic submucosal dissection (ESD) is the method of choice to treat superficial gastrointestinal tumours >20 mm that cannot be resected *en bloc* during endoscopic mucosal resection [1]. ESD was developed by Japanese experts and is a high-risk and time-consuming procedure.

The HybridKnife (ERBE, Tubingen, Germany) is a device that combines high-pressure needleless submucosal injection and electrosurgical cutting. This dissection knife allows for more rapid dissection and decreases the risk of perforation during classical dissection [2–4] and complex procedures, such as peroral endoscopic myotomy [5, 6]. All individual ESD procedural steps can be performed with this knife, avoiding time-consuming instrument changes. Moreover, the ease of re-injecting the submucosal flap maintains the highest possible degree of safety.

The fluid recommended by the manufacturer is normal saline solution. Normal saline is inexpensive, widely available, and non-toxic, but it is not long-lasting and tends to dissipate rapidly. A glycerol mixture (5 % glycerol, 10 % fructose, and normal saline solution) has supplanted normal saline solution in the non-water-jet ESD system because it is longer-lasting than normal saline solution and was the first hypertonic solution used intravenously to treat cerebral oedema. Glycerol has been used for endoscopic mucosal resection since 1995 and is superior in terms of *en bloc* resection rates and safety [7]. No histopathological or systemic side effects of the glycerol mixture have been described [8, 9].

The HybridKnife water-jet injection system and a glycerol mixture for injection should be combined based on their individual benefits. Our first prospective animal study confirmed the feasibility of high-pressure glycerol injection using the HybridKnife for ESD [10]. Compared with the classic normal saline injection, injecting a viscous glycerol solution with the HybridKnife high-pressure system provides increased dissection speed during pig gastric ESD and enhances security and comfort; however, that study was not blinded or randomised.

Therefore, in this study, we performed an *in vivo* blinded, randomised gastric ESD pig study with the HybridKnife system and a glycerol injection mixture and compared the results with those obtained with the classic HybridKnife system injecting normal saline. We also

report our descriptive results of the first 38 cases of human ESD using this procedure.

Materials and methods

Animals

Domestic mini-pigs (weight 25–30 kg) were used in this study. The pigs were fasted for 48 h prior to the procedure, but clear liquids were allowed *ad libitum*. Intramuscular ketamine (11 mg/kg) was administered as a premedication, and anaesthesia was induced with intravenous propofol (16 mg/kg). The pigs were killed at the end of the day. This study was approved by the Institutional Animal Care and Use Committee.

Water-jet system and electrosurgical unit

All gastric ESDs were performed with the ERBEJET 2 water-jet surgical unit (ERBE). The water-jet pressure can be adjusted to an effect from 1 to 80 (corresponds to approximately 1–80 bar). An effect of 10–50 is selected for gastroenterology applications based on the organ in question. Due to the thickness of the pig gastric mucosa, a high effect of 30 was used and was increased by 5 until elevation was obtained. Once the operator was in the submucosal space, pressure was decreased to 20 to decrease the bleeding risk. Either a glycerol mixture (100 mL) or normal saline (100 mL) was connected to the HybridKnife by a nurse because the operators were blinded to the injection fluid. Randomisation was performed using a system of envelopes (ten marked glycerol and ten marked normal saline). Indigo carmine was added to the submucosal fluid as a contrast dye to facilitate identification of the submucosal layer. The glycerol mixture (5 % fructose, 10 % glycerol and normal saline) was prepared by the university hospital pharmacy.

The ERBE VIO 300D generator (ERBE) was used as the electrosurgical unit at default settings.

Endoscopic procedures

Pig gastric ESD

Two operators performed all ESDs using an upper gastrointestinal endoscope (Karl Storz 13821PKS; Karl Storz Endoscopy, Tuttlingen, Germany) with a distal cap attached (4-mm-length and 3-mm-diameter side hole; D201-11304; Olympus, Tokyo, Japan). All gastric ESDs were performed in the antrum or body of the stomach.

A virtual standardised gastric lesion was created in the gastric mucosa with a 10-mm-diameter polypectomy snare using a soft coagulation current (effect 5, 80 W) before dissection.

The specimen size was measured at the end of the procedure and was defined by the two largest diameters using the ellipse formula described by a French group [11]: $\text{area (mm}^2) = (\text{small diameter (mm)/2}) \times (\text{large diameter (mm)/2}) \times \pi$.

The dissection speed was defined as follows: $\text{speed (mm}^2/\text{min)} = \text{area (mm}^2)/\text{duration (min)}$. Duration was defined as the time between the first marking around the virtual lesion to the end of the dissection.

R0 resection was defined when all snare coagulation marks with lateral margins were visible on the specimen.

The perforation and bleeding rates were also recorded. Bleeding was considered a complication when haemostatic forceps (Coagrasper™ FD-411 UR; Olympus America Inc., Miami, FL, USA) were needed to achieve haemostasis.

Operator comfort and safety were evaluated using a visual analogue scale (10 as the best score and 0 as the worst).

Human ESD

The same data were recorded as those for pig ESD, but per-procedure bleeding was considered a complication when it was intensive, forced the use of haemostatic forceps, and slowed the procedure considerably.

Statistical analysis

For the pig randomised study, the sample size calculation was based on the results of our first animal study in which we expected an increase in speed from 18 to 27 mm²/min using a glycerol injection. We estimated that a sample of 20 patients would provide at least 90 % power and an alpha level of 5 %. Descriptive data are presented as mean \pm standard deviation. Comparisons of linked samples were performed using the two-tailed nonparametric Wilcoxon test because the limited number of samples prevented assuming a normal distribution. Fisher's exact test was used to compare qualitative data.

A descriptive analysis was performed for the human case series. An analysis of the risk factors of the consumption of more than one knife during the procedure was performed. The potential risk factors for knife consumption >1 were selected, and the rule of ten events per variable to enter into the logistic regression model was respected, recording 20 events into the cohort would allow two predictor variables to be entered into the logistic regression. All categorical variables were analysed using Fisher's

exact test. Univariate odds ratios (OR) and 95 % confidence intervals (95 % CI) were also estimated. After assessment of possible collinearity between categorical variable, the logistic regression model was constructed using a forward stepwise selection procedure in which the knife consumption >1 was the dependent variable. Independent and clinically relevant predictors were entered into the model if a significant association ($p < 0.2$) was identified on univariate analysis. All tests were two-sided at the 0.05 significance level. Analyses were performed using the R open source software 3.1.1 (available online at <http://www.R-project.org>). A p value of <0.05 was considered significant.

Results

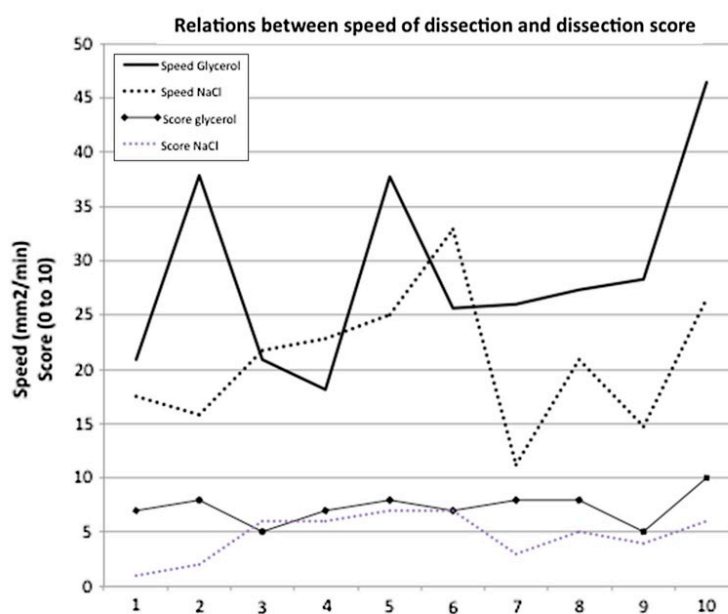
Twenty gastric ESDs were performed from April 2013 to July 2015. Ten cases were randomised to the glycerol mixture group and ten to the normal saline group.

HybridKnife high-pressure injection of the glycerol mixture was achieved without an increased risk of complications, such as perforations (Table 1). No perforations occurred in the glycerol or normal saline group. Dissection was 1.38 times faster for the glycerol injection than for the normal saline injection (28.94 vs. 20.91 mm²/min; $p = 0.037$). The bleeding rate was 20 % in both groups. The dissection score was significantly higher in the glycerol group than in the normal saline group (7.3 vs. 4.7; $p = 0.0064$), indicating that both operators felt more comfortable and safer performing ESD with the glycerol mixture than with normal saline. A direct correlation was found between the dissection score and the speed of the procedure (Fig. 1), indicating that the operators felt comfortable when the procedure proceeded quickly. The HybridKnife pressure alarm sounded twice in the normal saline group and three times in the glycerol group. The *en bloc* resection rate was 100 % in both groups, and the R0 resection rate was 90 % in the normal saline group and 100 % in the glycerol group ($p = 1.00$). No difference in the size of the resected specimens was detected (1166.3 vs. 1080.9 mm; $p = 0.55$).

Thirty-eight ESDs with precancerous or cancerous lesions of the gastrointestinal tract were performed with combined use of the HybridKnife system and high-pressure glycerol injection (Table 2a). Twenty-four rectal lesions (Table 2b) were resected using this procedure; 19 were large lateral spreading tumours, and five were large sessile polyps (O-Is in the Paris classification). Six gastric (Table 2c) and eight oesophageal (Table 2d) lesions were also resected. The ERBE jet setting was adjusted rapidly to 12 bars for the rectum, 15 bars for the oesophagus, and 20 bars for the stomach because it did not alter elevation

Table 1 Results of the randomised pig study

| Solution | NaCl 0.9 % (n = 10) | Glycerol (n = 10) | p |
|-----------------------------------|---------------------|--------------------|--------|
| Mean surface (mm ²) | 1080.9 (±SD 268.3) | 1166.3 (±SD 361.4) | 0.55 |
| Mean time (min) | 53.60 (±SD 12.01) | 42.60 (±SD 14.08) | 0.103 |
| Mean speed (mm ² /min) | 20.91 (±SD 6.37) | 28.94 (±SD 9.02) | 0.037 |
| Perforation | 0 % | 0 % | 1 |
| Bleeding | 30 % | 20 % | 1 |
| <i>En bloc</i> resection | 90 % | 100 % | 1 |
| R0 resection | 90 % | 100 % | 1 |
| Dissection score | 4.7 (±SD 2.1) | 7.3 (±SD 1.5) | 0.0064 |
| Failure of the HybridKnife | 2 | 3 | 1 |

Fig. 1 Relations between speed of dissection and dissection score

efficiency, but decreased bleeding considerably due to the high pressure. The mean procedural time was 183.9 min. The mean specimen size was 2027 mm², and the mean two largest diameters were 49.9 and 39.7 mm. It was always possible to inject glycerol with the HybridKnife regardless of lesion location or use of retrovision. The *en bloc* resection rate was 100.0 %, the R0 resection rate was 90.0 % (34/38), and the curative resection rate was 86.8 % (33/38) because one gastric lesion was an sm2 adenocarcinoma that was R0 resected but was theoretically surgically contraindicated in view of the patient's medical history. The pathological analysis revealed invasive cancer in one patient (2.6 %), superficial cancer in 25 patients (63.1 %), high-grade dysplasia in 12 (31.6 %), and low-

grade dysplasia in 1 (2.6 %). No recurrence was observed at 3 months (0/24) or 12 months (0/12) during follow-up. Per-procedural bleeding occurred in 36.8 % of cases (14/38), and post-procedural bleeding occurred in 5.2 % of cases (2/38). All cases were managed endoscopically, and only two perforations (5.6 %) were treated endoscopically. No abnormalities due to the high-pressure glycerol injection were detected in the pathological specimen analysis.

Failure of the HybridKnife system occurred in 52.6 % of cases (20/38). The mean duration and the mean size of specimen of procedures with a failure of the HybridKnife were significantly higher than those without failure of the knife (138 vs. 223 min; $p = 0.002$ and 1662 vs. 2603 mm²; $p = 0.049$). Per-procedure bleeding requiring

Table 2 Descriptive results of the human case series

| | |
|---|-------------------|
| <i>(a) Human case series results (n = 38)</i> | |
| Mean procedure time (min) | 183.9 (±SD 89.8) |
| Mean large diameter (mm) | 49.9 (±SD 25.7) |
| Mean small diameter (mm) | 38.7 (±SD 20.4) |
| Mena size of the specimen (mm ²) | 2027 (±SD 1635) |
| En bloc resection | 38/38 (100 %) |
| R0 resection | 34/38 (90 %) |
| Curative resection | 33/38 (86.8 %) |
| Pathological analysis | |
| Invasive cancer | 1/38 (2.6 %) |
| Superficial cancer | 24/38 (63.1 %) |
| High-grade dysplasia | 12/38 (31.6 %) |
| Low-grade dysplasia | 1/38 (2.6 %) |
| Per-procedural bleeding | 18/38 (47.3 %) |
| Perforation | 2/38 (5.6 %) |
| Post-procedural bleeding | 2/38 (5.6 %) |
| 3 months recurrence | 0/33 (0 %) |
| 12 months recurrence | 0/14 (0 %) |
| <i>(b) Rectum ESD results (n = 24)</i> | |
| Mean procedure time (min) | 184.4 (±SD 93.1) |
| Mean large diameter (mm) | 59.5 (±SD 19.8) |
| Mean small diameter (mm) | 46.5 (±SD 16.1) |
| Mena size of the specimen (mm ²) | 2507 (±SD 1673) |
| En bloc resection | 24/24 (100 %) |
| R0 resection | 21/24 (87.5 %) |
| Curative resection | 21/24 (87.5 %) |
| Pathological analysis | |
| Invasive cancer | 1/24 (4.1 %) |
| Superficial cancer | 16/24 (66.6 %) |
| High-grade dysplasia | 7/24 (29.1 %) |
| Low-grade dysplasia | |
| Per-procedural bleeding | 10/24 (41.6 %) |
| Perforation | 2/24 (8.3 %) |
| Post-procedural bleeding | 2/24 (8.3 %) |
| 3 months recurrence | 0/19 (0 %) |
| 12 months recurrence | 0/9 (0 %) |
| <i>(c) Stomach ESD results (n = 6)</i> | |
| Mean procedure time (min) | 147.4 (±SD 93.9) |
| Mean large diameter (mm) | 41.4 (±SD 19.5) |
| Mean small diameter (mm) | 35.2 (±SD 13.3) |
| Mena size of the specimen (mm ²) | 1451 (±SD 1290.6) |
| En bloc resection | 6/6 (100 %) |
| R0 resection | 5/6 (83. %) |
| Curative resection | 4/6 (66.6 %) |
| Pathological analysis | |
| Invasive cancer | 1/6 (16.6 %) |
| Superficial cancer | 2/6 (33.3 %) |
| High-grade dysplasia | 2/6 (33.3 %) |
| Low-grade dysplasia | 1/6 (16.60 %) |

Table 2 continued

| | |
|--|-------------------|
| Per-procedural bleeding | 4/6 (66.6 %) |
| Perforation | 0/6 (0 %) |
| Post-procedural bleeding | 0/6 (0 %) |
| 3 months recurrence | 0/6 (0 %) |
| 12 months recurrence | 0/1 (0 %) |
| <i>(d) Oesophagus ESD results (n = 8)</i> | |
| Mean procedure time (min) | 205.4 (±SD 10.6) |
| Mean large diameter (mm) | 54.8 (±SD 8.5) |
| Mean small diameter (mm) | 21.5 (±SD 12) |
| Mena size of the specimen (mm ²) | 1238.8 (±SD 86.6) |
| En bloc resection | 8/6 (100 %) |
| R0 resection | 8/8 (100 %) |
| Curative resection | 8/8 (100 %) |
| Pathological analysis | |
| Invasive cancer | 0/8 (0 %) |
| Superficial cancer | 5/8 (62.5 %) |
| High-grade dysplasia | 3/8 (37.5 %) |
| Low-grade dysplasia | 0/8 (0 %) |
| Per-procedural bleeding | 4/8 (50 %) |
| Perforation | 0/8 (0 %) |
| Post-procedural bleeding | 0/8 (0 %) |
| 3 months recurrence | 0/8 (0 %) |
| 12 months recurrence | 0/4 (0 %) |

the use of a haemostatic forceps was more frequent in cases with a failure of the HybridKnife (60 vs. 33.3 %; $p = 0.1$). At the end of the study during the last nine ESD, a systematic regular cleaning of the knife was performed during the procedure to try to prevent the failure of the HybridKnife. Failure of the knife was less frequent in these last nine cases than in the first 29 cases (33 % vs 58 % $p = 0.19$).

In univariate and multivariate analysis, only a procedure time superior to 180 min was a statistically significant risk factor for failure of the knife (Table 3a, b).

Discussion

The results of this blinded randomised study confirm our previously published preliminary results. The HybridKnife high-pressure glycerol injection accelerated and facilitated the ESD procedure. The increased lesion elevation facilitated dissection by improving exposure of the submucosal layer. Needleless water-jet elevation raised the mucosa rapidly and created a considerably larger fluid cushion. The water-jet injection system combined with the viscosity of glycerol continuously stretched the submucosal fibres and enabled auto-dissection when the scope was pushed

beneath the lesion. The 20 years of experience using glycerol as a submucosal fluid for endoscopic procedures by Japanese experts has resulted in a very good safety profile that was confirmed by our human case series. The HybridKnife water-jet system is superior to traditional devices for various advanced endoscopic procedures, such as ESD and peroral endoscopic myotomy, with a decreased procedural time and better safety profile. The combination of the HybridKnife technology with a viscous solution could be a supplementary technical advance to facilitate such difficult procedures, particularly during the learning curve.

Only one other water-jet system allows high-pressure injection of viscous fluids. The Nestis Enki 2[®] system (Nestis Enki[®] 2, Lyon, France) was demonstrated to inject various viscous solutions in a recent ex vivo study [11] and in a human case series recently published [12]. However, this device is available only in the Edouard Herriot Hospital, Lyon, France, unlike the ERBEJET 2 system, which is widely available in Western countries.

Injection was always feasible in the 38 human cases, and this system allowed *en bloc* and curative resection rates close to those published by Japanese experts. However, the two operators that performed our procedures were young (32 and 33 years old) with relatively little ESD experience

(15 human cases and 50 pig cases before the study). The combination of the known benefit of the HybridKnife system and the glycerol mixture is partly responsible for our good results.

Technical problems occurred in 30 % of pig cases and 52.6 % of the human cases. This type of failure is well known by the manufacturer and is often related to catheter wear that causes an over-pressure detected by the ERBE jet system. Our impression is that this failure occurred when the knife was twisted by improper handling or when the knife tip was burnt. Careful manipulation of the knife to avoid torsion, frequent reinjection to avoid obstruction and regular knife cleaning with a moistened toothbrush seemed to decrease this failure during the last part of the human case series. There was a tendency of protection of this failure with a regular cleaning of the knife, but this was not statistically significant probably because of a lack of power of this study (only nine cases performed with a systematic regular cleaning). Duration of the procedure longer than 180 min was significantly associated with a failure of the knife. Indeed, increasing the procedure time increased logically the risk of failure increasing torsion phenomena of the injection catheter and increasing the risk of obstruction of the tip of the catheter by burned tissue. Moreover, consumption of more than one classic knife

Table 3 Risk factors for failure of HybridKnife (consumption of more than one knife)

| | Total <i>n</i> = 38 | ESD without failure of HybridKnife (<i>n</i> = 18) | ESD with a failure of HybridKnife (<i>n</i> = 20) | Univariate analysis |
|--|---------------------|---|--|-------------------------------|
| <i>Descriptive results and univariate analysis</i> | | | | |
| Mean procedure time (min) | 183 (±SD 89) | 138 (±SD 72) | 223 (±SD 84) | <i>p</i> = 0.002 |
| Mean size of the specimen (mm ²) | 2027 (±SD 1635) | 1662 (±SD 1144) | 2603 (±SD 1715) | <i>p</i> = 0.049 |
| Duration | | | | |
| >180 min | 20 (52.6 %) | 6/20 (30 %) | 14/20 (70 %) | OR = 6.07 (CI 95 % 1.49–24.8) |
| <180 min | 18 (47.4 %) | 12/18 (66.7 %) | 6/18 (33.3 %) | <i>p</i> = 0.012 |
| Specimen size | | | | |
| >1200 mm ² | 28 | 11/28 (40 %) | 17/28 (60 %) | OR = 4.53 (CI 95 % 0.97–21.1) |
| <1200 mm ² | 10 | 7/10 (70 %) | 3/10 (30 %) | <i>p</i> = 0.054 |
| Bleeding | | | | |
| Yes | 18 (47.4 %) | 6/18 (33.3 %) | 12/18 (66.7 %) | OR = 3 (CI 95 % 0.80–11.3) |
| No | 20 (52.6 %) | 12/20 (60 %) | 8/20 (40 %) | <i>p</i> = 0.1 |
| Systematic cleaning of the knife | | | | |
| No | 29 | 12/29 (41.3 %) | 17/29 (58.7 %) | OR = 0.35 (CI 95 % 0.07–1.70) |
| Yes | 9 | 6/9 (66.7 %) | 3/9 (33.3 %) | <i>p</i> = 0.19 |
| Variable | OR | CI min | CI max | <i>p</i> value |
| Multivariate analysis | | | | |
| Duration >180 min | 6.13 | 1.42 | 26.45 | 0.015 |
| Bleeding | 3.05 | 0.7 | 13.2 | 0.140 |

without injection catheter is classic during long and difficult ESDs [13]. Decreasing procedure time with increasing experience of the operators and regular cleaning of the HybridKnife will probably decrease the rate of failure of the HybridKnife. Moreover, our results do not definitely link this failure to use of a glycerol mixture because such a failure occurred using the HybridKnife with normal saline solution.

The strength of this study is the combination of pig and human results and the use of a blinded randomised procedure in the pigs. Second, the number of human cases was relatively high, and ESD was performed in the oesophagus, stomach, and rectum. No pathological damage was detected in the resected specimens or at the 3-month follow-up, which confirms the safety of this procedure. Other viscous solutions, such as those described by Pioche et al. [11] (hydroxyethyl starch, hyaluronate, and poloxamer), could potentially be used during ESD; however, use of these solutions with the HybridKnife system should be evaluated.

Third, the two operators are young operators with a relative low experience in ESD, and injection of glycerol with a water-jet injection system seems to accelerate the learning curve and allows very good results in terms of en bloc and R0 resection.

The principal limitation of this study was the lack of a normal control saline solution group in the human cases series. We were so comfortable with the high-pressure glycerol injection during our two pig studies and during the human case series that we did not want to perform ESD using a normal saline solution. Moreover, we preferred not to compare retrospectively our human ESD results using the HybridKnife high-pressure glycerol injection with our results using a high-pressure normal saline injection (15 cases) because these procedures were performed at the beginning of our learning curve and would have been biased.

Conclusion

Injecting a viscous glycerol solution with the HybridKnife high-pressure system increases the dissection speed during gastric ESD in pigs and enhances comfort of young operators. This procedure is feasible and safe in ESD of the human gastrointestinal tract. Regular cleaning of the HybridKnife tip is necessary to avoid technical problems. A randomised study in humans is necessary to confirm the gastric pig ESD results and to confirm use of a glycerol mixture as the standard submucosal fluid for HybridKnife water-jet dissection in young and more experienced operators. Given the difficulty of ESD and the learning curve for this procedure in Western countries, the advantages of using the combination of the HybridKnife system and a

viscous glycerol solution will help to spread the use of this ESD technique, particularly in non-Asian countries.

Compliance with ethical standards

Disclosures Jérémie Jacques, Sébastien Kerever, Denis Sautereau, Paul Carrier, Claude-Yves Couquet, Maryline Debette-Gratien, Tessa Tabouret, Hugo Lepetit, Sophie Geyl, Veronique Loustaud-Ratti, Romain Legros have no conflict of interest. The authors have nothing to disclose. ERBE, Tübingen, Germany, provides HybridKnives, VIO 300D and ERBEJET 2 system free of charge. Karl Storz Endoscopy, Tuttlingen, Germany, provides upper gastrointestinal endoscope Karl Storz 13821PKS, and video-processor 22203011-114 free of charge.

References

- Cao Y, Liao C, Tan A, Gao Y, Mo Z, Gao F (2009) Meta-analysis of endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection for tumors of the gastrointestinal tract. *Endoscopy* 41:751–757. doi:10.1055/s-0029-1215053
- Lingenfelder T, Fischer K, Sold MG, Post S, Enderle MD, Kaehler GFBA (2009) Combination of water-jet dissection and needle-knife as a hybrid knife simplifies endoscopic submucosal dissection. *Surg Endosc* 23:1531–1535. doi:10.1007/s00464-009-0433-3
- Yahagi N, Neuhaus H, Schumacher B, Neugebauer A, Kaehler G, Schenk M, Fischer K, Fujishiro M, Enderle M (2009) Comparison of standard endoscopic submucosal dissection (ESD) versus an optimized ESD technique for the colon: an animal study. *Endoscopy* 41:340–345. doi:10.1055/s-0029-1214473
- Fukami N, Ryu CB, Said S, Weber Z, Chen YK (2011) Prospective, randomized study of conventional versus Hybrid-Knife endoscopic submucosal dissection methods for the esophagus: an animal study. *Gastrointest Endosc* 73:1246–1253. doi:10.1016/j.gie.2010.12.004
- Cai M-Y, Zhou P-H, Yao L-Q, Xu M-D, Zhong Y-S, Li Q-L, Chen W-F, Hu J-W, Cui Z, Zhu B-Q (2013) Peroral endoscopic myotomy for idiopathic achalasia: randomized comparison of water-jet assisted versus conventional dissection technique. *Surg Endosc*. doi:10.1007/s00464-013-3300-1
- Khashab M, Messallam A, Saxena P, Kumbhari V, Ricourt E, Aguila G, Roland B, Stein E, Nandwani M, Inoue H, Clarke J (2013) Jet injection of dyed saline facilitates efficient peroral endoscopic myotomy. *Endoscopy*. doi:10.1055/s-0033-1359024
- Uraoka T, Fujii T, Saito Y, Sumiyoshi T, Emura F, Bhandari P, Matsuda T, Fu K-I, Saito D (2005) Effectiveness of glycerol as a submucosal injection for EMR. *Gastrointest Endosc* 61:736–740
- Uraoka T, Saito Y, Yamamoto K, Fujii T (2009) Submucosal injection solution for gastrointestinal tract endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection. *Drug Des Devel Ther* 2:131–138
- Fujishiro M, Yahagi N, Kashimura K, Matsuura T, Nakamura M, Kakushima N, Kodashima S, Ono S, Kobayashi K, Hashimoto T, Yamamichi N, Tateishi A, Shimizu Y, Oka M, Ichinose M, Omata M (2005) Tissue damage of different submucosal injection solutions for EMR. *Gastrointest Endosc* 62:933–942. doi:10.1016/j.gie.2005.07.052
- Jacques J, Sautereau D, Carrier P, Couquet C-Y, Debette-Gratien M, Le-Sidaner A, Tabouret T, Valgueblasse V, Loustaud-Ratti V, Legros R (2015) High-pressure injection of glycerol with HybridKnife for ESD is feasible and increases the ease and speed of the procedure: an in vivo study in pigs and first use in human. *Surg Endosc*. doi:10.1007/s00464-015-4072-6

11. Pioche M, Ciocirlan M, Lepilliez V, Salmon D, Mais L, Guillaud O, Hervieu V, Petronio M, Lienhart I, Adriano J-L, Lafon C, Ponchon T (2014) High-pressure jet injection of viscous solutions for endoscopic submucosal dissection: a study on ex vivo pig stomachs. *Surg Endosc*. doi:[10.1007/s00464-013-3378-5](https://doi.org/10.1007/s00464-013-3378-5)
12. Pioche M, Lépilliez V, Déprez P, Giovannini M, Caillol F, Piessevaux H, Rivory J, Guillaud O, Ciocirlan M, Salmon D, Lienhart I, Lafon C, Saurin J-C, Ponchon T (2015) High pressure jet injection of viscous solutions for endoscopic submucosal dissection (ESD): first clinical experience. *EIO*. doi:[10.1055/s-0034-1391902](https://doi.org/10.1055/s-0034-1391902)
13. Takeuchi Y, Iishi H, Tanaka S, Saito Y, Ikematsu H, Kudo S-E, Sano Y, Hisabe T, Yahagi N, Saitoh Y, Igarashi M, Kobayashi K, Yamano H, Shimizu S, Tsuruta O, Inoue Y, Watanabe T, Nakamura H, Fujii T, Uedo N, Shimokawa T, Ishikawa H, Sugihara K (2014) Factors associated with technical difficulties and adverse events of colorectal endoscopic submucosal dissection: retrospective exploratory factor analysis of a multicenter prospective cohort. *Int J Colorectal Dis* 29:1275–1284. doi:[10.1007/s00384-014-1947-2](https://doi.org/10.1007/s00384-014-1947-2)

Devant les résultats de ces travaux et le confort et la sécurité ressentie par l'utilisation combinée de la haute pression et de l'injection d'une solution visqueuse à base de glycérol nous avons continué à travailler avec la société allemande dans le but de modifier les défauts de l'hybridknife qui limitait son utilisation. Effectivement, l'injection haute pression à travers l'électrode conductrice augmentait le diamètre de celle-ci entraînant une précision et une vitesse de coupe limitée par rapports aux autres couteaux disponibles et également une rigidité importante de l'ensemble du couteau, rigidité transmise à l'endoscope une fois le couteau à l'intérieur du canal opérateur. Cette rigidité transmise à l'endoscope diminuait la précision du maniement de celui-ci et empêchait une rétrovision complète dans des situations périlleuses la nécessitant. Ces facteurs limitants n'étaient pas assez contrebalancés par l'apport de la haute pression et des travaux de recherche pour la création d'un Hybridknife de type 2 furent débutés.

Le cahier des charges transmis aux ingénieurs de la Commission Recherche et Développement de la firme allemande était simple : maintenir une injection haute pression de solution à base de glycérol jusqu'à au moins 15 bars, en affinant l'électrode pour améliorer la précision et la vitesse de coupe et améliorer de façon importante la flexibilité de l'ensemble du couteau pour pouvoir bénéficier d'une rétrovision maximale. Ces éléments étaient pour nous indispensables pour obtenir un couteau idéal nécessaire pour diminuer nos temps de procédure et se lancer dans la dissection sous-muqueuse colique, représentant la localisation la plus compliquée et pas encore pratiquée efficacement en dehors de quelques centres experts japonais.

Un prototype fut testé au laboratoire (figure 18). Le circuit d'injection était séparé de l'électrode, permettant d'obtenir une électrode fine et très efficace au niveau de ses capacités de précision et de vitesse de coupe. Cette injection séparée se faisait à travers une gaine souple sans perte d'efficacité de la haute-pression et en maintenant la possibilité d'injecter du glycérol. Le design de l'extrémité du couteau était également amélioré avec une extrémité ovoïde souple permettant au couteau de glisser naturellement sur la couche musculaire en éloignant la pointe de l'électrode du muscle, sécurisant la procédure. Enfin un petit plateau était maintenu à l'extrémité de l'électrode dont deux longueurs était possible : 1.5 mm à l'image des autres couteaux de dissection disponibles les plus largement utilisés et 3 mm pour pouvoir à l'aide du plateau travailler en traction et pas uniquement en avançant. Ce travail en traction était un avantage important de ce couteau dans des situations particulièrement difficiles où le plan de coupe devient perpendiculaire et non plus tangentielle.

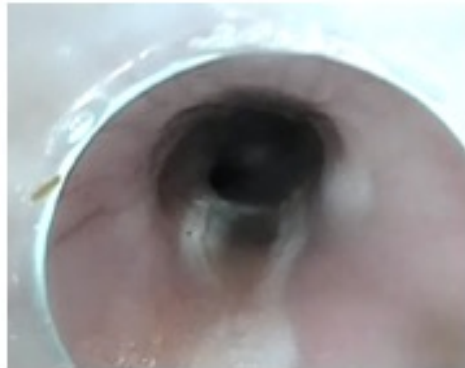
Les premiers tests sur cochon anesthésié dans le cadre d'un protocole sur lésions œsophagiennes virtuelles furent prometteurs. Malheureusement après plus d'une vingtaine de cas et à notre grande surprise la firme allemande décida pour raison commerciale d'abandonner le développement de ce prototype.

Parallèlement le système lyonnais NESTIS® tout aussi prometteur fut racheté par la firme américaine BOSTON SCIENTIFIC®, gardant le couteau de dissection mais abandonnant le système d'injection haute pression à la grande déception des lyonnais.

Le seul système haute pression disponible reste à l'heure actuelle l'hybridknife de première génération de chez Erbe Medical mais dont l'utilisation est surtout un avantage pour les gastroentérologues en cours de formation à l'ESD en raison des inconvénients mentionnés précédemment.

Une prochaine version de l'hybridknife intégrant une partie de nos travaux réalisés sur le prototype précédemment est attendu pour le deuxième semestre de l'année 2020.

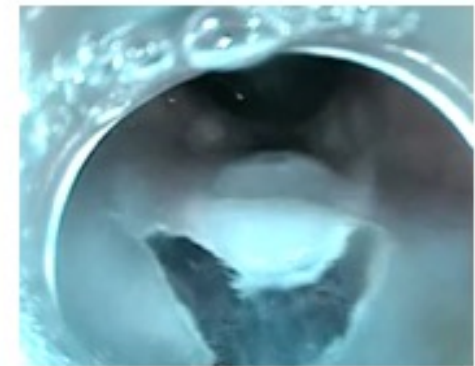
TEST AU LABORATOIRE AVEC UN PROTOTYPE D'HYBRIDKNIFE 2.0



Lésion virtuelle oesophagienne



Injection haute pression



Incision muqueuse précise



Vu de l'extrémité du couteau ovoïde
avec électrode fine



Phase de dissection sous-muqueuse

Figure 16: Test au laboratoire avec un prototype d'hybridknife 2.0

II.2.3. Optimiser les stratégies

Le développement d'un programme de formation efficace et un travail d'optimisation du matériel nous a permis d'obtenir des résultats carcinologiques, un taux de complications et des durées de procédure à peu près équivalents aux résultats issus de la littérature japonaise.

Cependant, la pratique de l'ESD restait difficile avec une faible démocratisation en dehors de quelques centres experts français ou européens. Le principal facteur limitant restant, pour l'organisation européenne des blocs d'endoscopie digestive, la durée de procédure chutant avec la formation et les progrès matériels de 4h en moyenne à un peu plus de 2h ; durée toujours trop importante pour permettre une diffusion importante de la technique nécessaire pour pouvoir prendre en charge l'ensemble des patients qui souffrent de tumeurs superficielles. Le débat était toujours très passionné avec de nombreux détracteurs à cette procédure en raison principalement de sa difficulté technique mise en évidence par les durées de procédure.

Nous avons alors décidé conjointement avec l'équipe Lyonnaise du Pr PONCHON et du Dr PIOCHE de travailler sur les stratégies permettant d'accélérer les procédures et de diminuer les complications sans remettre en cause les résultats carcinologiques.

Le raisonnement était simple, l'exposition de la couche sous-muqueuse étant le facteur clef, il fallait développer des stratégies permettant d'obtenir la meilleure exposition possible permettant une coupe rapide et sécuritaire. La stratégie évidente à développer était la triangulation, dont l'absence est la grande différence technique entre la dissection endoscopique et les dissections chirurgicales qu'elles soient en laparotomie, en laparoscopie, ou en chirurgie robotique.

II.2.3.1. Œsophage

La dissection sous muqueuse œsophagienne est plus difficile techniquement que l'ESD gastrique en raison de l'étroitesse de la lumière œsophagienne diminuant considérablement la manœuvrabilité de l'endoscope et également par le stress engendré par les conséquences d'une éventuelle perforation à l'étage thoracique(72).

La stratégie initiale d'incision muqueuse circonférentielle autour de la lésion puis de dissection de la couche sous-muqueuse s'est vite retrouvée limitée dans l'œsophage qui restait alors une indication de rares centres experts en Europe mais également au Japon.

Effectivement au fur et à mesure de la résection, la pièce qui est de moins en moins attachée au plan profond se tord sur elle-même, chute dans la partie gastrique rendant l'exposition de la sous-muqueuse aléatoire, ralentissant la procédure et augmentant les risques de perforation.

Les japonais ont alors développé des techniques de traction, en attachant un clip hémostatique et un fil dentaire à la partie supérieure de la lésion après réalisation de l'incision muqueuse circonférentielle. Cette traction permettait de maintenir telle une main gauche la lésion tendue, évitant les rotations et inversion du spécimen et améliorant l'exposition de la couche sous-muqueuse. Les durées de procédures étaient alors réduites d'un facteur 2(73–77).

Parallèlement en Europe, l'équipe lyonnaise développait la technique dite du « tunnel » dérivée de la myotomie endoscopique. Profitant de la structure tubulaire, longitudinale de l'œsophage, l'idée était de créer une triangulation naturelle par la réalisation d'un tunnel sous la muqueuse(78). Après une incision muqueuse uniquement aux parties distale et proximale de la lésion, l'endoscope est avancée longitudinalement dans la couche sous-muqueuse et un tunnel est créé sous la lésion. La position de l'endoscope dans ce tunnel crée une triangulation naturelle permettant une excellente exposition de la couche sous-muqueuse. L'absence d'incisions latérales diminue également la fuite des liquides injectés diminuant la nécessité de réinjection et accélérant encore la procédure, en particulier à l'époque des couteaux sans injection intégrée. Les résultats publiés par l'équipe lyonnaise étaient sans appel avec un taux de résection R0 de plus de 80% et une vitesse de résection augmentée d'un facteur 3 par rapport à la technique standard.

Notre équipe adopta rapidement cette stratégie de tunnel facilitante dans cette localisation difficile et dangereuse. Cependant si la phase de tunnelisation était assez simple et systématisée, la phase de résection des berges à la fin du tunnel pouvait être extrêmement difficile et risquée. Nous retournions alors au laboratoire animal pour tester différentes stratégies pour faciliter la résection des berges : de façon antérograde (de la bouche vers l'estomac), de façon rétrograde (de l'estomac vers la bouche), en laissant des ponts muqueux maintenant la tension, en utilisant un couteau à bout isolé (IT knife nano, Olympus®, Japon). Cependant aucune de ces stratégies ne nous semblait miraculeuse. Nous décidions alors de combiner les astuces lyonnaise et japonaise en mettant en place en fin du tunnel une traction par fil pour maintenir une exposition de berges satisfaisantes. Le résultat fut immédiatement probant et nous réalisions alors en partenariat avec l'équipe lyonnaise une étude bicentrique (Article 4) prospective consécutive de l'ensemble des cas de dissection sous-muqueuse œsophagienne traité par cette technique. Les résultats étaient probants : résection en bloc 100%, résection R0 88.7%, perforation 0%, vitesse de résection 25.5 mm²/min.

Par l'amélioration successive des stratégies la vitesse était passée de 5.4 mm²/min en technique « historique » à 16.9 mm²/min grâce à la stratégie du tunnel à 24.5 mm²/min avec la stratégie « tunnel + clip ».

Ces résultats étaient les meilleurs carcinologiquement de la faible littérature occidentale sur la dissection sous-muqueuse œsophagienne et étaient comparables à ceux

de la littérature japonaise avec une vitesse de résection supérieure. Ces résultats étaient renforcés par la participation de 4 opérateurs différents, d'expérience limitée et ne pouvant être considérés comme des experts à l'époque.

L'efficacité de cette stratégie était telle qu'il ne nous parut pas éthique de réaliser un essai randomisé chez l'homme initialement prévu.

The “tunnel + clip” strategy standardised and facilitates oesophageal ESD procedures: a prospective, consecutive bi-centric study

Jérémie Jacques¹ · Romain Legros¹ · Jérôme Rivory² · Aurélie Charissoux³ · Denis Sautereau¹ · Thierry Ponchon² · Mathieu Pioche²

Received: 25 January 2017 / Accepted: 8 March 2017
© Springer Science+Business Media New York 2017

Abstract

Introduction ESD is the treatment of choice for superficial neoplasms of the oesophagus; ESD is oncologically efficient and associated with less morbidity than the surgical alternative. ESD requires a high level of skill, being both technically challenging and time consuming. Therefore, ESD is often reserved for experts. A combination of a tunnel technique with clip-line traction may enable optimisation of oesophageal ESD.

Patients and methods From January 2015 to December 2016, we performed a prospective two-centre case study of consecutive “tunnel + clip” oesophageal ESD. Four young operators (each of whom had performed fewer than 50 ESDs and fewer than five oesophageal ESDs) treated patients requiring ESD using the tunnel + clip method. This involves generation of a classic tunnel beneath the lesion, with constant traction being applied by a clip with a line placed at the oral side of the tunnel.

Results Sixty-two lesions (25 SCCs and 34 ADK/HGDs complicating Barrett’s oesophagus) were consecutively resected. The en bloc, R0, and curative resection rates were 100% (62/62), 88.7% (55/62), and 74.2% (46/62), respectively. No perforation was noted. The mean ESD velocity was 24.5 mm²/min for lesions of mean length 59.6 mm. The tunnel + clip approach greatly aided the procedure. No pathological damage caused by clipping was evident.

Conclusion Use of the tunnel + clip strategy to treat oesophageal ESD is effective and safe, even when performed by physicians with little prior experience. It is thus possible to standardise ESD of superficial oesophageal neoplasms and increase the velocity of dissection. Our procedure will encourage the use of oesophageal ESD in Western countries.

Keywords Oesophageal ESD · Countertraction · Tunnel ESD · Clip with line

Electronic supplementary material The online version of this article (doi:10.1007/s00464-017-5514-0) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ Jérémie Jacques
jeremiejacques@gmail.com
Romain Legros
rom1.legros@gmail.com
Jérôme Rivory
jeromerivory@gmail.com
Aurélie Charissoux
aurelie.charissoux@chu-limoges.fr
Denis Sautereau
denis.sautereau@unilim.fr
Thierry Ponchon
thierry.ponchon@chu-lyon.fr

Mathieu Pioche
mathieu.pioche@chu-lyon.fr

¹ Service d’hépatogastro-entérologie, CHU Dupuytren, 2 avenue Martin Luther-King, 87042 Limoges, France

² Service d’hépatogastro-entérologie, Hôpital Edouard Herriot, Hospices civils de Lyon, 5 place d’Arsonval, 69003 Lyon, France

³ Service d’anatomopathologie, CHU Dupuytren, 2 avenue Martin Luther-King, 87042 Limoges, France

ESD is the treatment of choice for superficial neoplasms of the oesophagus. ESD is oncologically efficacious [1] and associated with less morbidity than the surgical alternative. Recently, the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) [2] confirmed that ESD should serve as the standard of care for superficial squamous cell carcinomas (SCCs) of the oesophagus >10 mm in diameter and for visible lesions >15 mm in diameter complicating Barrett's oesophagus (BE).

However, ESD requires a high level of skill, being challenging and time-consuming, so its performance is often limited to experts. The narrow lumen of the oesophagus limits scope manipulation, and the thinness of the muscularis propria increases the risk of perforation. Thus, the oesophagus is considered one of the more challenging locations for ESD [3]. Good exposure of the submucosal layer is key for efficient and safe ESD. Counter-traction methods [4, 5] and the tunnel dissection technique [6, 7] have been reported to optimise submucosal exposure and facilitate oesophageal ESD; however, each of these approaches has certain disadvantages, in particular at the ends of the procedures (involving rotation or inversion of the specimen, or difficult exposure of the edges of the tunnel). Risky blind dissection is sometimes required. A combination of the tunnel technique with the clip-with-line traction method [8] mitigates these disadvantages, enabling optimisation of oesophageal ESD. Herein, we report the first prospective two-centre study of the use of the tunnel+clip strategy to perform oesophageal ESD for the treatment of superficial neoplasms.

Patients and methods

From January 2015 to December 2016, we conducted a prospective two-centre case study of consecutive tunnel+clip oesophageal ESD procedures performed by four young endoscopists working at the University Hospitals of Limoges and Lyon. All consecutive oesophageal ESDs of patients with precancerous or superficial cancerous lesions were enrolled, and data were recorded prospectively. The study was approved by the Institutional Review Boards of both hospitals and all patients gave written informed consent.

Operator experience

Four young operators (32–34 years of age) performed all consecutive ESD procedures. At the beginning of the study, they had performed fewer than five human oesophageal ESD procedures and fewer than 50 ESD human ESD

Fig. 1 Schematic description of the “tunnel+clip” strategy: **A** Oesophageal lesion after marking; **B** Mucosal incision at the distal part of the lesion; **C** Mucosal incision at the proximal part of the lesion; **D** Tunneling beneath the lesion end of the tunnel; **F** and **G**: Mucosal incisions of the two lateral edges of the tunnel; **H** End of the mucosal incision with clip attached at the proximal part of the tunnel; **I** and **J** dissections of the submucosa of the two lateral edges with good exposure thanks to the clip countertraction; **K** end of the dissection and extraction of the resected specimen thanks to the clip; **L** resected area

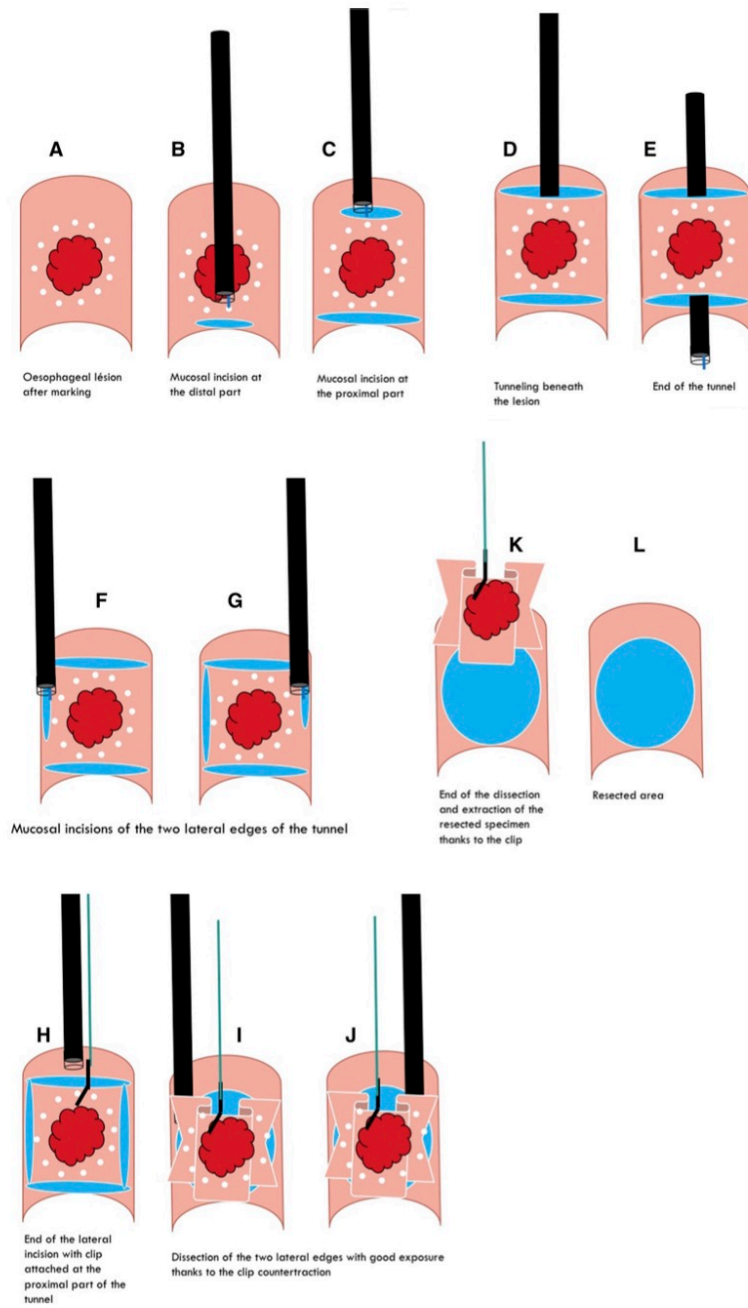
procedures in total. All had received ESD training using animals (50 for each operator).

Materials

We used a high-definition upper gastrointestinal endoscope with a 2.8-mm-diameter working channel (GIF-HQ190; Olympus, Tokyo, Japan) and a distal transparent hood (4 mm in length, with a 3-mm-diameter orifice; D201-11304; Olympus, Tokyo, Japan). Narrow-band imaging (NBI) was performed to locate each lesion accurately and delineate the margins. Pre-therapeutic radial EUS was performed to confirm the absence of lymph node involvement (usT1N0) in patients for whom SCCs or adenocarcinomas were evident in earlier biopsy samples. Prior to each ESD procedure, the lesional margins were determined and marked employing dedicated virtual and/or real-life chromoendoscopy, using NBI and the Lugol stain to mark up for SCCs, and NBI and an acetic acid spray to mark up BEs. A type-T hybrid knife (ERBE, Tuebingen, Germany) or a dual knife with a 1.5-mm-long blade (Olympus, Tokyo, Japan) was used. All procedures were performed under CO₂ insufflation.

Description of the technique [8] (Figs. 1, 2 and Video)

First, we created a classical tunnel under the lesion; distal mucosal incision featured delivery of an endocut I current. Next, the mucosa was incised in the proximal region of the lesion. We then tunnelled under the lesion with accompanying dissection of the submucosa between the proximal and distal incisions. The scope was withdrawn from the tunnel, and a mucosal incision was created on both sides of the lesion before withdrawing the scope completely. A haemostatic clip was inserted into the operating channel and attached to a 250-cm-long line (a non-absorbable suture wire [Peters Surgical, France] in Limoges, while a dental line was used in Lyon [Video]). The scope was re-inserted parallel to the line, and the clip with the attached line was used to grasp the mucosae in the region of the proximal tunnel entry. Constant traction was applied by grasping the external part of the line using plastic 11-g Kocher forceps (Nessicare dressing kit, LCH Medical Products, France)



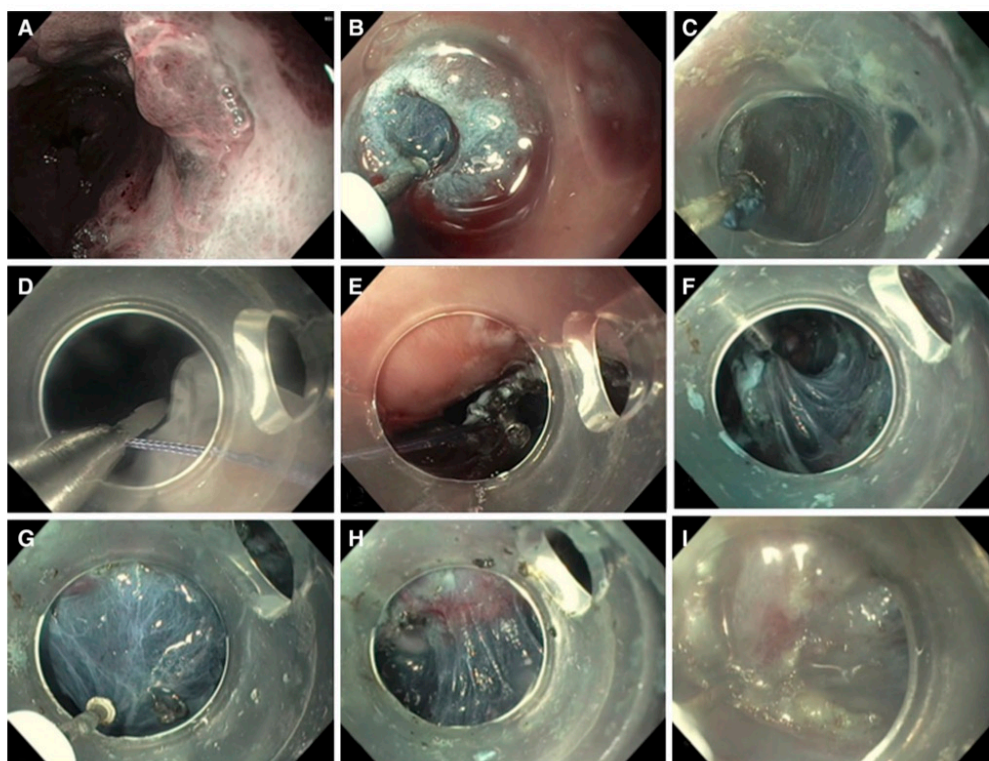


Fig. 2 Description of the “tunnel+clip” strategy: **A** Nodular lesion complicating Barrett’s oesophagus; **B** Mucosal incision of the distal part of the lesion; **C** end of the tunnel phase; **D** grasping the line

with the clip; **E** clip dropped at the oral side of the tunnel; **F–H** good exposure of the submucosa of the lateral edges of the tunnel thanks to countertraction; **I** end of dissection

or by pulling by hand. Such traction exposed the residual submucosal fibres of the tunnel sides, which were then efficiently and safely dissected from the oral to the anal side. At the end of the procedure, the specimen was removed with the aid of the line, attached to a plate with pins, and sent for pathological analysis.

To treat circumferential lesions, we created two tunnels before clipping the oral sides of either tunnel with a single clip grasping the two opposite mucosae. We next performed submucosal dissection of the two edges between the two tunnels. The surgical field was ample because of the traction afforded by the clip.

If resection involved >75% of the circumference, we prevented stenosis by prescribing oral steroids in line with the Japanese protocol of Yamaguchi [9]; we commenced oral prednisone (30 mg/day) on day 3 after ESD and tapered this gradually to zero at 8 weeks.

Data analysis

We prospectively recorded specimen dimensions; procedural durations and velocities; peri- and postprocedural bleeding events; perforations; and the attainment of monobloc, R0, or curative resection. An R0 resection was defined as a resection in which both the vertical and the lateral margins were free of high-grade dysplasia or cancer and were >1 mm in extent [2]. Curative resection was a resection, the specimen from which both met the R0 definition with no risk of lymph node metastasis (good differentiation, no lymphovascular invasion, no deep submucosal infiltration). Resections of adenocarcinomas exhibiting submucosal infiltrations to >500 μm were not considered curative. For SCCs, resections of m3-type cancers (featuring invasion of the muscularis mucosae) and sm+–type cancers (invasion

of the submucosae) were not considered curative because of the high risk of lymph node metastasis.

The surface area of each specimen was calculated at the end of the procedure by reference to the two largest diameters using the formula for an ellipse (1): $\text{area (mm}^2\text{)} = \text{small diameter (mm)} \times \text{large diameter (mm)} / 2 \times \pi$ when the specimen was elliptic in shape; or the classical formula for rectangular specimens: $\text{area (mm}^2\text{)} = \text{small diameter (mm)} \times \text{large diameter (mm)}$. The dissection velocity was defined as follows: $\text{velocity (mm}^2\text{/min)} = \text{area (mm}^2\text{)} / \text{duration (min)}$. Duration was defined as the time between placing the first marks around the lesion to the end of dissection.

Periprocedural bleeding (normal during ESD) was noted as a complication only when it was intensive, required the use of haemostatic forceps, and slowed the procedure considerably. Minor bleeding was considered normal. Post-procedural bleeding was recorded if this triggered an emergency consultation or hospitalisation. A perforation was defined as a transmural muscular injury accompanied by an obvious periesophageal space. Residual disease was defined as high-grade dysplasia or cancer evident at the time of the first endoscopic follow-up (3 months).

Sample size assessment

The required sample size was calculated based on the perforation rate (6.9%) encountered in the first trials of oesophageal ESD. We expected that 9% of patients would exhibit perforations; we wished to include enough patients to allow us to evaluate five perforations; we thus decided to enrol 55 patients. We expected an ESD failure rate of 10% because of our inexperience; we thus needed to perform at least 62 ESDs. We therefore consecutively enrolled 62 patients for whom treatment had not failed and who lacked perforations.

Statistical analysis

Descriptive data are presented as means \pm standard deviations. Data were compared using Student's parametric *t*-test. Fisher's exact test was employed to compare qualitative data. All analyses were performed using R open-source software ver. 3.1.1 (available online at <http://www.R-project.org>). A *p*-value <0.05 was considered to indicate statistical significance.

Results

Sixty-two consecutive oesophageal lesions (mean patient age: 65.4 years) were resected using the "tunnel+clip" strategy between January 2015 and December 2016

Table 1 Results

| <i>n</i> = 62 | Mean | Min | Max |
|------------------------------|------------|-------|------|
| Age (years) | 65.4 | 36 | 87 |
| Male | 22 (84.6%) | | |
| Procedure duration (min) | 109.1 | 25 | 350 |
| Large diameter (mm) | 59.6 | 30 | 125 |
| Small diameter (mm) | 42 | 20 | 78 |
| Surface (mm ²) | 2205.9 | 471 | 6778 |
| Speed (mm ² /min) | 24.5 | 7.0 | 62.4 |
| Circumference (%) | 60.0% | 25.0% | 100% |
| Monobloc resection | 62 (100%) | | |
| R0 resection | 55 (88.7%) | | |
| Curative resection | 46 (74.2%) | | |
| Periprocedural bleeding | 17 (27.4%) | | |
| Perforation | 0 (0.0%) | | |
| Post-procedural bleeding | 3 (4.8%) | | |
| Stenosis | 7 (11.3%) | | |
| Pathologic analysis | | | |
| SCC | 25 (40.3%) | | |
| ADK/DHG | 34 (54.8%) | | |
| Papilloma | 2 (3.2%) | | |
| Abrikossoff tumour | 1 (1.6%) | | |
| Residual disease (3 months) | 0/43 (0%) | | |

(Table 1). Twenty-five (40.3%) lesions were superficial SCCs, 34 (54.8%) were nodular high-grade dysplasias (HGDs) or superficial adenocarcinomas (ADKs) complicating BE, 2 were large papillomas, and 1 was a superficial symptomatic Abrikossoff tumour.

Technical results

All procedures performed at the University of Limoges employed a type-T hybrid knife injecting a glycerol mixture (normal saline 85% [v/v] + glycerol 10% [v/v] + fructose 5% [w/v]) [10–12]; all procedures performed at Lyon University Hospital featured the use of a dual knife after injection of a glycerol mixture. The clip was placed on the superior edge of the tunnel in all 62 cases (100%). Initially, the clip was placed on the mucosa of the oral edge (30/62 cases), but was later fixed to the submucosa within the channel to avoid tearing of the specimen (the last 32 cases). In 18 instances (29%), the first clip did not hold when traction was applied, and new clips (one in 13 cases, two in 3 cases, and three in 2 cases) were placed to allow the procedures to continue. The operators were not obliged to place new clips, but they considered the loss of clip traction to be very disadvantageous, thus preferring to place new clips before continuing with the procedures. The mean number of clips placed per patient was 1.4 (range, 1–4).

The lesions had a mean large diameter of 59.6 mm (30–125 ± 19 [SD] mm) and a mean small diameter of 42 mm (20–78 ± 13.2 mm), yielding a mean surface area of 2205.9 mm² (471–6,778 ± 1388 mm²). The mean dissection velocity was 24.5 mm²/min (7–624 ± 10 mm²/min). No perforation developed during or after any procedure, but one patient experienced subcutaneous emphysema associated with a spontaneous favourable outcome. Periprocedural bleeding was noted in 17 (27.4%) cases.

Resection quality

All lesions were resected en bloc. The R0 and curative resection rates were 88.7% (55/62) and 74.2% (46/62), respectively. Five patients had ADKs exhibiting submucosal invasion to depths >500 µm; three had R0 adenocarcinomas associated with high-grade dysplasia on the lateral margins; and eight had m3– or sm+–type SCCs.

The results of subgroup analysis of SCCs or HGD/ADKs complicating BE are shown in Table 2. For the 25 SCC lesions, pathological analysis revealed in situ SCCs in 13 (52.0%) patients, m2-type SCCs in 4 (16%), m3-type SCCs in 2 (8%) and sm+–type SCCs in 6 (24%). R0 and curative SCC resections were achieved in 23 (92%) and 17

(68%) cases, respectively. Only three (12.5%) SCC patients developed bleeding complications during their procedures; all had alcoholic cirrhosis.

Of the 34 patients with nodular HGDs or ADKs complicating BE, pathological analysis revealed a nodular low-grade dysplasia in 1 case (3%), HGDs in 12 (35.3%), in situ ADKs in 7 (20.6%), m2-type ADKs in 6 (17.6%), m3-type ADKs in 1 (3%), superficial sm infiltrations (<500 µm) in 2 (6%), and deep sm infiltrations (>500 µm) in 5 (14.7%). R0 and curative resections for HGD/ADK complicating BE were achieved in 29 (85.3%) and 26 (76.5%) patients, respectively.

Outcomes

The mean hospital stay was 3.4 days (2–9 ± 1.5 days). Only three (4.8%) cases of post-procedural bleeding occurred; these were managed endoscopically. Stenosis developed in 7 (36.8%) of 19 patients requiring dissections involving >75% of the circumference, and was managed via both repeated endoscopic dilatation and oral steroids prescribed according to a Japanese protocol [9]. During initial follow-up, none of the 43 patients who underwent follow-up gastroscopies exhibited residual disease at 3 months. Of the 16 patients who underwent non-curative resections, six SCC cases received radiation therapy, six with ADKs complicating BE underwent surgical resection, and the remaining four cases (2 with non-curative SCCs and 2 with non-curative ADKs) either had contraindications for, or refused, radiation therapy and/or surgery. All patients with residual BE were treated via radiofrequency ablation after the first endoscopic evaluation; random biopsies were taken as prescribed by the Seattle protocol.

We found no significant difference between the BE and SCC groups in any of specimen area; procedural duration; the extent of the involved circumference; post-ESD stenosis, post-procedural bleeding; or the extent of monobloc, R0, or curative resection. Only periprocedural bleeding was significantly more frequent in the BE group (39.3 vs. 12.5%; $p < 0.05$).

We compared the outcomes of the two hospitals (Table 3). No differences in terms of the monobloc, R0 or curative resection rates were apparent. The complication rates did not differ. The ESD velocity at Lyon Hospital was twice that found at Limoges Hospital ($p < 0.001$).

We compared ESD cases by oesophageal location (lower, middle, and upper thirds) (Table 4). Forty-three lesions (69.3%) were in the lower third, 15 (24.2%) in the middle third, and 4 (6.5%) in the upper third of the oesophagus. No difference was apparent in terms of procedural duration, specimen area, procedural velocity, the complication rate, or the R0 or curative resection rate.

Table 2 Subgroup analysis: SCC and Barrett's oesophagus

| | SCC (n = 25) | Barrett (n = 34) | p |
|------------------------------|--------------|------------------|-------|
| Age | 64 | 67 | 0.75 |
| Procedure duration (min) | 115.12 | 109 | 0.107 |
| Large diameter (mm) | 57.3 | 62.7 | 0.52 |
| Small diameter (mm) | 42.8 | 40.7 | 0.72 |
| Surface (mm ²) | 2420.9 | 2094.1 | 0.89 |
| Speed (mm ² /min) | 23.9 | 24.3 | 0.44 |
| Circumference (%) | 67.00% | 55.00% | 0.35 |
| Monobloc resection | 25 (100%) | 34 (100%) | 1 |
| R0 resection | 23 (92%) | 29 (85.3%) | 0.48 |
| Curative resection | 17 (68%) | 26 (76.5%) | 0.63 |
| Per procedural bleeding | 3 (12.5%) | 13 (39.3%) | 0.016 |
| Perforation | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 |
| Post procedural bleeding | 2 (8.3%) | 1 (3%) | 1 |
| Stenosis | 4 (16.7%) | 3 (9%) | 1 |
| Pathologic analysis | | | |
| DBG | 0 (0%) | 1 (3%) | |
| DHG | 0 (0%) | 12 (35.3%) | na |
| is | 13 (52%) | 7 (20.6%) | na |
| m2 | 4 (16%) | 6 (17.6%) | na |
| m3 | 2 (8%) | 1 (3%) | na |
| Superficial sm | 1 (4%) | 2 (6%) | na |
| Deep sm | 5 (20%) | 5 (14.7%) | na |
| Residual disease (3 months) | 0 (0%) | 0 (0%) | na |

Table 3 Comparison of results between the two centres

| <i>n</i> =62 | Lyon <i>n</i> =46 | Limoges <i>n</i> =16 | <i>p</i> |
|------------------------------|-------------------|----------------------|----------|
| Procedure duration (min) | 83.4 (±39.2) | 183.1 (±79.5) | 0.0007 |
| Large diameter (mm) | 59.8 (±15.9) | 58.9 (±13.9) | 0.86 |
| Small diameter (mm) | 42.2 (±12.6) | 41.6 (±11.1) | 0.87 |
| Surface (mm ²) | 2149.5 (±965.8) | 2367.9 (±1128.9) | 0.61 |
| Speed (mm ² /min) | 28.1 (±9.8) | 13.7 (±4.9) | <0.0001 |
| Circumference (%) | 58% (±20%) | 65.3% (±15.3%) | 1 |
| Monobloc resection | 100% | 100% | 1 |
| R0 resection | 87% | 87.50% | 1 |
| Curative resection | 73.90% | 68.80% | 0.75 |
| Pre-procedural bleeding | 26% | 31.20% | 0.65 |
| Perforation | 0% | 0% | 1 |
| Post-procedural bleeding | 4.30% | 6.30% | 1 |
| Stenosis | 10.90% | 12.50% | 1 |

Discussion

Exposure of the submucosal layer is key for efficient and safe ESD. This can be challenging during oesophageal treatment; the available space is narrow, limiting scope manipulation. As ESD is the standard of care for superficial oesophageal neoplasms (because of the high-level morbidity associated with surgical alternatives [13]), it is necessary to render ESD easier and to improve the technical and clinical outcomes.

Two principal methods have been described to optimise oesophageal ESD. The tunnel technique [6, 7, 14] permanently stretches the submucosal fibres laterally, affording good lifting of the lesion, enabling deep ESD close to the muscle layer. This strategy is valuable because the

oesophagus is straight, thus without folds. However, at the end of the tunnelling phase, mucosal incision and dissection of the lateral edges can be challenging due to specimen rotation and retraction. Furthermore, for lower oesophageal lesions, inversion at the gastric side towards the stomach makes the end of resection challenging.

The clip-with-line method was first used to aid in difficult gastric ESD [15]. This involves the application of constant traction to increase exposure of the submucosal flap. Various methods for applying traction during ESD have been reported [4] (clip-with-line [16, 17], use of external grasping forceps, internal traction with two clips [18], magnetic counter-traction [19], use of a double-channel scope [20], and use of a double-scope [21]), but the clip-with-line method is the easiest and least expensive. Pocket ESD has recently been described; this aids in ESD of the duodenum [22] or stomach, but not the oesophagus. In the oesophagus, the clip-with-line method is particularly useful during the first half of the procedure, enabling good exposure of the submucosal layer. At the end of the procedure, the clip prevents inversion, but not rotation, of the specimen, which may be challenging. Moreover, the clip-with-line method is more effective when the lesion involves no more than half of the circumference of the oesophagus.

Herein, we report for the first time our strategy combining two techniques: the “tunnel + clip” method. The en bloc and R0 resection rates confirmed the utility of this technique, despite the relative inexperience of the operators. Our resection results are similar to those reported in large series of patients treated by international experts [23–25], including Japanese physicians. Our BE neoplasia outcomes are similar to those of large European expert series [26, 27], which reported R0 curative resection rates of 85.7%.

The current ESGE ESD guidelines include a review of recent literature on the efficacy of oesophageal ESD [2]. For SCCs, the en bloc and R0 resection rates were 99.0%

Table 4 Results of ESD procedures according to locations of the lesion

| <i>n</i> =62 | Lower third (<i>n</i> =43) | Not lower third (<i>n</i> =19) | <i>p</i> |
|------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|----------|
| Procedure duration (min) | 117.1 (±64.9) | 91 (±49.8) | 0.16 |
| Large diameter (mm) | 61.2 (±15.7) | 55.8 (±13.4) | 0.32 |
| Small diameter (mm) | 42.5 (±12) | 40.9 (±12.8) | 0.72 |
| Surface (mm ²) | 2227.3 (±985.6) | 2157.4 (±1057.4) | 0.86 |
| Speed (mm ² /min) | 23.1 (±9.3) | 27 (±11.8) | 0.32 |
| Circumference (%) | 61% (±19%) | 58% (±20%) | 1 |
| Monobloc resection | 100% | 100% | 1 |
| R0 resection | 86% | 89.50% | 1 |
| Curative resection | 69.80% | 78.90% | 0.71 |
| Pre-procedural bleeding | 28% | 26.30% | 0.9 |
| Perforation | 0% | 0% | 1 |
| Post-procedural bleeding | 4.70% | 5.20% | 0.91 |
| Stenosis | 14.00% | 5.20% | 0.31 |

(963/970) and 82.8% (719/968), respectively, and the perforation rate 3.8%. For HGD/ADKs complicating BE, the en bloc and R0 resection rates were 97.1% (336/346) and 78.8% (265/336), respectively, and the perforation rate 2.3%. When ESD was used to treat both squamous and glandular lesions, the en bloc and R0 resection rates were 93.9% (637/678) and 86.8% (589/678), respectively, and the perforation rate 0.4%.

The utility of our strategy was confirmed by the absence of any perforation, despite the relatively low level of operator expertise. Absence of perforation is an important safety end-point highlighting the utility of the tunnel+clip strategy. Blind dissection is not necessary, considerably reducing the perforation risk. The procedure is also standardised irrespective of the lesional location (Table 4).

We found no differences in the monobloc, R0, or curative resection rates between the two hospitals. In addition, no difference in terms of complications was evident. The ESD procedural time was twice as long at Lyon as at Limoges Hospital. This is because oesophageal ESD is performed much more commonly in Lyon than in Limoges, and the two young operators in Lyon were able, during training, to observe cases treated by two local experts (Prof. Ponchon and Dr. Lepilliez). In Limoges, the two young operators are the first to perform ESD, and have trained only on animals [28]. The mean operator age was 32.5 years. All operators had trained using ex vivo and in vivo animal models, but had little experience with human ESD (fewer than 50 human ESDs and fewer than five oesophageal ESDs each). Oesophageal ESD tends to be reserved for expert endoscopists, particularly in Western countries. However, our results suggest that even young operators can safely perform oesophageal ESD using the tunnel+clip strategy. This facilitates efficient and safe ESD employing a standardised and simplified procedure.

In seven cases (27.0%), at least one clip detached during the procedure. The operators were not required to place new clips, but did so, considering that clip loss was very disadvantageous. This suggests that clip placement is useful at the end of the tunnelling phase. No macroscopic or microscopic damage to any specimen was noted, including specimens from which the clips had detached. However, clip detachment caused us to focus on optimal clip positioning. During the latter part of the study, the clips were fixed to the submucosae of specimens to avoid traction-induced tearing at the oral side. Clip traction also facilitated specimen removal and orientation at the end of dissection; this is sometimes rather difficult.

The major limitation of the study is that we had no comparison group. We felt that creation of such a group would be unethical in view of the efficacy and safety of our new standardised strategy.

Larger case series are needed to confirm the benefits of the new technique compared with the standard strategy. We are currently performing a randomised study in pigs; we are comparing the tunnel+clip, tunnel alone, and clip-alone techniques.

The rate of stenosis that we noted after resection involving more than 75% of the circumference of the oesophagus (7/19; 36.8%), despite systematic use of steroids according to the Japanese protocol [9], is worthy of comment. Possible explanations include the fact that the ESD was deep, approaching the muscularis propria, or that wider margins were obtained using the tunnel+clip strategy. Further larger-scale studies are required.

Finally, we achieved high R0 resection rates of HGD/ADKs complicating BE, despite our restrictive definition of R0 (the absence of HGD). This should influence the current debate [29] on whether ESD should be preferred to piecemeal EMR; our resection rate was higher than those of previous Western reports. Indeed, in five recent reports on large Western studies on ESD to treat BE [26, 29–32], the R0 resection rates of adenocarcinomas and high-grade dysplasias (as defined in our study) ranged from 51.4 to 76.1%. Our R0 resection rate was 85.3%. We suggest that the tunnel+clip strategy simplifies oesophageal ESD, yielding generous lateral margins without complicating the procedure. However, our small number (34/62; 55%) of patients with HGD/ADKs complicating BE makes it difficult to draw definitive conclusions; a further larger-scale study is thus currently underway in our two hospitals.

Conclusion

Using the tunnel+clip strategy to treat oesophageal ESD is both effective and safe, even in the hands of physicians with little experience, improving the field of view during dissection. We standardised an ESD procedure for treatment of superficial oesophageal neoplasms and increased the velocity of dissection. The tunnel+clip method may find useful applications in Western countries, in particular when HGD/ADKs complicate BE; these lesions are considered to be the most challenging. Larger, prospective multicentre studies are required for further evaluation of the benefits of the tunnel+clip strategy.

Compliances with ethical standards

Disclosures Dr Jérémie Jacques: Meetings invitation: Abbvie, Hospira, Norgine ; Lectures for Abbvie, Hospira. Dr Romain Legros :Meetings invitation: Abbvie, Boston scientific; Lectures for Hospira. Dr Jérôme Rivory: Meetings invitation: MSD, Abbvie, Norgine, Boston scientific; Lecture: Norgine. Dr Aurélie Charissoux has nothing to disclose linked to this study. Pr Denis Sautereau Meetings invitation: MSD, Abbvie, Lecture: Abbvie. Pr Thierry Ponchon: Olympus: advi-

sory board member, lecture and clinical research, Boston Scientific; advisory board member, lecture and clinical research, Cook Medical; advisory board member and clinical research, Fujifilm; lecture and clinical research, Medtronic; advisory board member, lecture and clinical research, Ipsen pharma; advisory board member, lecture and clinical research, Ferring; lecture, Nestis; shareholder. Dr Mathieu Pioche : Advisory board Boston scientific, meetings invitation Boston scientific for UEGW and JFHOD, ESD hands on training as a teacher for Olympus, lecture for Olympus.

References

- Oyama T, Tomori A, Hotta K, Morita S, Kominato K, Tanaka M, Miyata Y (2005) Endoscopic submucosal dissection of early esophageal cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 3:S67–S70
- Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Ponchon T, Repici A, Vieth M, De Ceglie A, Amato A, Berr F, Bhandari P, Bialek A, Conio M, Haringsma J, Langner C, Meisner S, Messmann H, Morino M, Neuhaus H, Piessevaux H, Rugge M, Saunders BP, Robasz-kiewicz M, Seewald S, Kashin S, Dumonceau J-M, Hassan C, Deprez PH (2015) Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline. *Endoscopy* 47:829–854. doi:10.1055/s-0034-1392882
- Oyama T (2014) Esophageal ESD: technique and prevention of complications. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 24:201–212. doi:10.1016/j.gie.2013.12.001
- Oyama T (2012) Counter traction makes endoscopic submucosal dissection easier. *Clin Endosc* 45:375–378. doi:10.5946/ce.2012.45.4.375
- Imaeda H, Hosoe N, Kashiwagi K, Ohmori T, Yahagi N, Kanai T, Ogata H (2014) Advanced endoscopic submucosal dissection with traction. *World J Gastrointest Endosc* 6:286–295. doi:10.4253/wjge.v6.i7.286
- Linghu E, Feng X, Wang X, Meng J, Du H, Wang H (2013) Endoscopic submucosal tunnel dissection for large esophageal neoplastic lesions. *Endoscopy* 45:60–62. doi:10.1055/s-0032-1325965
- Pioche M, Mais L, Guillaud O, Hervieu V, Saurin J-C, Ponchon T, Lepilliez V (2013) Endoscopic submucosal tunnel dissection for large esophageal neoplastic lesions. *Endoscopy* 45:1032–1034. doi:10.1055/s-0033-1344855
- Jacques J, Geyl S, Carrier P, Tabouret T, Loustaud-Ratti V, Sautereau D, Legros R (2015) A combination of the clip-with-line method and the tunnel technique during esophageal endoscopic submucosal dissection: a technical solution? *Endoscopy* 47:E307–E308
- Yamaguchi N, Isomoto H, Nakayama T, Hayashi T, Nishiyama H, Ohnita K, Takeshima F, Shikuwa S, Kohno S, Nakao K (2011) Usefulness of oral prednisolone in the treatment of esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal squamous cell carcinoma. *Gastrointest Endosc* 73:1115–1121. doi:10.1016/j.gie.2011.02.005
- Tall ML, Salmon D, Diouf E, Drai J, Filali S, Lépilliez V, Pioche M, Laleye D, Dhelens C, Ponchon T, Pivrot C, Pivrot F (2015) Aseptic process validation and stability study of an injectable preparation of fructose (5%)-glycerol (10%) as part of a hospital clinical research program on endoscopic curative treatment for early epithelial neoplastic lesions of the gastrointestinal tract. *Ann Pharm Fr* 73:139–149. doi:10.1016/j.pharma.2014.09.002
- Jacques J, Sautereau D, Carrier P, Couquet C-Y, Debette-Gratien M, Le-Sidaner A, Tabouret T, Valguelasse V, Loustaud-Ratti V, Legros R (2015) High-pressure injection of glycerol with HybridKnife for ESD is feasible and increases the ease and speed of the procedure: an in vivo study in pigs and first use in human. *Surg Endosc* 29:3382–3385. doi:10.1007/s00464-015-4072-6
- Jacques J, Kerever S, Carrier P, Couquet C-Y, Debette-Gratien M, Tabouret T, Lepetit H, Geyl S, Loustaud-Ratti V, Sautereau D, Legros R (2015) HybridKnife high-pressure glycerol jet injection for endoscopic submucosal dissection increases procedural ease and speed: a randomised study in pigs and a human case series. *Surg Endosc* 30:3152–3159. doi:10.1007/s00464-015-4554-6
- Atkins BZ, Shah AS, Hutcheson KA, Mangum JH, Pappas TN, Harpole DH, D'Amico TA (2004) Reducing hospital morbidity and mortality following esophagectomy. *Ann Thorac Surg* 78:1170–1176. doi:10.1016/j.athoracsur.2004.02.034
- Zhai Y-Q, Li H-K, Linghu E-Q (2016) Endoscopic submucosal tunnel dissection for large superficial esophageal squamous cell neoplasms. *World J Gastroenterol* 22:435–445. doi:10.3748/wjg.v22.i1.435
- Oyama T (2002) Endoscopic mucosal resection using a hooking knife (hooking EMR). *Stomach Intestine* 37:1155–1162
- Yoshida M, Takizawa K, Ono H, Igarashi K, Sugimoto S, Kawata N, Tanaka M, Kakushima N, Ito S, Imai K, Hotta K, Matsubayashi H (2016) Efficacy of endoscopic submucosal dissection with dental floss clip traction for gastric epithelial neoplasia: a pilot study (with video). *Surg Endosc* 30:3100–3106. doi:10.1007/s00464-015-4580-4
- Suzuki S, Gotoda T, Kobayashi Y, Kono S, Iwatsuka K, Yagi-Kuwata N, Kusano C, Fukuzawa M, Moriyasu F (2016) Usefulness of a traction method using dental floss and a hemoclip for gastric endoscopic submucosal dissection: a propensity score matching analysis (with videos). *Gastrointest Endosc* 83:337–346. doi:10.1016/j.gie.2015.07.014
- Matsumoto K, Nagahara A, Sakamoto N, Suyama M, Konuma H, Morimoto T, Sagawa E, Ueyama H, Takahashi T, Beppu K, Shibuya T, Osada T, Yoshizawa T, Ogihara T, Watanabe S (2011) A new traction device for facilitating endoscopic submucosal dissection (ESD) for early gastric cancer: the "medical ring." *Endoscopy* 43(Suppl 2):E67–68. doi:10.1055/s-0030-1255923
- Aihara H, Ryou M, Kumar N, Ryan MB, Thompson CC (2014) A novel magnetic countertraction device for endoscopic submucosal dissection significantly reduces procedure time and minimizes technical difficulty. *Endoscopy* 46:422–425. doi:10.1055/s-0034-1364940
- Neuhaus H, Costamagna G, Devière J, Fockens P, Ponchon T, Rösch T, ARCADE Group (2006) Endoscopic submucosal dissection (ESD) of early neoplastic gastric lesions using a new double-channel endoscope (the "R-scope"). *Endoscopy* 38:1016–1023. doi:10.1055/s-2006-944830
- Uraoka T, Kato J, Ishikawa S, Harada K, Kuriyama M, Takemoto K, Kawahara Y, Saito Y, Okada H (2007) Thin endoscope-assisted endoscopic submucosal dissection for large colorectal tumors (with videos). *Gastrointest Endosc* 66:836–839. doi:10.1016/j.gie.2007.04.028
- Miura Y, Shinozaki S, Hayashi Y, Sakamoto H, Lefor AK, Yamamoto H (2017) Duodenal endoscopic submucosal dissection is feasible using the pocket-creation method. *Endoscopy* 49:8–14. doi:10.1055/s-0042-116315
- Toyonaga T, Man-i M, East JE, Nishino E, Ono W, Hirooka T, Ueda C, Iwata Y, Sugiyama T, Dozaiku T, Hirooka T, Fujita T, Imokuchi H, Azuma T (2013) 1635 Endoscopic submucosal dissection cases in the esophagus, stomach, and colorectum: complication rates and long-term outcomes. *Surg Endosc* 27:1000–1008. doi:10.1007/s00464-012-2555-2
- Kanzaki H, Ishihara R, Ohta T, Nagai K, Matsui F, Yamashina T, Hanafusa M, Yamamoto S, Hanaoka N, Takeuchi Y, Higashino K, Uedo N, Iishi H, Tatsuta M (2013) Randomized study of two endo-knives for endoscopic submucosal dissection of esophageal

- cancer. *Am J Gastroenterol* 108:1293–1298. doi:[10.1038/ajg.2013.161](https://doi.org/10.1038/ajg.2013.161)
25. Repici A, Hassan C, Carlino A, Pagano N, Zullo A, Rando G, Strangio G, Romeo F, Nicita R, Rosati R, Malesci A (2010) Endoscopic submucosal dissection in patients with early esophageal squamous cell carcinoma: results from a prospective Western series. *Gastrointest Endosc* 71:715–721. doi:[10.1016/j.gie.2009.11.020](https://doi.org/10.1016/j.gie.2009.11.020)
26. Chevaux JB, Piessevaux H, Juret-Mourin A, Yeung R, Danse E, Deprez PH (2015) Clinical outcome in patients treated with endoscopic submucosal dissection for superficial Barrett's neoplasia. *Endoscopy* 47:103–112. doi:[10.1055/s-0034-1390982](https://doi.org/10.1055/s-0034-1390982)
27. Neuhaus H, Terheggen G, Rutz EM, Vieth M, Schumacher B (2012) Endoscopic submucosal dissection plus radiofrequency ablation of neoplastic Barrett's esophagus. *Endoscopy* 44:1105–1113. doi:[10.1055/s-0032-1310155](https://doi.org/10.1055/s-0032-1310155)
28. Jacques J, Legros R, Charissoux A, Mesturoux L, Couquet C-Y, Carrier P, Tabouret T, Valgueblasse V, Debette-Gratien M, Le-Sidaner A, Loustaud-Ratti V, Sautereau D (2016) A local structured training program with live pigs allows performing ESD along the gastrointestinal tract with results close to those of Japanese experts. *Dig Liver Dis* 48:1457–1462. doi:[10.1016/j.dld.2016.08.111](https://doi.org/10.1016/j.dld.2016.08.111)
29. Terheggen G, Horn EM, Vieth M, Gabbert H, Enderle M, Neugebauer A, Schumacher B, Neuhaus H (2016) A randomised trial of endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection for early Barrett's neoplasia. *Gut*. doi:[10.1136/gutjnl-2015-310126](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-310126)
30. Probst A, Aust D, Märkl B, Anthuber M, Messmann H (2015) Early esophageal cancer in Europe: endoscopic treatment by endoscopic submucosal dissection. *Endoscopy* 47:113–121. doi:[10.1055/s-0034-1391086](https://doi.org/10.1055/s-0034-1391086)
31. Yang D, Coman RM, Kahaleh M, Waxman I, Wang AY, Sethi A, Shah AR, Draganov PV (2016) Endoscopic submucosal dissection for Barrett's early neoplasia: a multicenter study in the United States. *Gastrointest Endosc*. doi:[10.1016/j.gie.2016.09.023](https://doi.org/10.1016/j.gie.2016.09.023)
32. Barret M, Cao DT, Beuvon F, Leblanc S, Terris B, Camus M, Coriat R, Chaussade S, Prat F (2016) Endoscopic submucosal dissection for early Barrett's neoplasia. *United Eur Gastroenterol J* 4:207–215. doi:[10.1177/2050640615608748](https://doi.org/10.1177/2050640615608748)

II.2.3.2. Colon-rectum

L'ESD a été développée initialement pour la prise en charge thérapeutique des lésions superficielles gastriques endémiques au Japon. Rapidement en raison de son efficacité carcinologique et de sa sécurité, les indications ont été étendues aux lésions superficielles des autres organes du tube digestif en particulier pour les lésions colorectales dont l'incidence est majeure partout à travers le monde.

Contrairement à l'ESD gastrique qui s'est répandue dans de nombreux centres japonais, l'ESD colorectale est restée l'apanage de peu de centres experts en raison de difficultés techniques supérieures à la localisation gastrique.

Effectivement l'exposition de la couche sous-muqueuse est plus difficile dans la localisation colorectale en raison de la finesse de celle-ci, de la fibrose souvent associée aux larges lésions colorectales (en particulier les LST-NG), à l'anatomie en plis caractéristiques, au mouvement du péristaltisme, à la présence de nombreux virages et angulations et à la fréquence d'une mauvaise manœuvrabilité de l'endoscope en raison des difficultés inhérentes à la coloscopie(79–81).

Il est cependant important de différencier le rectum du colon pour la procédure de dissection sous-muqueuse. Effectivement si la fibrose et la finesse de la couche sous-muqueuse reste aussi problématique que lors de la dissection colique, les autres inconvénients n'existent pas dans le rectum. La manœuvrabilité de l'endoscope n'est pas un problème vu la facilité d'accessibilité du rectum. Des gastroscopes encore plus maniables avec une partie béquillable plus courte peuvent être utilisés ce qui représente un avantage non négligeable, notamment par la facilité de rétrovision. Les mouvements du péristaltisme ne sont également pas un problème dans cette localisation. Enfin et avantagé non des moindres, la localisation sous-péritonéale est beaucoup moins anxiogène pour l'opérateur et beaucoup plus sécuritaire pour le patient, puisque cette localisation sous la réflexion péritonéale explique l'absence quasi systématique de conséquences septiques d'une perforation dans cette localisation.

Ces difficultés y compris au Japon expliquent pourquoi l'ESD colorectale reste encore débattu en particulier au-delà du rectum. De nombreux endoscopistes experts en résection de tumeurs superficielle accusent d'un sur-traitement des lésions colorectales bénignes dans 90% du temps lorsque le temps de caractérisation endoscopique est bien mené. Ils y opposent l'efficacité et la disponibilité de la mucoséctomie piece-meal efficace carcinologiquement dans 90% des cas et acceptent 20% de prise en charge chirurgicale en lien pour 10% avec les échecs des procédures et pour 10% avec du cancer sous-muqueux sur l'analyse histologique. Cependant les mêmes auteurs sont de plus en plus en faveur de

l'ESD dans la localisation rectale, comme si la justification carcinologique colique de la mucosectomie fragmentée ne valait plus dans cette localisation. Il semble que la difficulté technique de la procédure dans le colon soit une justification plus réelle au manque de diffusion de cette technique, pourtant la plus efficace carcinologiquement, dans les pays occidentaux.

Différentes équipes, japonaises essentiellement ont alors proposé des stratégies pour tenter de faciliter l'ESD dans le colon. La plupart était des systèmes de traction essayant de mimer une « main gauche » et permettre une triangulation(82–86). L'utilisation d'une pince passée à l'extérieur du canal opérateur, d'un fil en traction avec un clip à l'image de l'œsophage, de l'utilisation d'un clip et d'une anse ont été utilisés améliorant chacune légèrement les résultats de la procédure. Cependant, toutes ces techniques avaient deux désavantages communs :

- la nécessité de redescendre la coloscopie pour remonter avec le système de traction
- l'interférence avec le coloscope qui pouvait soit gêner son maniement soit rendre la traction inefficace.

De plus si une traction semble légitime dans un organe rectiligne et étroit comme l'œsophage, ce système semble inadapté à l'anatomie colique pleine de virage et avec une lumière large. Régulièrement la traction fermait l'accès à la sous-muqueuse au lieu de la faciliter.

Le Pr YAMAMOTO proposa alors la stratégie de la « POCKET » adaptant à la localisation colorectale le principe du tunnel sous-muqueux détaillé précédemment(87) (figure 19).

La technique consiste à réaliser après une injection sous-muqueuse d'une solution visqueuse une petite incision partielle au pôle anale de la lésion pour se glisser dans l'espace sous-muqueux et progresser dans celui-ci avec une triangulation naturelle permise grâce à l'endoscope. Une large « poche » est créée sous la lésion, comme un tunnel sous-muqueux mais sans voie de sortie ! Ce positionnement améliore l'espace sous-muqueux, diminuant la fuite du produit injecté et stabilisant l'endoscope. Deux études comparatives(88,89) dont une randomisée publiée récemment ont confirmé l'intérêt de cette stratégie, accélérant la procédure et diminuant le taux de perforation. Des désavantages existent tout de même, la difficulté de la réalisation en cas de plis de localisation perpendiculaire à la lésion, la possibilité de se perdre sous la lésion avec une mauvaise orientation de la création de la poche, la difficulté à terminer les incisions des marges latérales en fin de procédure et la difficulté à réaliser cette stratégie en cas de gravité défavorable (situation fréquente dans le colon). Pour cette dernière difficulté, l'équipe du Pr YAMAMOTO préconise dans des situations difficiles l'ouverture de la poche par l'intérieur ; cependant ce choix plus facile techniquement expose

au risque de couper à l'intérieur de la lésion car les marges lésionnelles ne sont pas correctement individualisables quand l'endoscope est sous la lésion à l'intérieur de la poche.

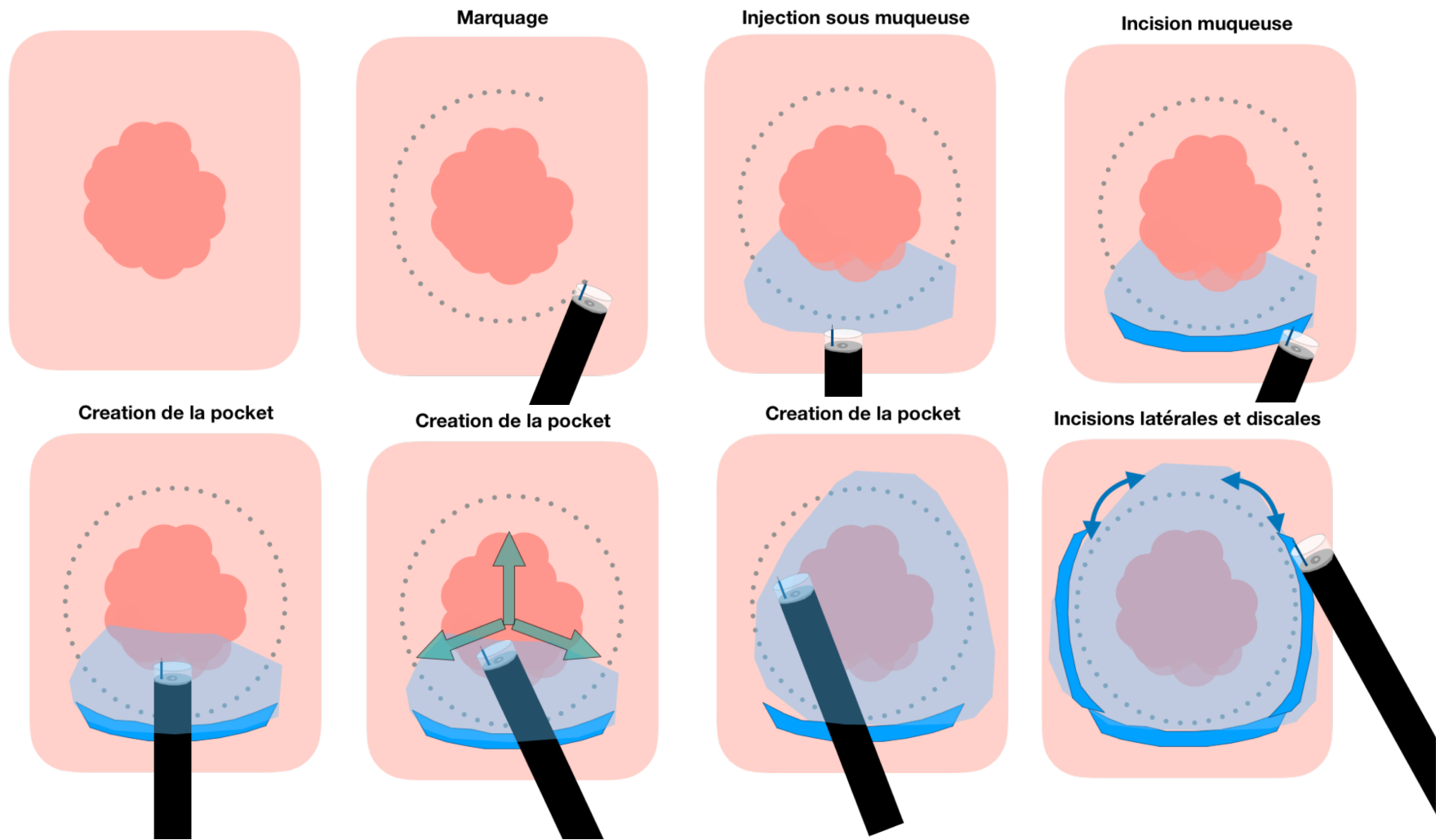


Figure 17: Stratégie de la « POCKET » pour la dissection sous-muqueuse colorectale

Après une importante expérience animale (> 50 cas animaux) et une expérience humaine non négligeable (environ 100 cas d'ESD) avec des bons résultats, et séduits par l'efficacité de la stratégie de la POCKET dans le rectum, nous avons pris la décision de passer à la localisation colique. Devant des résultats initiaux « catastrophiques » que ce soit en termes de succès carcinologique, de complications ou de durée de procédure, malgré l'utilisation systématique de la POCKET, nous avons alors réfléchi à une nouvelle stratégie plus simple et efficace pour faciliter la dissection colique. Il était une évidence, à l'image de la dissection œsophagienne, qu'il nous fallait une main gauche avec un système de contre-traction complètement indépendant et adaptatif. Après de nombreux tests au laboratoire nous avons eu l'idée de créer un système simple de contre-traction associant 2 clips réunis par un élastique d'appareil dentaire. Le premier clip qui tenait un élastique était positionnée à travers le canal opérateur sur l'incision au pôle anal de la lésion. L'élastique accroché donc à la pièce de dissection était attrapé avec un deuxième clip qui était positionné sur le mur colique opposé à la lésion. Le caractère élastique du système permettait une adaptabilité en fonction des situations d'insufflation, et en fin de procédure le spécimen était facilement récupéré en arrachant le clip d'ancrage à l'aide d'une anse diathermique de 10 mm.

Les premiers résultats (**Article 5**) furent probants, puisque dans notre série prospective consécutive des deux centres de Limoges et Lyon, le taux de résection en bloc passait de 75% à 95% et le taux de perforation de 15% à 5%. Les vitesses de procédure étaient elles aussi significativement augmentées de 16,7 mm²/min à 28 mm²/min. Cette première étude fut poursuivie par une deuxième étude avec un troisième centre au CHU de Rennes (Dr Wallenhorst) incluant plus de 600 ESD coliques consécutives avec le système de traction (plus grosse série occidentale de dissections colorectales). Les résultats carcinologiques uniquement pour des lésions coliques (lésions rectales exclues) dépassaient tous les résultats publiés dans la littérature occidentale et égalaient les meilleures séries japonaises (résection en bloc 94%, R0 83.8%, perforation 4.3%) (**figure 20**). Les vitesses observées (38.4 mm²/min en moyenne) étaient les plus hautes jamais rapportées, presque deux fois celles publiées avec la stratégie de la POCKET par l'équipe du Pr YAMAMOTO(88).

L'efficacité de ce système tient à son indépendance vis-à-vis de l'endoscope, son adaptabilité grâce aux conditions d'insufflation, la possibilité de repositionner le clip si besoin et la possibilité de passer le système dans le canal opérateur sans avoir à redescendre la coloscopie. Plusieurs systèmes de traction peuvent d'ailleurs être installés sur la même pièce en cas de lésions de grande taille ou d'exposition difficile.

Malgré la demande des reviewers, il ne nous semblait pas éthique de proposer une étude randomisée chez l'homme et nous préférons mener au laboratoire par des opérateurs en cours de formation une étude randomisée sur colons de vache. Les résultats ont alors confirmé la supériorité de la stratégie par clip-élastique que ce soit pour le succès technique,

le taux de perforation ou la vitesse de résection (Article 6, soumis à Gastrointestinal Endoscopy le 7 mars 2020)

La facilitation qu'amène cette stratégie a entraîné en France une diffusion rapide de la dissection colique à de nombreux centres pratiquant déjà l'ESD dans les autres localisations. Ces succès ont permis de rééquilibrer le débat sur la place de l'ESD colique par rapport à la mucosectomie fragmentée pour les larges lésions bénignes du colon et notre équipe a monté une étude multicentrique randomisée en simple aveugle comparant la dissection sous muqueuse à la mucosectomie fragmentée dans cette indication. Les objectifs sont doubles, à la fois carcinologiques pour confirmer la supériorité attendue de l'ESD ; mais également médico-économique à long terme, l'hypothèse étant que le coût supérieur de la procédure de dissection sous-muqueuse soit contrebalancée sur le long terme par les coûts des contrôles coloscopiques plus nombreux en cas de mucosectomie fragmentée et des prises en charge chirurgicales plus fréquentes pour des raisons anatomopathologiques.

High proficiency of colonic endoscopic submucosal dissection in Europe thanks to countertraction strategy using a double clip and rubber band




Authors

Jérémie Jacques^{1,2}, Aurélie Charissoux³, Pierre Bordillon¹, Romain Legros¹, Jérôme Rivory⁴, Valérie Hervieu⁵, Jérémie Albuys¹, Anne Guyot³, Thierry Ponchon^{4,6}, Denis Sautereau¹, Sebastien Kerever⁷, Mathieu Pioche^{4,6}

Institutions

- 1 Gastroenterology and Endoscopy Unit, Dupuytren University Hospital, Limoges, France
- 2 Bio-Em, Xlim CNRS UMR 7252 Limoges, France
- 3 Pathology Division, Dupuytren University Hospital, Limoges, France
- 4 Gastroenterology and Endoscopy Unit, Pavillon L, Edouard Herriot Hospital, Lyon, Hospices Civils de Lyon, France
- 5 Pathology Division, East Hospital Group, Hospices Civils de Lyon, France
- 6 Inserm U1032, Labtau, Lyon, France
- 7 Statistic Department, Lariboisière Hospital, APHP, Paris France

submitted 5.12.2018

accepted after revision 22.5.2019

Bibliography

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0965-8531> |
Endoscopy International Open 2019; 07: E1166–E1174
© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
eISSN 2196-9736

Corresponding author

Jérémie Jacques, MD, Service d'Hépatogastro-Entérologie,
CHU Dupuytren 87042, Limoges, France
Fax: +33 5 55 05 87 33
jeremiejacques@gmail.com

ABSTRACT

Background and study aims ESD in the colon is more challenging technically than in other locations. Here, we report the first comparative case series of colon ESD using a systematic countertraction strategy using two clips and a rubber band.

Patients and methods Retrospective comparative study of classic versus countertraction colon ESD performed in colon ESD cases collected prospectively at Lyon Edouard Herriot Hospital and Limoges University Hospital from January 2016 until December 2017.

Results The study included 192 cases (control = 76, countertraction = 116). Countertraction using the double clip and rubber band technique versus the control group resulted in a significant decrease in the procedure time (94.7 vs. 117 min; $P=0.004$) and significant increases in procedure speed (28.2 vs. 16.7 mm²/min; $P<0.0001$), en bloc resection rate (95.7% vs. 76.3%, $P<0.0001$), and R0 resection rate (78.5% vs. 64.5%, $P=0.04$).

At an individual operator point of view, results varied between operators but the double clip countertraction strategy significantly increased the en bloc resection rate, R0 resection rate, and speed of dissection for each of the 4 operators.

Conclusion Systematic countertraction using a double clip and rubber band facilitates colon ESD. This strategy should become the standard for colon ESD.

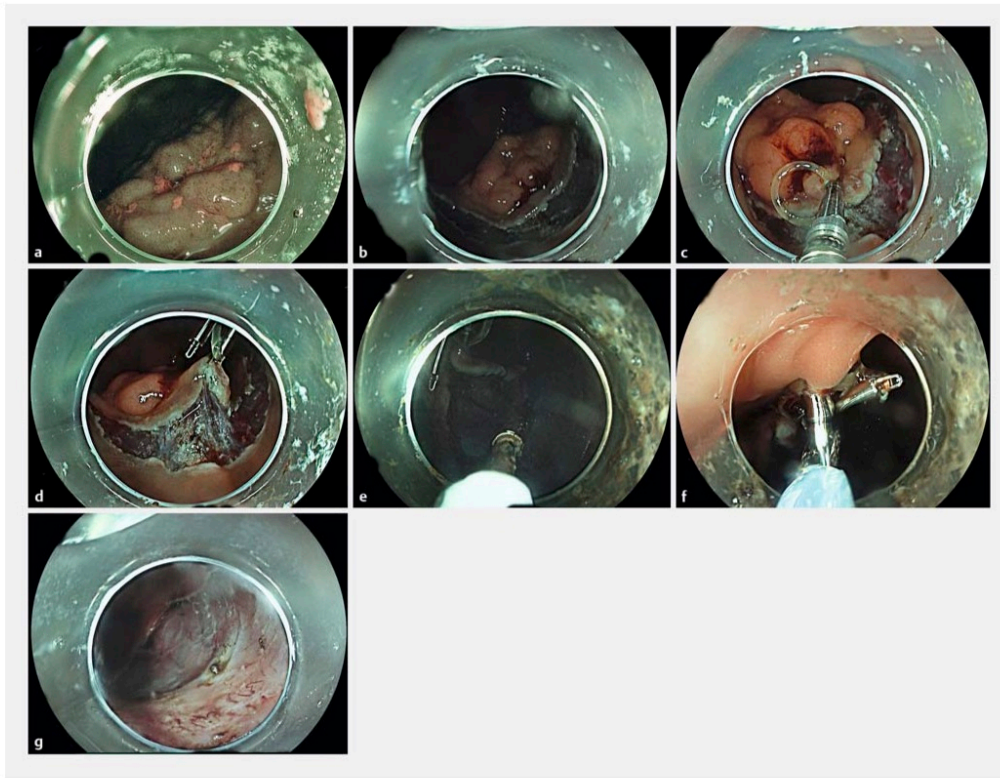
Introduction

Endoscopic submucosal dissection (ESD) was developed in Japan to cure superficial gastric neoplasms. ESD has since become the standard of care for low risk of lymph node metastasis superficial neoplasms of the esophagus, stomach, and rectum [1]. For colon lesions, the absolute need for en bloc resection is controversial because of the excellent results that have been obtained with piecemeal endoscopic mucosal resection [2]. ESD in the colon is more challenging technically and risky due

to bowel movements, variable gravity, fold anatomy, thinness and fibrosis of the submucosal space, poor scope maneuverability with loop formation, and thinness of the muscularis propria. Good exposure of the submucosal space is critical for safe and quick ESD. We previously reported the use of a simple countertraction technique that uses two clips and a rubber band [3]; here, we report the first comparative case series of colon ESD using this countertraction technique.

E1166

Jacques Jérémie et al. High proficiency of... Endoscopy International Open 2019; 07: E1166–E1174



► Fig. 1 Schematic description of the double clip + rubber band countertraction strategy.

Patients and methods

Study design

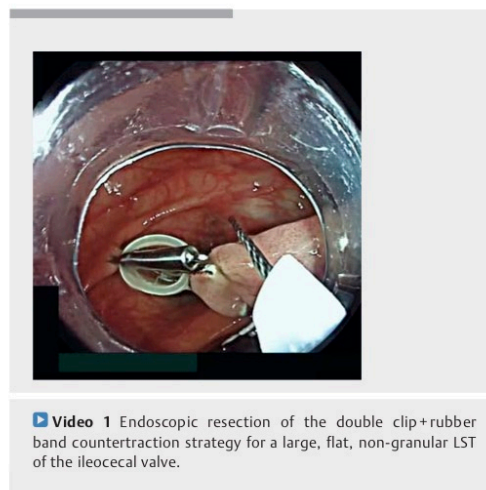
We performed a retrospective comparative study of classic versus countertraction colon ESD performed in colon ESD cases collected prospectively at Lyon Edouard Herriot Hospital and Limoges University Hospital from January 2016 until December 2017.

The ethics committee of Limoges University Hospital approved this retrospective study, and all patients gave informed consent before their procedures (► Video 1).

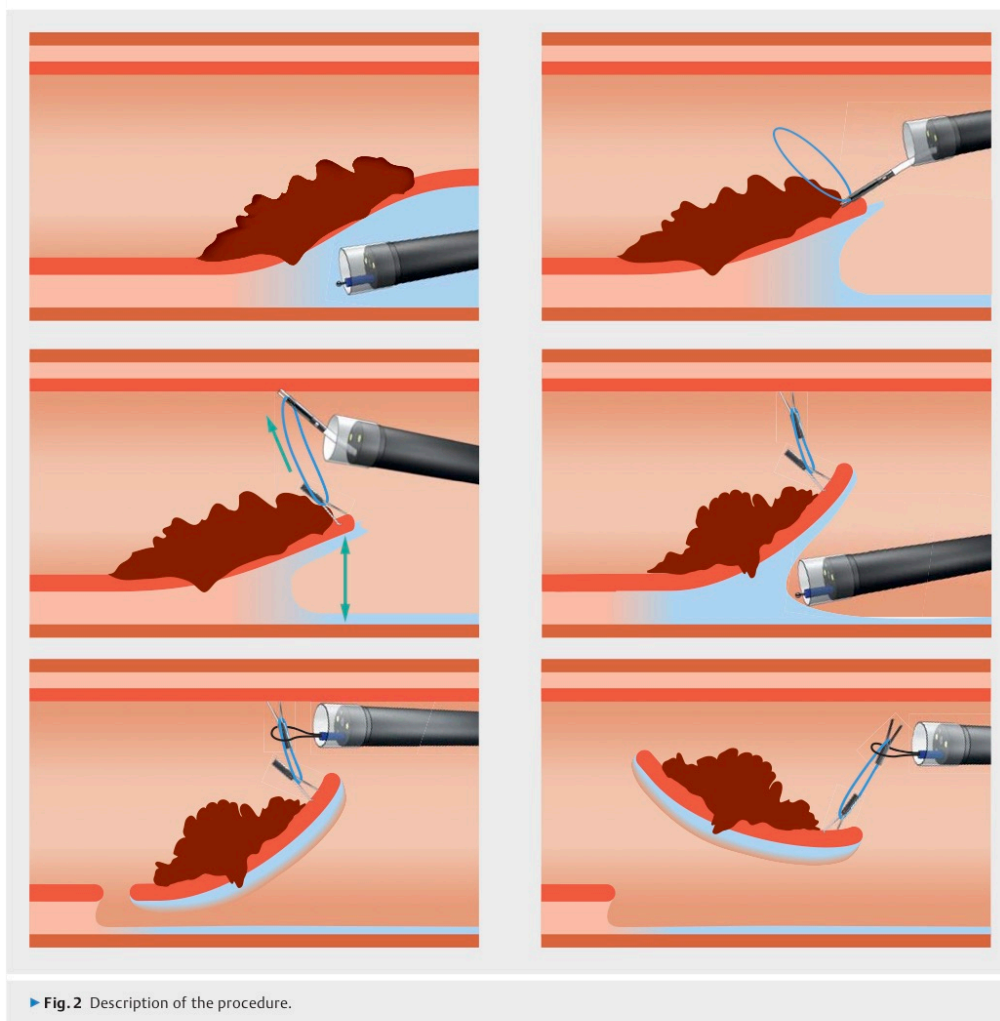
The ESD procedure

All colon ESDs conducted since March 2017 were performed using the double clip and rubber band countertraction technique. The control group treated from January 2016 to March 2017 underwent "classic ESD".

In the countertraction group, after making a hemicircumferential or circumferential mucosal incision, the first clip was attached to the anal side of the lesion, grasping both the specimen and the rubber band. Fox rubber band 3D (1/4"), 3–1/2oz.



► Video 1 Endoscopic resection of the double clip + rubber band countertraction strategy for a large, flat, non-granular LST of the ileocecal valve.



(ORMCO) and repositionable clips were used. (Boston resolution 360 Boston Scientific USA or Quick clip Pro Olympus USA). The rubber band was grasped by the clip outside the scope and inserted in the working channel of the endoscope.

A second clip was then inserted in the working channel of the scope. The clip grasped the rubber band already attached to the specimen with the first clip and was then placed on the colon wall in front of the lesion to expose the submucosal space. If the orientation needed to be changed, the counter-traction clip on the colon wall could be removed with gentle traction using a polypectomy snare (10mm) and a new one placed in another direction ► Fig. 1, ► Fig. 2). In cases of allergy, rubber bands without latex were used.

Operator experience

The procedure was performed by four physicians (JR, RL, MP and JJ) who had performed at least 100 animal ESDs and 100 human ESDs, including 50 rectal ESDs, but who had no prior experience with colon ESD without supervision.

Materials

High-definition standard and pediatric colonoscopes and a distal transparent hood were used for the procedures. A 1.5-mm Dual Knife (Olympus, Tokyo, Japan) was used for the procedures. All procedures were performed under CO₂ insufflation.

Injection in the submucosa was performed with glycerol mix or hydroxyethylstarch for all the procedures.

Inclusion criteria

All colon ESD cases performed between January 2016 and December 2017 were included in this study.

Exclusion criteria

We excluded patients with expected severe fibrosis under the lesion including recurrent adenomas, those who underwent prior endoscopic resection with incomplete resection, those with polyps exhibiting deep involvement of the appendix (type 2 or 3 in the Toyonaga classification [4]) or located inside the ileocecal valve, and those with lesions complicating ulcerative colitis.

Data analysis

Specimen size, procedure duration and speed, peri-procedure and post-procedure bleeding, perforation, and en bloc, R0, and curative resections were recorded prospectively. Lesions were characterized according to their location and technical difficulty in the SMSA score [5]

An R0 resection was defined by tumor-free vertical and lateral margins. Curative resection was reported if the specimen met the R0 definition with no risk of lymph node metastasis, such as lymphovascular invasion, undifferentiated type, or presence of budding or submucosal infiltration deeper than 1000 μm .

The surface area of the specimen was calculated at the end of the procedure from the two largest diameters using the formula [area (mm^2) = (smaller diameter (mm)/2) \times (larger diameter (mm)/2) \times π].

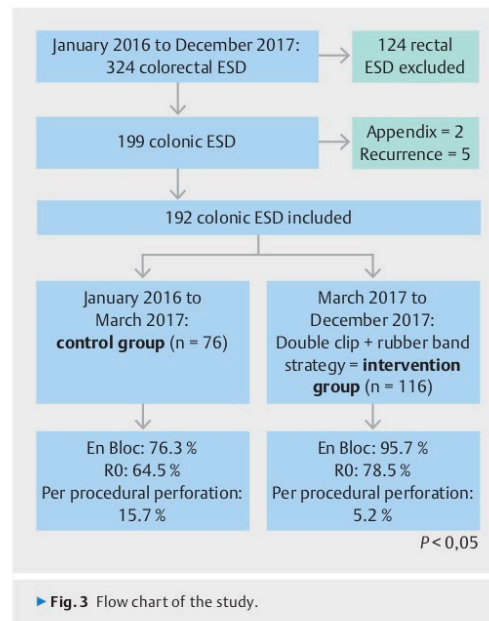
The dissection speed was defined as speed (mm^2/min) = area (mm^2)/duration (min).

Optimal ESD was defined as an R0 resection without perforation with a speed of dissection higher than 15 $\text{mm}^2/\text{minute}$. The threshold of 15 $\text{mm}^2/\text{minute}$ was chosen because it corresponds to the speed needed to resect a 3-cm circular lesion in less than 1 hour.

Statistical analysis

Study data are presented as medians and interquartile ranges for continuous variables, means (SD) for normally distributed continuous variables, and frequencies and percentages for qualitative variables. Fisher's exact test and χ^2 tests were used for comparisons involving qualitative variables, and the Wilcoxon rank-sum test was used for comparisons involving continuous variables;

All *P* values were two-tailed, and *P* < 0.05 was considered significant. All statistical analyses were performed using R statistical software (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).



► Fig. 3 Flow chart of the study.

Results

During the study period, the four physicians performed 324 colorectal ESD and 125 rectal ESD were excluded. Seven more cases were excluded because of deep invasion into the appendix (*n* = 2) or recurrent disease after piecemeal resection (*n* = 5). Ultimately, 192 cases were included in the study (► Fig. 3).

► Table 1 summarizes characteristics of the lesions. Overall, 109 lesions (56.8%) were located proximal to the splenic flexure and 150 (78.1%) were considered very difficult lesions (SMSA 4) [5]. Mean size of the lesions was 53.6 \times 41.5 mm. Mean duration of the procedure was 103 minutes (range 10–383), and mean speed of dissection was 24 $\text{mm}^2/\text{minute}$. Comparing the countertraction and control groups (► Table 2), the lesions were larger (56.2 vs. 49 mm, *P* = 0.025), more frequently located proximal to the splenic flexure (62.2% vs. 47.2%) in the countertraction than in the control group and more frequently considered SMSA 4 lesions (92.2% vs 56.6% *P* = 0.02).

The respective rates of en bloc, R0, and curative resection were 88%, 73%, and 69.3%, respectively. Countertraction using the double clip and rubber band technique versus the control group resulted in a significant decrease in procedure time (117,6 min [95% CI: 102; 133.3] vs 94,7 min [CI 95%: 83.3; 106.1], *P* = 0.004) and significant increases in procedure speed (16.7 $\text{mm}^2/\text{minute}$ [CI 95%: 13.2; 20.1] vs 28.2 mm^2/min [95% CI: 24.1; 32.4] *P* < 0.0001), en bloc resection rate (95.7% vs. 76.3%, *P* < 0.0001), and R0 resection rate (78.5% vs. 64.5%, *P* = 0.04).

Perforation occurred in 18 (9.4%) cases, of which only one required surgery (0.5%) to treat peritonitis despite endoscopic

► **Table 1** Summary of colon ESD cases included in the study.

| | Data | N (%) |
|-----------------------|-----------------|--------------|
| Gender | Men | 110 (57.3 %) |
| | Women | 82 (42.7 %) |
| Age (years) | | |
| Center | Lyon | 113 (58.9 %) |
| | Limoges | 79 (41.1 %) |
| Physician | 1 | 94 (49 %) |
| | 2 | 19 (9.9 %) |
| | 3 | 38 (19.8 %) |
| | 4 | 41 (21.3 %) |
| Group | Pocket | 76 (39.6 %) |
| | Traction | 116 (60.4 %) |
| Lesion | Polyp | 13 (7.6 %) |
| | LST-G | 108 (63.5 %) |
| | LST-NG | 49 (18.8 %) |
| Localization | Sigmoid | 54 (28.1 %) |
| | Left colon | 17 (8.9 %) |
| | Splenic flexure | 11 (5.7 %) |
| | Transverse | 16 (8.3 %) |
| | Hepatic flexure | 23 (12 %) |
| | Right colon | 41 (21.3 %) |
| | Ileocecal valve | 4 (2.1 %) |
| | Cecum | 26 (13.5 %) |
| Above splenic flexure | | 109 (56.8 %) |
| Duration (min) | | 103 (± 63) |

► **Table 1** (Continuation)

| | Data | N (%) |
|------------------------------|-----------------------|---------------|
| Large diameter (mm) | | 53.6 (± 19) |
| Small diameter (mm) | | 41.5 (± 15.7) |
| Surface (mm ²) | | 1952 (± 1532) |
| Speed (mm ² /min) | | 24 (± 20) |
| En bloc | | 169 (88 %) |
| R0 | | 140 (73 %) |
| Curative | | 133 (69.3 %) |
| Perforation | | 18 (9.4 %) |
| Post-procedural bleeding | | 8 (4.1 %) |
| Length of stay | | 3 (± 2.5) |
| Anticoagulation | | 27 (15.2 %) |
| Antiplatelet | | 37 (20.8 %) |
| Pathological analysis | | |
| | LGD | 59 (31.4 %) |
| | HGD | 73 (38.8 %) |
| | IM cancer | 30 (16 %) |
| | SM superficial cancer | 5 (2.7 %) |
| | SM deep cancer | 16 (8.5 %) |
| | T2 | 3 (1.6 %) |
| | SSA | 2 (1.1 %) |
| Optimal ESD | | 81 (42.4 %) |

LST-G, laterally spreading granular; LST-NG, laterally spreading non-granular; LGD, low-grade dysplasia; HGD, high-grade dysplasia; IM, intestinal metaplasia; SM, submucosal; SSA, sessile serrated adenoma; ESD, endoscopic submucosal dissection

closure. Four (2.1 %) post-procedural perforations also occurred, all of which required surgical intervention for peritonitis. The double clip technique (► **Table 2**) also decreased the per-procedure perforation rate three-fold compared with the rubber band technique (5.2 % vs. 15.7 %). Double clip strategy also considerably increases the "optimal ESD" rate from 26.3 % to 53 % ($P=0.0003$).

Two patients (1 %) had small local recurrences at the first endoscopic follow-up after R1 resection, which were easily managed by endoscopic resection.

At an individual operator point of view (► **Table 3**), results varied between operators but the double clip countertraction strategy significantly increased en bloc and R0 resection rates and speed of dissection for each of the four operators. It also decreased the perforation rate for each operator.

No adverse events linked to clip positioning or removal occurred during the study. Nevertheless, one specimen (1/192, 0.5 %) was damaged by the clip countertraction that cut the margin.

Discussion

Our study is the largest series of ESD performed in the colon (excluding rectum) reported in the Western world. It confirms results from Japan in terms of safety in the countertraction group despite a mean lesion size that is the highest reported in a colonic ESD study [6, 7]. Many teams are working on countertraction strategies to facilitate this highly skilled procedure, especially in the colon where ESD is particularly challenging. Indeed, even in eastern countries, colonic ESD is not widely performed due to its technical difficulty, longer procedure time, and higher risk of complications. Our strategy considerably improved our technical results, doubling the speed and decreasing the perforation rate three-fold, as well as the oncological results, with significant increases in en bloc and R0 resection rates. This benefit is underscored even more by the fact that lesions in the traction group were more technically difficult (more often SMSA 4 and proximal to the splenic flexure). The

E1170

Jacques Jérémie et al. High proficiency of... Endoscopy International Open 2019; 07: E1166–E1174

► **Table 2** Comparison of the countertraction and control groups.

| | Data | Pocket (76) | Traction (116) | P |
|------------------------------|-----------------------|--------------|----------------|---------|
| Gender | Men | 48 (63%) | 62 (53%) | 0.23 |
| | Women | 28 (37%) | 54 (47%) | |
| Age (years) | | 67.2 (±9) | 67 (±9) | |
| Center | Limoges | 30 (39.5%) | 49 (42.3%) | 0.77 |
| | Lyon | 46 (60.5%) | 67 (57.7%) | |
| Physician | 1 | 41 (54%) | 53 (45.7%) | 0.56 |
| | 2 | 5 (6.6%) | 14 (12.1%) | |
| | 3 | 14 (18.4%) | 24 (20.7%) | |
| | 4 | 16 (21%) | 25 (21.6%) | |
| Lesion | Polyp | 8 (12.1%) | 5 (4.8%) | 0.17 |
| | LST-G | 42 (63.6%) | 66 (63.5%) | |
| | LST-NG | 16 (24.3%) | 33 (31.7%) | |
| Localization | Sigmoid | 26 (34.2%) | 28 (24.1%) | 0.53 |
| | Left colon | 8 (10.5%) | 9 (7.8%) | |
| | Splenic flexure | 5 (6.6%) | 6 (5.1%) | |
| | Transverse | 8 (10.5%) | 8 (6.9%) | |
| | Hepatic flexure | 7 (9.2%) | 16 (13.8%) | |
| | Right colon | 13 (17.1%) | 28 (24.1%) | |
| | Ileocecal valve | 2 (2.6%) | 2 (1.7%) | |
| | Cecum | 7 (9.2%) | 19 (16.4%) | |
| Above splenic flexure | | 39 (51.3%) | 44 (38%) | 0.075 |
| Duration (min) | | 117 (±63) | 94.7 (±63) | 0.004 |
| Large diameter (mm) | | 49 (±16) | 56.2 (±19) | 0.025 |
| Small diameter (mm) | | 38.7 (±13.5) | 43.1 (±15.8) | 0.14 |
| Surface (mm ²) | | 1633 (±1088) | 2135 (±1540) | 0.065 |
| Speed (mm ² /min) | | 16.7 (±13.7) | 28.2 (±20.4) | <0.0001 |
| En bloc | | 58 (76.3%) | 111 (95.7%) | <0.0001 |
| R0 | | 49 (64.5%) | 91 (78.5%) | 0.046 |
| Curative | | 45 (59.2%) | 88 (75.9%) | 0.017 |
| Perforation | | 12 (15.7%) | 6 (5.2%) | 0.021 |
| Post procedural bleeding | | 4 (5.3%) | 4 (3.5%) | 0.72 |
| Length of stay | | 3.5 | 2.7 | 0.013 |
| Anticoagulation | | 11 (17.2%) | 16 (14%) | 0.66 |
| Antiplatelet | | 9 (14%) | 28 (24.6%) | 0.12 |
| Pathological analysis | | | | |
| | LGD | 20 (27.4%) | 39 (34%) | 0.53 |
| | HGD | 25 (34.3%) | 48 (41.7%) | |
| | IM Cancer | 16 (22%) | 14 (12.2%) | |
| | SM superficial cancer | 1 (1.4%) | 4 (3.5%) | |
| | SM deep cancer | 8 (11%) | 8 (7%) | |

► **Table 2** (Continuation)

| | Data | Pocket (76) | Traction (116) | P |
|-------------|------|-------------|----------------|--------|
| | T2 | 3 (4.1 %) | 0 (0 %) | |
| | SSA | 0 (0 %) | 2 (1.7 %) | |
| Optimal ESD | | 20 (26.3 %) | 61 (53 %) | 0.0003 |
| SMSA 4 | | 43 (56.6 %) | 107 (92.2 %) | 0.02 |

LST-G, laterally spreading granular; LST-NG, laterally spreading non-granular; LGD, low-grade dysplasia; HGD, high-grade dysplasia; IM, ; SM, submucosal; SSA, sessile serrated adenoma; SMSA, size, morphology, site access.

► **Table 3** Individual comparison of the countertraction and the control group.

| | | Control (76) | Traction (116) | p |
|--------------------------------|---|--------------|----------------|-----------|
| Operators | 1 | 41 (54 %) | 53 (45.7 %) | |
| | 2 | 5 (6.6 %) | 14 (12.1 %) | |
| | 3 | 14 (18.4 %) | 24 (20.7 %) | |
| | 4 | 16 (21 %) | 25 (21.5 %) | |
| Above splenic flexure | 1 | 22 (53.7 %) | 36 (68 %) | P= 0.12 |
| | 2 | 1 (20 %) | 9 (64.3 %) | P= 0.08 |
| | 3 | 6 (43 %) | 11 (46 %) | P= 0.86 |
| | 4 | 8 (50 %) | 16 (64 %) | P= 0.37 |
| Duration (min) | 1 | 109 | 63 | P= 0.0002 |
| | 2 | 105 | 83.1 | P= 0.46 |
| | 3 | 120 | 126 | P= 0.82 |
| | 4 | 143.4 | 135 | P= 0.72 |
| Large diameter (mm) | 1 | 52.4 | 56.1 | P= 0.35 |
| | 2 | 40 | 61.1 | P= 0.08 |
| | 3 | 40 | 55 | P= 0.0073 |
| | 4 | 48.9 | 54 | P= 0.39 |
| Small diameter (mm) | 1 | 40.7 | 41.9 | P= 0.73 |
| | 2 | 33 | 49.2 | P= 0.08 |
| | 3 | 33 | 43 | P= 0.02 |
| | 4 | 39.6 | 42 | P= 0.66 |
| Surface (mm ²) | 1 | 1819 | 2053 | P= 0.43 |
| | 2 | 1252 | 2665 | P= 0.06 |
| | 3 | 1102 | 2140 | P= 0.017 |
| | 4 | 1661 | 2022 | P= 0.45 |
| Vitesse (mm ² /min) | 1 | 20.1 | 38.18 | P= 0.0002 |
| | 2 | 13 | 33.3 | P= 0.016 |
| | 3 | 11 | 17 | P= 0.017 |
| | 4 | 12.4 | 15.3 | P= 0.26 |
| Monobloc | 1 | 31 (75.7) | 50 (94.3) | P= 0.005 |
| | 2 | 5 (100 %) | 13 (93 %) | P= 1 |
| | 3 | 10 (71 %) | 23 (95.8 %) | P= 0.03 |

► **Table 3** (Continuation)

| | | Control (76) | Traction (116) | p |
|--------------------------|---|--------------|----------------|---------|
| | 4 | 12 (75 %) | 25 (100 %) | P=0.008 |
| R0 | 1 | 29 (70.7 %) | 45 (85 %) | P=0.06 |
| | 2 | 4 (80 %) | 8 (57.1 %) | P=0.6 |
| | 3 | 8 (57 %) | 19 (79.1 %) | P=0.14 |
| | 4 | 8 (50 %) | 19 (76 %) | P=0.08 |
| Perforation | 1 | 4 (9.7 %) | 2 (3.8 %) | P=0.25 |
| | 2 | 1 (20 %) | 1 (7.1 %) | P=0.4 |
| | 3 | 3 (21 %) | 2 (8.3 %) | P=0.25 |
| | 4 | 4 (25 %) | 1 (4 %) | P=0.045 |
| Post-procedural bleeding | 1 | 3 (7.3 %) | 1 (2 %) | P=0.31 |
| | 2 | 0 (0 %) | 1 (7.1 %) | P=1 |
| | 3 | 0 (0 %) | 1 (4.1 %) | P=1 |
| | 4 | 1 (6.2 %) | 1 (4.1 %) | P=1 |
| Optimal ESD | 1 | 16 (39 %) | 35 (66 %) | P=0.01 |
| | 2 | 0 (0 %) | 8 (57 %) | P=0.044 |
| | 3 | 1 (7.1 %) | 11 (46 %) | P=0.08 |
| | 4 | 3 (18.7 %) | 8 (32 %) | P=0.48 |

ESD, endoscopic submucosal dissection. Figure and video legends

strengths of this strategy are its reproducibility, adaptability, and simplicity.

As was previously reported, our results confirm inter-operator variability of ESD results. However, this strategy improved all oncological and technical results in each operator at an individual level.

A learning curve effect could be argued in discussion of our impressive results. However, the four operators already had significant expertise at the beginning of the study with more than 100 ESDs including 50 rectal ESDs and more than 100 animal ESDs. This expertise is over and above that classically required for proficiency with colonic ESD.

Adaptability of the strategy is the main quality that distinguishes it from other traction devices. Removing and repositioning the clip on the colon wall is easy using a polypectomy snare and allows modification of countertraction during the procedure to optimize exposure of the submucosal space. Moreover, elasticity of the rubber band plays a role in this adaptability. Indeed, increasing insufflation increases the countertraction, while exsufflation of the colon decreases countertraction.

This countertraction strategy is safe and does not damage the colon when positioning or removing the clip. It is also safe for the specimen, as only one specimen was torn as a consequence of the countertraction.

The rubber band and clip can pass through the working channel of the colonoscope, unlike with several other reported traction systems, therefore, the scope does not have to be re-

moved using this strategy. This is important in the case of difficult colonoscopies or lesions in difficult positions.

The efficiency of this countertraction strategy has altered our approach to colorectal ESD. Before using it, the choice of strategy was very important for colon ESD in terms of checking the effects of gravity and the maneuverability of the scope, creating a small mucosal incision to position quickly beneath the lesion (pocket creation method [8] or tunnel ESD [9]), and trying to make the pocket parallel to and not in front of the folds. With our countertraction strategy, the most limiting factor is scope maneuverability. We quickly make a circumferential incision and then position the countertraction, because leakage of the injected fluid is not a problem as the submucosal fibers are stretched and perfectly exposed.

Several limitations of this study have to be mentioned, the first of which is the retrospective design. However, the two centers that participated had a prospective consecutive database and since their first publication about clip and rubber band strategy, all cases have been performed using this strategy. Moreover, because the control group was the first 80 colonic cases in the two centers, a learning curve effect could be argued. However, all operators had already performed more than 100 animals ESDs and 100 human ESDs, including 50 rectal cases, and could not be considered as trainees in ESD. We decided not to perform a randomized study because of ethical limitations, considering the big difference in results between the two groups.

Moreover our results are in keeping with results recently reported by the team of Professor Yamamoto with the pocket creation method (PCM) strategy [10]. Speed of resection in the PCM group in the Japanese study was lower than in our study (23.5mm²/minute) although Professor Yamamoto's group is one of the most famous teams of colorectal endoscopists in the world.

Rectal is much easier than colonic ESD because of perfect scope maneuverability, easy use of gravitation, larger submucosal space, possibility of using the gastroscope, and less likelihood of perforation due to the under-the-peritoneum location. Therefore, we excluded rectal cases from our study as had been advocated recently by an European expert group on ESD [11]. However, we regularly use this strategy in rectal cases. It does not improve en bloc or R0 resection rates, which are already very high in our centers, but it clearly improves procedure speed.

Other teams have reported on ESD with traction devices that use a rubber band. In a pig gastric model, Parra blanco et al used a rubber band with two clips attached on the specimen like a wallet [12]. Professor Sakamoto's team in Japan reported an advantage in speed of resection with their S-O-clip [13, 14] that was similar to that with our traction device. The Japanese device combines a rubber band with a spring and two clips but it is not available in western countries even though rubber bands are widely available.

Conclusion

In conclusion, systematic countertraction using a double clip and rubber band facilitates colon ESD. It doubles the speed of dissection, decreases the perforation rate three-fold, and increases en bloc and R0 resection rates. This strategy should become the standard for colon ESD. These results will increase debate about whether piecemeal endoscopic mucosal resection or ESD is the best endoscopic resection procedure for large superficial neoplastic lesions of the colon [15, 16].

Competing interests

Pioche Mathieu, Rivory Jérôme, Ponchon Thierry: consultants for Olympus

References

- [1] Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Ponchon T et al. Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2015; 47: 829–854
- [2] Bahin FF, Heitman SJ, Rasouli KN et al. Wide-field endoscopic mucosal resection versus endoscopic submucosal dissection for laterally spreading colorectal lesions: a cost-effectiveness analysis. *Gut* 2018; 67: 1965–1973
- [3] Jacques J, Charissoux A, Legros R et al. Double-clip counter-traction using a rubber band is a useful and adaptive tool for colonic endoscopic submucosal dissection. *Endoscopy* 2018; 50: 179–181
- [4] Jacob H, Toyonaga T, Ohara Y et al. Endoscopic submucosal dissection of cecal lesions in proximity to the appendiceal orifice. *Endoscopy* 2016; 48: 829–836
- [5] Gupta S, Miskovic D, Bhandari P. A novel method for determining the difficulty of colonoscopic polypectomy. *Frontline Gastroenterol* 2013; 4: 244–248
- [6] Sidhu M, Tate DJ, Desomer L et al. The size, morphology, site, and access score predicts critical outcomes of endoscopic mucosal resection in the colon. *Endoscopy* 2018; 50: 684–692
- [7] Saito Y, Uraoka T, Yamaguchi Y k et al. A prospective, multicenter study of 1111 colorectal endoscopic submucosal dissections (with video). *Gastrointest Endosc* 2010; 72: 1217–1225
- [8] Kanamori A, Nakano M, Kondo M et al. Clinical effectiveness of the pocket-creation method for colorectal endoscopic submucosal dissection. *Endosc Int Open* 2017; 5: E1299–E1305
- [9] Pioche M, Rivory J, Lépilliez V et al. Tunnel-and-bridge strategy for rectal endoscopic submucosal dissection: tips to allow strong countertraction without clip and line. *Endoscopy* 2017; 49: E123–E124
- [10] Takezawa T, Hayashi Y, Shinozaki S et al. The Pocket-creation method facilitates colonic endoscopic submucosal dissection (with video). *Gastrointest Endosc* 2019; 89: 1045–1053
- [11] Fuccio L, Bhandari P, Maselli R et al. Ten quality indicators for endoscopic submucosal dissection: what should be monitored and reported to improve quality. *Ann Transl Med* 2018; 6: 262
- [12] Parra-Blanco A, Nicolas D, Arnau MR et al. Gastric endoscopic submucosal dissection assisted by a new traction method: the clip-band technique. A feasibility study in a porcine model (with video). *Gastrointest Endosc* 2011; 74: 1137–1141
- [13] Sakamoto N, Osada T, Shibuya T et al. Endoscopic submucosal dissection of large colorectal tumors by using a novel spring-action S-O clip for traction (with video). *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 1370–1374
- [14] Ritsuno H, Sakamoto N, Osada T et al. Prospective clinical trial of traction device-assisted endoscopic submucosal dissection of large superficial colorectal tumors using the S-O clip. *Surg Endosc* 2014; 28: 3143–3149
- [15] Saito Y, Bhatt A, Matsuda T. Colorectal endoscopic submucosal dissection and its journey to the West. *Gastrointest Endosc* 2017; 86: 90–92
- [16] Heitman SJ, Bourke MJ. Endoscopic submucosal dissection and EMR for large colorectal polyps: "the perfect is the enemy of good". *Gastrointest Endosc* 2017; 86: 87–89

Double-clip traction is superior to the pocket creation method for colonic ESD: a randomized study in an ex vivo model

Albouys J., Dahan M., Lepetit H., Charissoux A., Guyot A., Pioche M., Legros R., Carrier P., Loustaud-Ratti V., Geyl S., and Jacques J.

Abstract :

Introduction

In Western countries, debates between ESD vs piece-meal EMR as the best treatment for large colorectal adenomas persist regarding the difficulty of ESD the colon, and the safety and relatively good results of piece-meal endoscopic mucosal resection (EMR). Pocket creation method (PCM) and double clip countertraction (DCT) are two strategies recently published to facilitate ESD in this challenging situation.

Method

Randomized animal study to compare PCM and DCT strategies for colonic ESD on ex-vivo models (bovine colon). Hybridknife type T was used to inject normal saline tinted with a small amount of blue dye in all procedures. Randomization was stratified according to the operator and use of gravity assist.

Primary endpoint was the difference in resection speed between PCM and DCT strategies.

Results

Resection speed, was significantly higher in the DCT group than in the PCM group (56.3 vs. 31.6 mm²/min, p=0.01).

Technical success rate, defined as en bloc resection in under 60 min, was significantly better in the DCT group than in the PCM group (100% vs. 84.4%, p= 0.024), perforation rate was lower (3.3% vs. 18.8%, p=0.012), difficulty score was better (2.4 vs. 6.2, p<0.0001) as was procedure duration (24.2 vs. 40.2 min, p<0.0001).

Conclusion:

DCT was superior to PCM for ESD in our validated bovine colon model. This strategy is inexpensive, easy to use and adaptive. It might facilitate the widespread use of colonic ESD in Western countries and change Western ideas regarding the use of colonic ESD compared with piece-meal EMR for large benign lesions.

Double-clip traction is superior to the pocket creation method for colonic ESD: a randomized study in an ex vivo model

Albouys J., Dahan M., Lepetit H., Charissoux A., Guyot A., Pioche M., Legros R., Carrier P., Loustaud-Ratti V., Geyl S., and Jacques J.

INTRODUCTION

Endoscopic submucosal dissection (ESD), which was initially developed in Japan for endoscopic treatment of superficial gastric neoplasms, has become the treatment of choice for colorectal superficial lesions in Japan. However, in contrast to ESD for gastric tumors, which is performed at many endoscopic centers in Japan and worldwide, ESD for colorectal tumors is far more challenging technically, and thus only a few expert centers in Japan perform this procedure routinely(1,2).

Bowel movements, thinness of the submucosa and muscularis propria, poor scope maneuverability, frequent fibrosis and fold anatomy are the most challenging technical factors limiting the widespread use of ESD worldwide. In Western countries, rectal ESD has become popular because ESD is less technically challenging in this location. In Western countries, debates vs piece-meal EMR persist regarding the difficulty of the procedure in the colon, and the safety and relative good results of piece-meal endoscopic mucosal resection (EMR)(3). Improving ESD devices and strategies is a hot research topic in this field. Two leading strategies to facilitate colonic ESD have been published recently. The first is the pocket creation method (PCM)(4,5), developed by Professor Yamamoto in Japan, which improved the results of colonic ESD, even for non-expert physicians due to natural triangulation and partial tunneling. The second strategy is the double-clip traction (DCT) method, developed by our team, which recently showed excellent oncological and procedural outcomes for colonic ESD(6–10).

The aim of this randomized animal study was to compare the procedural outcomes between these two procedures.

MATERIALS AND METHODS

Endoscopic procedures

We performed a randomized animal study to compare the PCM and DCT strategies for colonic ESD. The Hybridknife type T was used to inject normal saline tinted with a small amount of blue dye in all procedures. The Erbejet 2 water-jet surgical unit (Erbe Medical®, Germany) was used for all procedures. High-pressure settings varied between 12 and 25 bars based on the choice of the operator.

Mucosal incision and submucosal dissection were performed using the Endocut I current (effect 2, duration 2, interval 2), because swift coagulation is not effective in ex vivo models due to poor electrical conduction.

VIO 200D (Erbe Medical®, Germany) was used as a High Frequency electrosurgical unit.

Randomization was stratified according to the operator and use of gravity assist.

PCM was performed according to the description of Professor Yamamoto. In brief, after adequate submucosal injection, a small (15 mm) incision was performed on the anal side of the target lesion. A pocket was then created beneath the lesion. After sufficient “tunneling”, the lateral edges were cut from outside to inside or from inside to outside according to difficulty (Figure 1-Video 1).

DCT was performed according to our previous reports. In brief, after adequate submucosal injection to the edges of the target lesion, a circumferential incision was immediately performed with good trimming of the first submucosal fibers. A clip and rubber band were attached to the anal part of the lesion. The rubber band was then grasped with a second clip that was placed on the colonic wall opposite the lesion. Importantly, inflation increased, whereas air suction decreased, the countertraction (Figure 2-video 2).

Ex vivo models

Colons from cows aged at least 2 years were used for the procedures, because bovine colon is more representative of the human colon (in terms of fold anatomy and thinness of the submucosa and muscularis propria) than is pig colon. The rectum was attached to a homemade box using a laparoscopic trocar (Figure 3), and both ends were sealed using clamps.

Operators

Three young operators performed all procedures (M.D., 29 years old; H.L., 31 years old; and J.A., 29 years old). Each operator had minor previous experience with ESD prior to the study; M.D. and J.A. had no experience with ESD in humans but had performed approximately 25 ESDs in animals. HL had performed less than 20 human ESDs and approximately 40 animal ESDs prior to the study. However, all had benefited from theoretical training and technical feedback by two French experts (who had performed over 400 ESDs in human colorectal cases and over 150 in animals). Moreover, all had assisted with ESD in over 150 colorectal cases performed by two experts from their center (R.L. and J.J.) using both PCM and DCT strategies.

Data collection and definitions

Lesion size, procedure duration, presence of gravity assist, resection rate, technical success and perforation rate were recorded prospectively. Technical success was defined as en bloc resection of a specimen at least 25 mm in size in under 60 min. Perforation was defined as deep effraction of the muscularis propria. The specimen size was measured using the ellipse

formula: $\text{area (mm}^2\text{)} = [\text{large diameter (mm)} \times \text{small diameter (mm)}] / 2 \times \text{PI}$. The resection rate (mm^2/min) was calculated as $\text{area (mm}^2\text{)} / \text{duration (min)}$. Procedure duration was defined as the time from the first injection to the end of the procedure.

Operator comfort and safety were evaluated using a dissection score corresponding to a visual analogue scale (10 being the most difficult and 0 the easiest).

Endpoints

The primary endpoint was the difference in resection speed between the PCM and DCT strategies. The secondary endpoints were the differences between the two strategies in terms of technical success rate, perforation rate and dissection score, as well as the results based on the presence versus absence of gravity assist

Sample size assessment

We calculated a requirement of 60 colonic ESDs (30 per group) to show significant differences with 90% power and 5% alpha risk. This calculation was based on our previously reported study on the DCT strategy for colonic ESD, which showed an en bloc resection rate of 95% and procedure rate of $38 \text{ mm}^2/\text{min}$, and on the latest report by Professor Yamamoto on PCM, which reported an en bloc resection rate of 100% and procedure rate of $23.5 \text{ mm}^2/\text{min}$.

Statistical analysis

Descriptive data are presented as means \pm standard deviation. Comparisons of paired samples were performed using the two-tailed nonparametric Wilcoxon test, because the limited number of samples prevented the assumption of a normal distribution. Fisher's exact test was used to compare qualitative data. Analyses were performed using R open source software 3.1.1 (available online at [http:// www.R-project.org](http://www.R-project.org)). A p value < 0.05 was considered significant.

RESULTS

A total of 62 lesions were randomized: 32 in the PCM group and 30 in the DCT group. There were no significant differences between the groups in terms of lesion size (39.7 vs. 42.9 mm, $p=0.35$), lesion area (1046 vs. 1227 mm^2) or use of gravity assist. The primary endpoint, resection speed, was significantly higher in the DCT group than in the PCM group (56.3 vs. $31.6 \text{ mm}^2/\text{min}$, $p=0.01$).

The secondary endpoint, technical success rate, which was defined as en bloc resection in under 60 min, was significantly better in the DCT group than in the PCM group (100% vs. 84.4%, $p= 0.024$). The DCT strategy also performed better than the PCM strategy in terms of the perforation rate (3.3% vs. 18.8%, $p=0.012$), difficulty score (2.4 vs. 6.2, $p<0.0001$) and procedure duration (24.2 vs. 40.2 min, $p<0.0001$).

We divided each group based on the presence versus absence of gravity assist. In the presence of gravity assist, DCT was superior to PCM in terms of resection speed (73.1 vs. 38.3 mm²/min, p=0.04), procedure duration (23.1 vs. 37 min, p=0.01) and dissection score (2 vs. 4.6), but not in terms of technical success rate (100% vs. 100% p=1). The perforation rate tended to be decreased in the presence of gravity assist with the DCT compared with PCM strategy (0% vs. 27%, p=0.1). In the absence of gravity assist, DCT was also superior to PCM in terms of the resection rate (39.5 vs. 21.1 mm²/min, p=0.02), procedure duration (25.2 vs. 45 min, p=0.0002), dissection score (2.9 vs. 7.9, p<0.0001) and technical success rate (100% vs. 66.6%, p=0.04).

Next, we evaluated the effect of gravity assist for each resection strategy individually. DCT performed better with gravity assist than without it in terms of the resection speed (73.1 vs. 39.5 mm²/min, p=0.049), but technical success rate (100% vs. 100%, p=1), perforation rate (0% vs. 0%, p=1) and difficulty score (2 vs. 2.9, p=0.14) were similar regardless of the presence of gravity assist. In the PCM group, the presence of gravity assist showed better results compared with its absence in terms of resection speed (38.8 vs. 21.1 mm²/min, p=0.005), technical success rate (100% vs. 66.6%, p=0.015) and difficulty score (4.6 vs. 7.9, p=0.0001). Finally, DCT in the absence of gravity assist was superior to PCM in the presence of gravity assist in terms of the difficulty score (2.9 vs. 4.6, p=0.016), but the resection speed (39.5 vs. 38.8 mm²/min, p=0.93) and technical success rate (100% vs. 100%, p=1) were similar between the two strategies.

DISCUSSION

In a validated animal model, our results clearly showed that the DCT strategy is better than PCM for colonic ESD in terms of important technical endpoints (resection speed, technical success and perforation rates). PCM is considered a referral strategy, compared with a classical strategy, for colorectal ESD according to several studies from Japan. A comparative trial recently showed that PCM improves the R0 resection extent and rate(4). Despite the use of PCM, colonic ESD remains very challenging and is only performed in a few expert centers, in particular in Europe and the U.S.

PCM is very efficient for mid-sized lesions (2–5 cm) and for cases with gravity assist. PCM is more technically challenging for larger lesions, because there is less spontaneous countertraction due to tunneling, and for small lesions, because the pocket is more difficult to create. Moreover, losing the position in the PCM is not infrequent and can lead to difficult ending of the resection. In the absence of gravity assist, PCM has the potential to be extremely difficult for non-experts.

For 3 years, our team has worked on a traction strategy that could overcome several difficulties encountered in ESD, even with the PCM strategy. Indeed, our team designed a simple countertraction strategy using two clips and a rubber band from dentistry. This strategy is inexpensive, feasibly used in all situations and adaptive, as the DCT system can be removed or modified easily. Several cases in particular situations have been reported(6,9,11,12), and three case series were just recently published confirming the potential of this strategy(7,8,10). The first compared DCT with PCM in humans and showed significant improvements in en bloc and R0 resection and the perforation rate with the DCT strategy. This study(8) focused on pure colonic ESD (rectal cases excluded) published the best results for western colonic ESD supporting the use of DCT. However, the PCM cases were performed before the DCT cases, and it could be argued that a learning curve effect for colonic ESD affected the results, even if the operators had a strong previous expertise in rectal ESD. The other two studies confirmed the potential of the DCT strategy in two particularly challenging situations: recurrent adenoma post piece-meal EMR and large appendiceal Laterally Spreading Tumors (LST). Results were quite impressive with 100% en bloc resection and 90.5% R0 resection for appendiceal LST(10). For recurrent adenomas, DCT strategy allows a 92.5% en bloc resection and 79.2% R0 resection for lesions of a 40 mm mean large diameter(7).

Recently, we presented updated results from our case series, which involved more than 600 colonic ESDs performed in 3 years by five operators using the DCT strategy only(13). Our results showed en bloc and R0 resection rates of 95% and 84%, respectively, for 5-cm lesions, with a mean procedure speed of 38 mm²/min. The reviewers requested a randomized study in humans; however, according to our results and clinical impression, we did not think it would be ethical to perform such a trial in humans; therefore, we conducted a randomized animal study.

Our animal trial results confirmed our clinical findings. ESD using DCT is much easier, even in cases with absence of gravity assist, and can increase the resection speed by two-fold compared to PCM. It also decreased the perforation rate by five-fold, which was quite high in our trial because the muscularis propria of bovine colon is much thinner than that of human colon.

Exposing the submucosal space is a key point for quick and safe ESD. However, in the colon, this is particularly challenging due to the thinness of the submucosa, fibrosis, fold anatomy and poor scope maneuverability. The DCT strategy allows good and constant submucosal exposition when the system is placed after mucosal incision and trimming.

The efficiency of DCT without gravity assist, with results comparable with those of PCM with gravity assist, is also very important. Indeed, due to the particular anatomy of the colon and the presence of mobile segments, the colon does not always respond correctly to changes in position to take advantage of gravity. In this particular situation, PCM can be very difficult,

preventing access to the submucosal space. View the efficiency of the DCT strategy in the absence of gravity assist, we change one paradigm of colonic ESD that was always position the lesion to have a helpful gravity. Now, we prefer having a perfect scope response in a short position, rather than a gravity assist. Indeed, particularly in right colonic lesions, changes in position to take advantage of gravity can lead to poorer scope maneuverability, which is a risk factor for technical failure and complications. Antigravity ESD is now possible because of the DCT strategy!

Many traction strategies for colonic ESD(14–18) (magnetic, clip-with line, clip alone and Sakamoto clip) have been published, but our DCT system had several advantages over these. First it is very inexpensive; the price of 200 rubber bands is \$6 on Amazon! Secondly, the rubber band and clips can be positioned through the operating channel of the scope without removing it. Moreover, more than one DCT system can be positioned in the case of big lesions, and the system is very easy to remove with a snare if a modification of the traction is needed. Finally, the rubber band traction can be modified by inflation (Video 1).

Finally, a double balloon endoluminal platform(19) with traction that could help with difficult colonic resections has recently become commercially available in the U.S. and Europe. Although the concept of this approach is promising, and results have been published in ex-vivo model to allow antigravity ESD, this platform is quite expensive (1500 Euros in France) and difficult to use in complex colonoscopy cases, compared with our very inexpensive and easy-to-use DCT system.

Decreasing the procedure time by improving the resection speed is an important endpoint. Reimbursement systems and endoscopic unit organization are not similar between Western countries and Japan, and a long ESD duration is reported as one of the most important factors limiting the expansion of colonic ESD to Western countries.

To conclude, DCT was superior to PCM for ESD in our validated bovine colon model. This strategy is inexpensive, easy to use and adaptive. DCT increased the procedure speed by two-fold and the technical success rate and decreased the perforation rate compared to the PCM. It might facilitate the widespread use of colonic ESD in Western countries and change Western ideas regarding the use of colonic ESD compared with piece-meal EMR for large benign lesions. This important question is currently being investigated in an ongoing randomized trial comparing DCT-ESD with piece-meal EMR in France (NCT03962868).

Tables:

Table 1: Overall results.

Table 2: Results according to gravity presence.

Table 3: Results according to gravity presence and procedure strategy.

Figures:

Figure 1: schematic representation of PCM ESD

Figure 2: schematic representation of DCT ESD

- a. granular LST of the colon
- b. circumferential mucosal incision
- c. positioning of first clip with rubber-band
- d. grasping the rubber-band with second clip
- e. DCT in place with perfect exposure of the submucosal layer
- f. end of the resection
- g. removing the clip with a 10 mm polypectomy snare
- h. post ESD scar

Figure 3: Box plots comparing the resection speed and difficulty score between the two groups.

Figure 4: Box plots comparing the resection speed and difficulty score between the two groups according to gravity presence.

Figure 5: Box plots comparing the resection speed and difficulty score according to gravity presence and procedure strategy.

Videos:

Video 1: PCM ESD on bovine colon

Video 2: DCT ESD on bovine colon

Table 1: Overall results.

| | PCM (n=32) | DCT (n=30) | p |
|---------------------------------------|---------------------|--------------------|---------|
| Technical success | 27 (84.4%) | 30 (100%) | 0.024 |
| Perforations | 6 (18.75%) | 0 (0%) | 0.012 |
| Hole in the specimen | 6 (18.75%) | 1 (3.3%) | 0.055 |
| Duration, min | 40.2 (+/- 12 DS) | 24.2 (+/- 14 DS) | <0.0001 |
| Large diameter, mm | 42.9 (+/- 14.6 DS) | 39.7 (+/-11.8 DS) | 0.35 |
| Small diameter, mm | 33.8 (+/- 10.9 DS) | 31.4 (+/- 9.4 DS) | 0.37 |
| Area of the specimen, mm ² | 1226.8 (+/- 695 DS) | 1046.8 (+/-592 DS) | 0.30 |
| Resection speed, mm ² /min | 31.6 (+/- 19.2 DS) | 56.3 (+/- 46.5 DS) | 0.01 |
| Dissection score | 6.2 (+/- 2.7 DS) | 2.4 (+/- 1.6 DS) | <0.0001 |

Table 2: Results according to gravity presence.

| | Gravity absence | | p | Gravity presence | | p |
|---------------------------------------|--------------------|--------------------|---------|--------------------|--------------------|--------|
| | PCM (n=15) | DCT (n=15) | | PCM (n=17) | DCT (n=15) | |
| Technical success | 10 (66.66%) | 15 (100%) | 0.04 | 17 (100%) | 15 (100%) | 1 |
| Perforations | 2 (13.3%) | 0 (0%) | 0.48 | 4 (23.5%) | 0 (0%) | 0.1 |
| Hole in the specimen | 3 (20%) | 0 (0%) | 0.22 | 3 (17.6%) | 1 (6.6%) | 0.6 |
| Duration, min | 45 (+/- 9.3 DS) | 25.2 (+/- 13.4 DS) | 0.0002 | 37 (+/- 12.9 DS) | 23.1 (+/- 15.6 DS) | 0.01 |
| Large diameter, mm | 38.8 (+/- 9 DS) | 36.5 (+/- 12.6 DS) | 0.6 | 45.9 (+/- 16.4 DS) | 42.9 (+/- 10.4 DS) | 0.53 |
| Small diameter, mm | 32 (+/- 7.7 DS) | 28 (+/- 8.6 DS) | 0.22 | 35.1 (+/- 13.4 DS) | 34.8 (+/- 9.1 DS) | 0.95 |
| Area of the specimen, mm ² | 924.2 (+/- 418 DS) | 867 (+/- 516 DS) | 0.46 | 1396 (+/- 862 DS) | 1226 (+/- 625) | 0.52 |
| Resection rate, mm ² /min | 21.1 (+/- 8.1 DS) | 39.5 (+/- 26 DS) | 0.02 | 38.8 (+/- 19.7 DS) | 73.1 (+/- 56 DS) | 0.04 |
| Dissection score | 7.9 (+/- 2 DS) | 2.9 (+/- 1.7 DS) | <0.0001 | 4.6 (+/- 2.4 DS) | 2 (+/- 1.5 DS) | 0.0003 |

Table 3: Results according to gravity presence and procedure strategy

| | DCT (n=15) absence of gravity | PCM (n=17) Presence of gravity | p | PCM (n=15) absence of gravity | PCM (n=17) Presence of gravity | p | DCT (n=15) absence of gravity | DCT (n=15) Presence of gravity | p |
|----------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------|-------------------------------|--------------------------------|--------|-------------------------------|--------------------------------|-------|
| Technical Success | 15 (100%) | 17 (100%) | 1 | 10 (66.66%) | 17 (100%) | 0.015 | 15 (100%) | 15 (100%) | 1 |
| Perforation | 0 (0%) | 4 (23.5%) | 0.1 | 2 (13.3%) | 4 (23.5%) | 0.65 | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 |
| Hole in the specimen | 0 (0%) | 3 (17.6%) | 0.22 | 3 (20%) | 3 (17.6%) | 1 | 0 (0%) | 1 (6.6%) | 1 |
| Duration | 25.2 (+/- 13.4 DS) | 37 (+/- 12.9 DS) | 0.17 | 45 (+/- 9.3 DS) | 37 (+/- 12.9 DS) | 0.07 | 25.2 (+/- 13.4 DS) | 23.1 (+/- 15.6 DS) | 0.7 |
| Large diameter | 36.5 (+/- 12.6 DS) | 45.9 (+/- 16.4 DS) | 0.08 | 38.8 (+/- 9 DS) | 45.9 (+/- 16.4 DS) | 0.08 | 36.5 (+/- 12.6 DS) | 42.9 (+/- 10.4 DS) | 0.14 |
| Small diameter | 28 (+/- 8.6 DS) | 35.1 (+/- 13.4 DS) | 0.07 | 32 (+/- 7.7 DS) | 35.1 (+/- 13.4 DS) | 0.4 | 28 (+/- 8.6 DS) | 34.8 (+/- 9.1 DS) | 0.04 |
| Area of the specimen | 867 (+/- 516 DS) | 1396 (+/- 862 DS) | 0.04 | 924.2 (+/- 418 DS) | 1396 (+/- 862 DS) | 0.08 | 867 (+/- 516 DS) | 1226 (+/- 625) | 0.09 |
| Dissection speed | 39.5 (+/- 26 DS) | 38.8 (+/- 19.7 DS) | 0.93 | 21.1 (+/- 8.1 DS) | 38.8 (+/- 19.7 DS) | 0.005 | 39.5 (+/- 26 DS) | 73.1 (+/- 56 DS) | 0.049 |
| Dissection score | 2.9 (+/- 1.7 DS) | 4.6 (+/- 2.4 DS) | 0.016 | 7.9 (+/- 2 DS) | 4.6 (+/- 2.4 DS) | 0.0001 | 2.9 (+/- 1.7 DS) | 2 (+/- 1.5 DS) | 0.14 |

References:

1. Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Ponchon T, Repici A, Vieth M, De Ceglie A, et al. Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2015 Sep;47(9):829–54.
2. Saito Y, Bhatt A, Matsuda T. Colorectal endoscopic submucosal dissection and its journey to the West. *Gastrointest Endosc*. 2017;86(1):90–2.
3. Heitman SJ, Bourke MJ. Endoscopic submucosal dissection and EMR for large colorectal polyps: “the perfect is the enemy of good.” *Gastrointest Endosc*. 2017;86(1):87–9.
4. Takezawa T, Hayashi Y, Shinozaki S, Sagara Y, Okada M, Kobayashi Y, et al. The Pocket-creation method facilitates colonic endoscopic submucosal dissection (with video). *Gastrointest Endosc*. 2019 Feb 1;
5. Sakamoto H, Hayashi Y, Miura Y, Shinozaki S, Takahashi H, Fukuda H, et al. Pocket-creation method facilitates endoscopic submucosal dissection of colorectal laterally spreading tumors, non-granular type. *Endosc Int Open*. 2017 Feb;5(2):E123–9.
6. Albouys J, Geyl S, Charissoux A, Legros R, Sautereau D, Pioche M, et al. Counter-traction using clips and rubber banding for endoscopic submucosal dissection of a laterally spreading tumor involving a diverticulum in the colon. *Endoscopy*. 2019;51(10):E295–6.
7. Faller J, Jacques J, Oung B, Legros R, Rivory J, Subtil F, et al. Endoscopic submucosal dissection with double clip and rubber band traction for residual or locally recurrent colonic lesions after previous endoscopic mucosal resection. *Endoscopy*. 2020 Feb 7;
8. Jacques J, Charissoux A, Bordillon P, Legros R, Rivory J, Hervieu V, et al. High proficiency of colonic endoscopic submucosal dissection in Europe thanks to countertraction strategy using a double clip and rubber band. *Endosc Int Open*. 2019 Sep;7(9):E1166–74.
9. Jacques J, Charissoux A, Legros R, Tailleur A, Rivory J, Albouis J, et al. Double-clip counter-traction using a rubber band is a useful and adaptive tool for colonic endoscopic submucosal dissection. *Endoscopy*. 2018;50(2):179–81.
10. Oung B, Rivory J, Chabrun E, Legros R, Faller J, Léger-Nguyen F, et al. ESD with double clips and rubber band traction of neoplastic lesions developed in the appendiceal orifice is effective and safe. *Endosc Int Open*. 2020 Mar;8(3):E388–95.
11. Lupu A, Jacques J, Rivory J, Rostain F, Pontette F, Ponchon T, et al. Endoscopic submucosal dissection with triangulated traction with clip and rubber band: the “wallet” strategy. *Endoscopy*. 2018;50(9):E256–8.
12. Utzeri E, Jacques J, Charissoux A, Rivory J, Legros R, Ponchon T, et al. Traction strategy with clips and rubber band allows complete en bloc endoscopic submucosal dissection of laterally spreading tumors invading the appendix. *Endoscopy*. 2017;49(8):820–2.

13. Jacques J., Albouys J., Brule C., Bordillon P., Rivory J., Legros R., et al. Colonic ESD with double-clip traction, a revolution coming from Europe. OP184 UEG Week 2019. *United Eur Gastroenterol J.* 2019 Oct 1;7(8_suppl):10–188.
14. Hirota M, Kato M, Yamasaki M, Kawai N, Miyazaki Y, Yamada T, et al. A novel endoscopic submucosal dissection technique with robust and adjustable tissue traction. *Endoscopy.* 2014 May;46(6):499–502.
15. Aihara H, Ryou M, Kumar N, Ryan M, Thompson C. A novel magnetic countertraction device for endoscopic submucosal dissection significantly reduces procedure time and minimizes technical difficulty. *Endoscopy.* 2014 Feb;
16. Matsumoto K, Nagahara A, Sakamoto N, Suyama M, Konuma H, Morimoto T, et al. A new traction device for facilitating endoscopic submucosal dissection (ESD) for early gastric cancer: the “medical ring.” *Endoscopy.* 2011;43 Suppl 2 UCTN:E67-68.
17. Sakamoto N, Osada T, Shibuya T, Beppu K, Matsumoto K, Mori H, et al. Endoscopic submucosal dissection of large colorectal tumors by using a novel spring-action S-O clip for traction (with video). *Gastrointest Endosc.* 2009 Jun;69(7):1370–4.
18. Yamasaki Y, Takeuchi Y, Uedo N, Kato M, Hamada K, Aoi K, et al. Traction-assisted colonic endoscopic submucosal dissection using clip and line: a feasibility study. *Endosc Int Open.* 2016 Jan;4(1):E51-55.
19. Sharma S, Momose K, Hara H, East J, Sumiyama K, Nakajima K, et al. Facilitating endoscopic submucosal dissection: double balloon endolumenal platform significantly improves dissection time compared with conventional technique (with video). *Surg Endosc.* 2019 Jan;33(1):315–21.

Figure 1 : Schematic representation of the PCM strategy

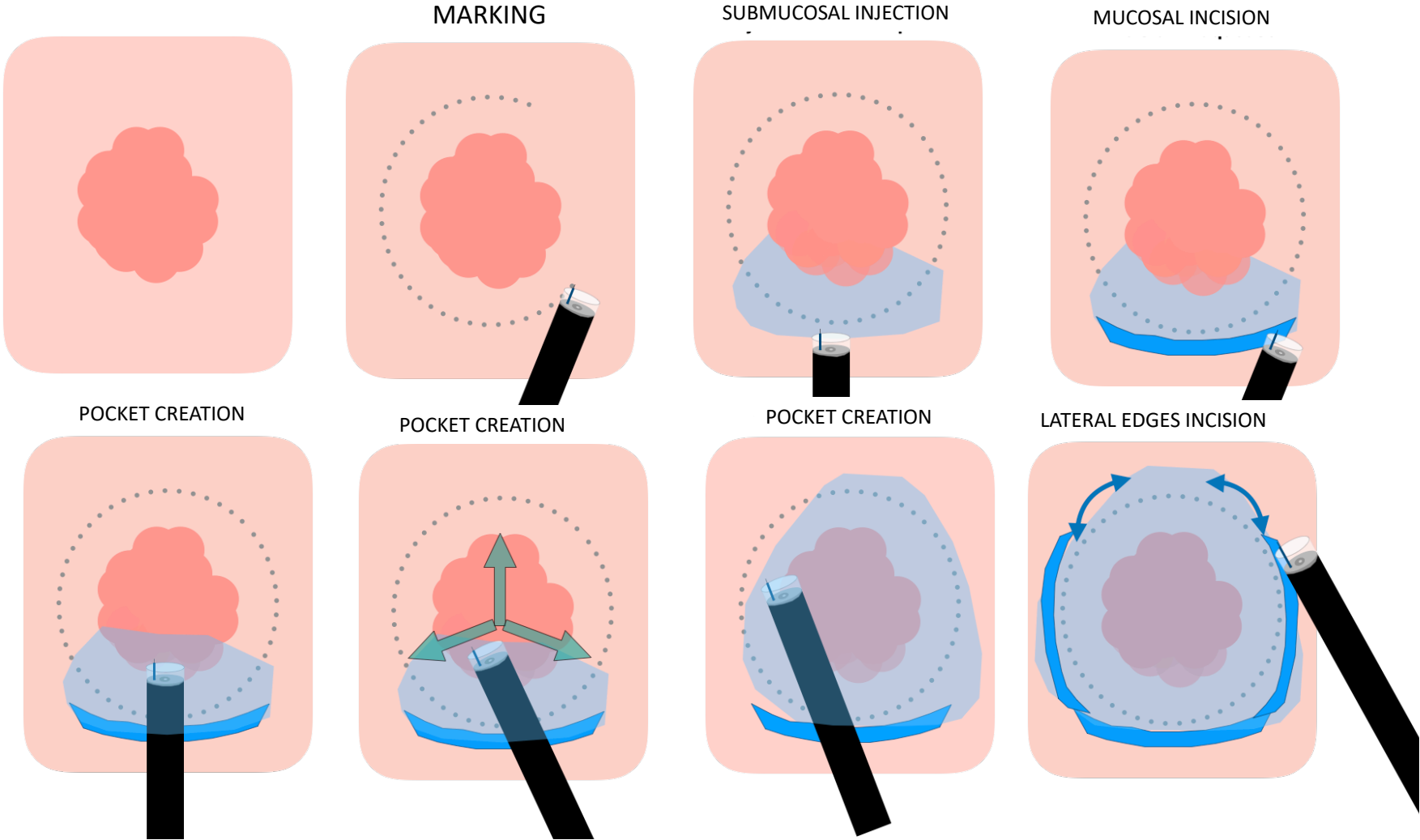


Figure 2 : Schematic representation of the DCT strategy

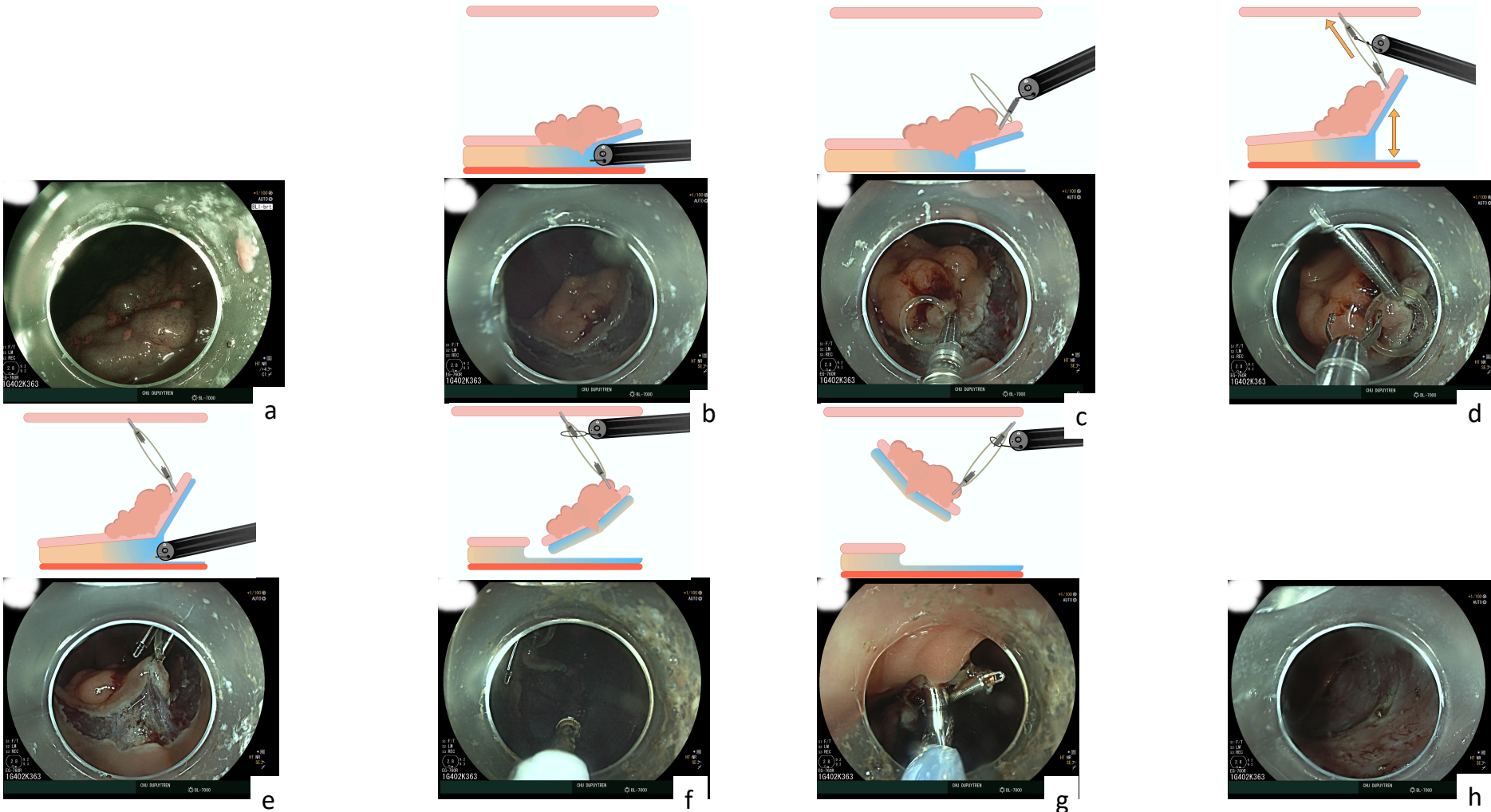


Figure 3: Box plots comparing the resection speed and difficulty score between the two groups.

Figure 1: Global results (Speed of resection and dissection score)

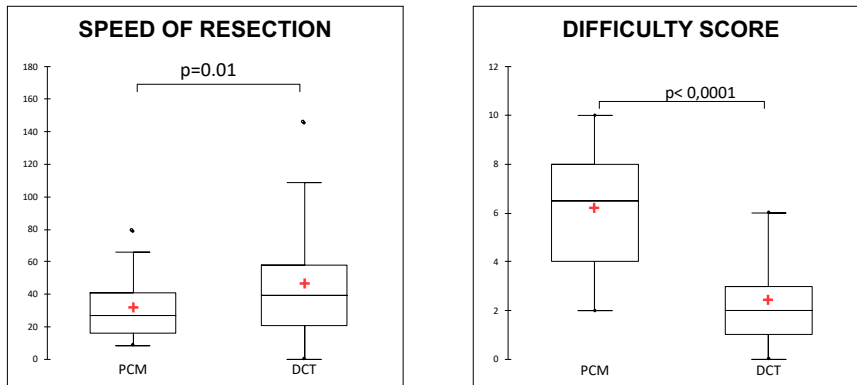


Figure 4: Box plots comparing the resection speed and difficulty score between the two groups according to gravity presence.

Figure 2: Results according to gravity

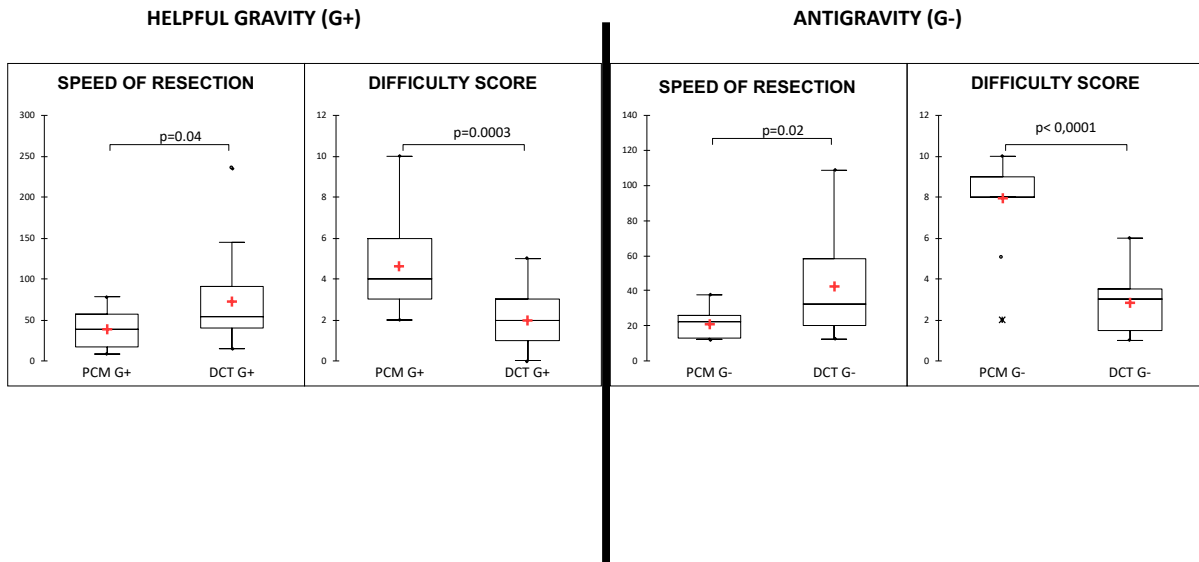
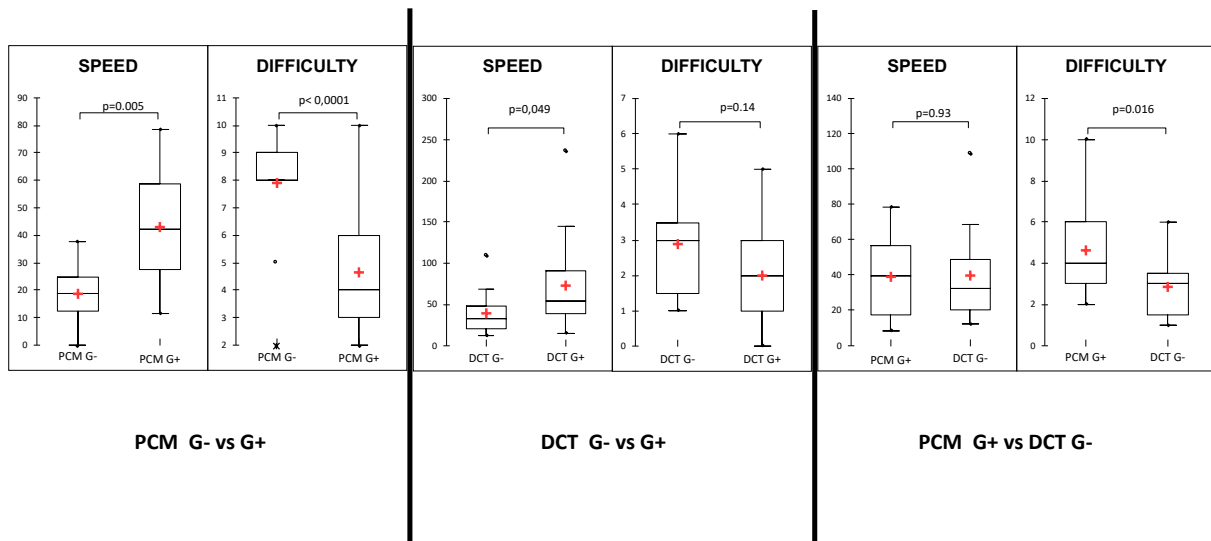
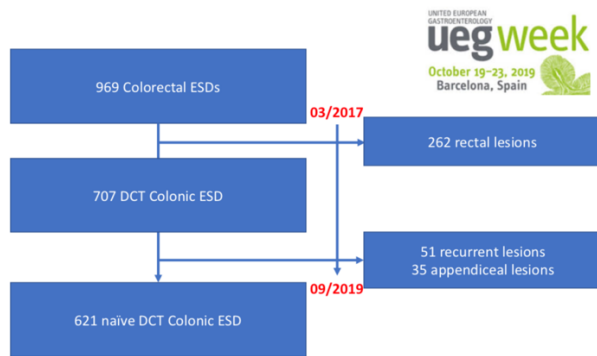


Figure 5: Box plots comparing the resection speed and difficulty score according to gravity presence and procedure strategy.

Figure 3: Results according to strategy and gravity





| data | N (%) |
|---------------------------------|---------------|
| Type of lesion: | |
| Protruding | 75 (12.1%) |
| G-LST | 339 (54.6%) |
| NG-LST | 171 (27.5%) |
| Location: | |
| sigmoid | 118 (19%) |
| left colon | 44 (7.1%) |
| splenic flexure | 31 (5%) |
| transverse | 57 (9.2%) |
| hepatic flexure | 102 (16.4%) |
| right colon | 181 (29.6%) |
| caecum | 78 (12.6%) |
| Large diameter (mm) | 52.9 (+/- 21) |
| > 50 mm diameter | 299 (48.1%) |
| Small diameter | 41.5 (+/- 17) |
| Procedure duration (min) | 61 (+/- 51) |
| CRS4 | 553 (89%) |

| Data | N (%) |
|----------------------------------|-----------------|
| En BLOC resection | 583 (94%) |
| R0 resection | 501 (83.8%) |
| Curative resection | 486 (81.7%) |
| Perforation | 26 (4.3%) |
| Post procedural bleeding | 21 (4.5%) |
| Secondary surgery failure | 33 (5.3%) |
| complications | 5 (0.8%) |
| pathological analysis | 1 (0.2%) |
| Speed (mm2/min) | 27 (4.3%) |
| | 38.4 (+/- 24.3) |

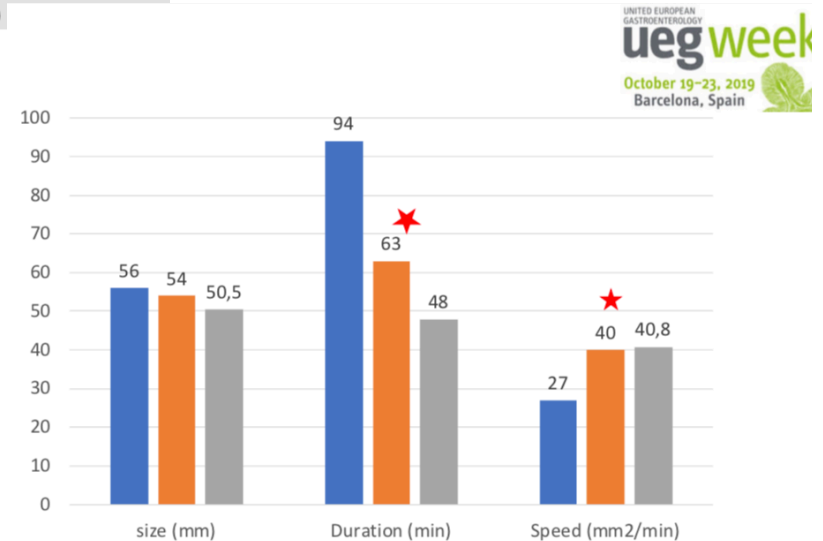
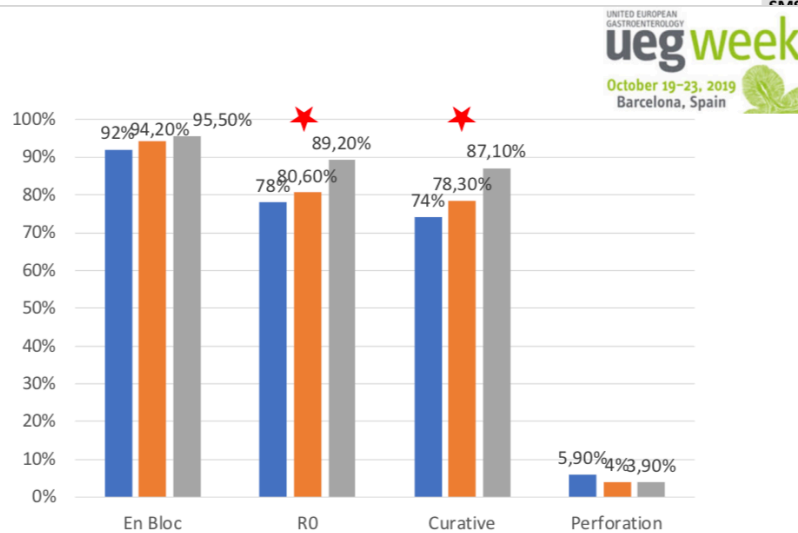


Figure 18: Étude prospective consécutive multicentrique de la dissection colique avec traction par clips-élastiques

Conclusion travaux article 2, 3, 4, 5 et 6 :

Avec l'amélioration du matériel et le développement de stratégies de traction, la durée moyenne de procédures a chuté de plus de 180 min à moins de 60 min, revenant dans des standards de durée de bloc opératoire d'endoscopie. Les résultats carcinologiques n'ont pas été altérés et ont même été progressivement améliorés pour être strictement superposables aux meilleures études japonaises. Les vitesses de résection dépassent celles des plus grandes études japonaises, qui désormais utilisent de plus en plus régulièrement des systèmes de traction identiques ou proches à ceux développés dans nos différents travaux. Le dernier travail comparatif confirme la supériorité de notre stratégie par traction par rapport à la stratégie de la pocket, technique japonaise de référence. L'absence d'études randomisées de stratégie chez l'homme peut être critiquable, mais les résultats humains déjà publiés ou présentés et les résultats de l'étude randomisée sur modèles rendent une étude humaine difficile à justifier sur le plan éthique.

Cette accélération des procédures en lien avec une facilitation des procédures a convaincu les plus réticents en France sur l'impact de cette technique pour la prise en charge des lésions superficielles du tube digestif. Alors qu'au début de nos travaux ces techniques étaient limitées à un faible nombre de centres experts, la divulgation est en route puisque désormais à l'heure actuelle plus de 20 centres Français réalisent au moins 30 dissections sous-muqueuses par an.

Ces résultats débouchent sur des perspectives multiples :

- la confirmation de la place de la dissection sous-muqueuse colique dans le traitement des lésions coliques bénignes de grande taille. Notre équipe a monté une étude contrôlée-randomisée comparant l'ESD colique à la mucoséctomie piece-meal qui fait encore référence dans la plupart des pays occidentaux. La mise en place de cette étude débutée en Octobre 2019 a été possible grâce à l'ensemble des travaux français sur le matériel et les tractions permettant une démocratisation de l'ESD avec des résultats carcinologiques et techniques assez bons pour envisager une telle étude comparative.

- la re-discussion par nos tutelles d'un remboursement de ces procédures pour le plus grand bénéfice des patients. Le remboursement de la dissection oeso-gastrique est acté et le remboursement de la dissection rectale va être réévalué après un refus initial de la sécurité sociale.

- la réalité de la courbe d'apprentissage à l'heure des progrès du matériel et des stratégies. Il semble que la courbe d'apprentissage se soit considérablement accélérée notamment grâce aux travaux réalisés dans ce travail. Des études sont en cours pour réévaluer les courbes d'apprentissage à l'heure de l'ensemble de ces progrès.

II.3. Rôle des modèles animaux pour le développement de nouvelles procédures d'endoscopie sous-muqueuse

II.3.1. Exemple du POEM (Per Oral Endoscopic Myotomy) œsophagien

Dans les années 2000, un groupe de gastroentérologues et chirurgiens essentiellement américains ont compris les progrès thérapeutiques mini-invasifs que pouvait représenter l'endoscopie souple. Une recherche animale dynamique débuta sur la thématique du NOTES (Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery) ou chirurgie par les orifices naturelles(90). Des cholécystectomies, anastomose gastro-jéjunale et même splénectomies étaient réalisées avec succès sur des cochons anesthésiés sans aucune incision cutanée. Un endoscope souple était utilisé ; une perforation volontaire était créée dans la paroi gastrique pour entrer dans la cavité péritonéale pour réaliser le geste thérapeutique choisi. Malheureusement, l'absence de triangulation, la non-existence de matériel de suture ou d'hémostase adapté pour sécuriser ces procédures n'a pas permis un transfert chez l'homme.

Par contre, la découverte de la possibilité de dépasser sans conséquences graves la couche musculuse jusque-là considérée comme une zone de « non-droit » pour les endoscopistes a permis le développement d'autres procédures révolutionnaires.

En 2007 un groupe de chirurgiens et de gastroentérologues américains publia la première série animale de myotomie œsophagienne par voie sous-muqueuse(91). Partant du constat que la chirurgie de l'achalasia était difficile, avec un taux de complications et de conversion en laparotomie non négligeable pour une maladie fonctionnelle, ils essayèrent de développer une technique mini-invasive dérivée de leur expérience en NOTES. La technique rapportée (figure 21) consistait en une injection sous-muqueuse de sérum physiologique quelques centimètres au-dessus du cardia, suivie d'une incision muqueuse à l'aide d'un « needle knife » (aiguille à précoupe). L'espace sous muqueux était alors disséqué en utilisant un ballon de dilatation CRE de 10 à 12 mm. L'endoscope était alors introduit dans cet espace sous-muqueux, le cardia assez facilement individualisé par un aspect caractéristique et une myotomie était réalisée en utilisant un couteau de dissection à bout isolé (IT knife, Olympus®, Japon). Une fois la myotomie terminée, l'endoscope était retiré et l'orifice d'entrée du tunnel fermée à l'aide de clips hémostatiques classiques. Un cochon décéda d'une défaillance respiratoire pendant la procédure alors que les 3 autres furent surveillés pendant une semaine sans aucune complication clinique observée (pas de fièvre, pas d'anorexie, pas de dysphagie). Une étude manométrique réalisée avant et après la procédure objectivait une chute significative de la pression du sphincter inférieur de l'œsophage d'un facteur 3. L'étude nécropsique confirmait une myotomie complète au niveau de la jonction œsogastrique (figure 21).

La POEM (Per Oral Endoscopic Myotomy) était née et deux ans plus tard, le Pr INOUE, chirurgien endoscopique japonais expert en dissection sous-muqueuse et en chirurgie thoraco-abdominale publia la première série humaine de POEM pour des patients souffrant d'achalasia(92). Celui-ci avait un peu modifié la technique initiale des américains, allongeant le tunnel œsophagien pour permettre une myotomie plus longue à la fois sur le versant œsophagien et gastrique pour reproduire la myotomie chirurgicale, référence à l'époque. La dilatation au ballonnet des fibres de la sous-muqueuse fut logiquement remplacée par une dissection sous-muqueuse classique de celles-ci à l'aide d'un couteau de dissection (TT Knife, Olympus®, Japon). La myotomie fut pratiquée uniquement pour la couche circulaire, maintenant l'intégrité de la couche longitudinale, de façon antérograde toujours avec le TT knife. La fermeture de l'entrée du tunnel était-elle toujours réalisée par des clips hémostatiques standards. Les premiers résultats furent époustouflants avec une efficacité clinique exceptionnelle quel que soit le type d'achalasia, et une sécurité inégalée. Rapidement l'équipe du Pr INOUE publiait de nombreuses séries prospectives de cas consécutifs de 200, 500(93) puis 1000 patients(94) avec des résultats toujours aussi excellents. Ces résultats étaient confirmés parallèlement par de nombreuses équipes hors Japon, y compris par des opérateurs avec peu ou pas d'expertise en dissection sous-muqueuse(95).

La maîtrise de la procédure, les résultats bluffants, poussèrent le monde scientifique à évaluer sur des études randomisées la place réelle de cette nouvelle procédure par rapport aux deux alternatives thérapeutiques existantes (dilatation et chirurgie de Heller).

Une étude récente randomisée publiée dans le NEJM confirmait la non infériorité de la POEM par rapport à la chirurgie de HELLER(96) en terme de contrôle des symptômes avec un moindre risque d'effets indésirables graves mais un taux plus important de reflux à moyen terme.

Une autre étude randomisée publiée à la même période dans le JAMA montrait elle, la supériorité de la POEM par rapport à la dilatation, avec également un taux de complications moindres mais un taux de reflux à moyen terme plus important(97).

La problématique du reflux post-POEM inquiète les gastro-entérologues en particulier pour les jeunes patients souffrant d'achalasia(98), puisque des cas d'œsophage de BARRETT post-reflux de novo ont été identifiés et même déjà un cas d'adénocarcinome sur œsophage de BARRETT(99). Les endoscopistes essaient désormais de trouver des solutions endoscopiques pour traiter ou prévenir le RGO post POEM et plusieurs voies de recherche sont prometteuses (Fundoplicature endoscopique par NOTES(100), TIF(101) ou mucosectomie cardiaque anti-reflux(102)).

En douze ans, grâce à l'utilisation du modèle animal, une technique révolutionnaire a vu le jour et a réussi à s'imposer comme technique de référence pour la prise en charge interventionnelle de l'achalasia de l'œsophage au plus grand bénéfice des patients, confirmant

la place prépondérante de l'utilisation des modèles animaux pour la recherche en endoscopie interventionnelle.

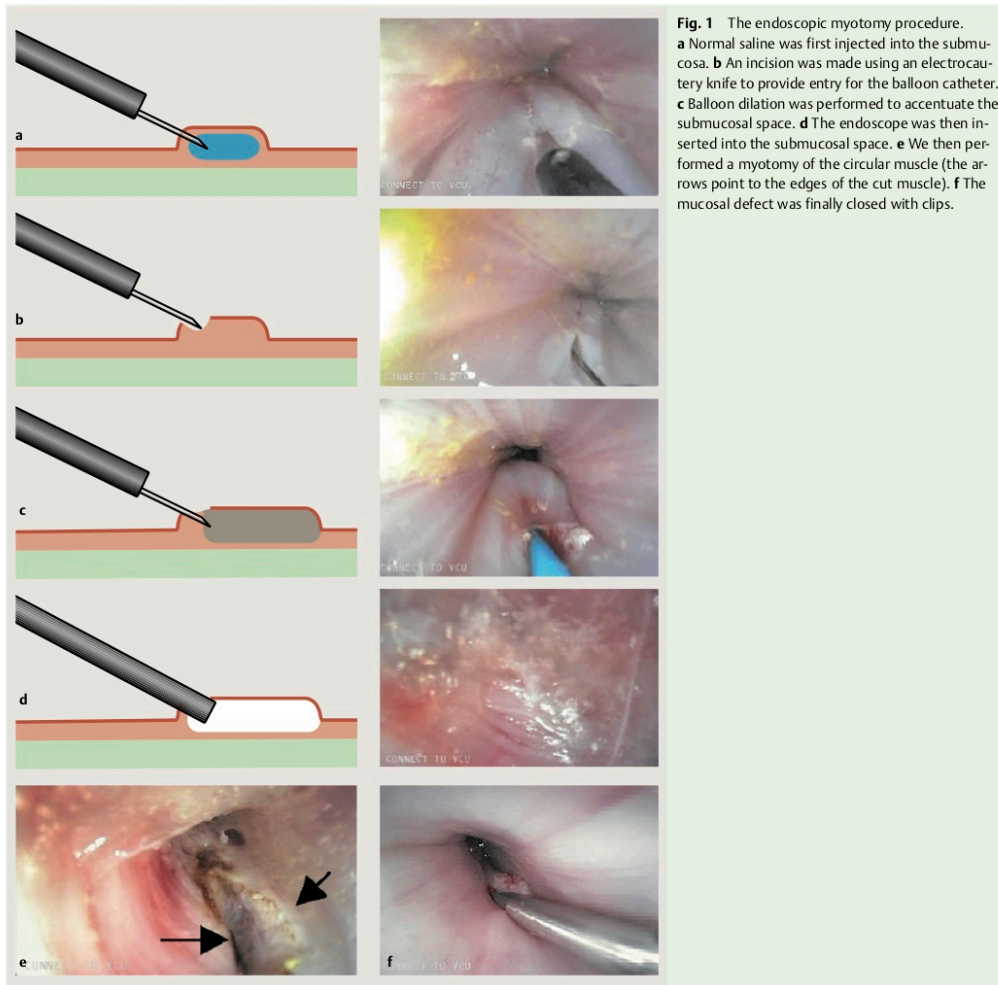


Figure 19: Description de la procédure animale originelle américaine de la POEM

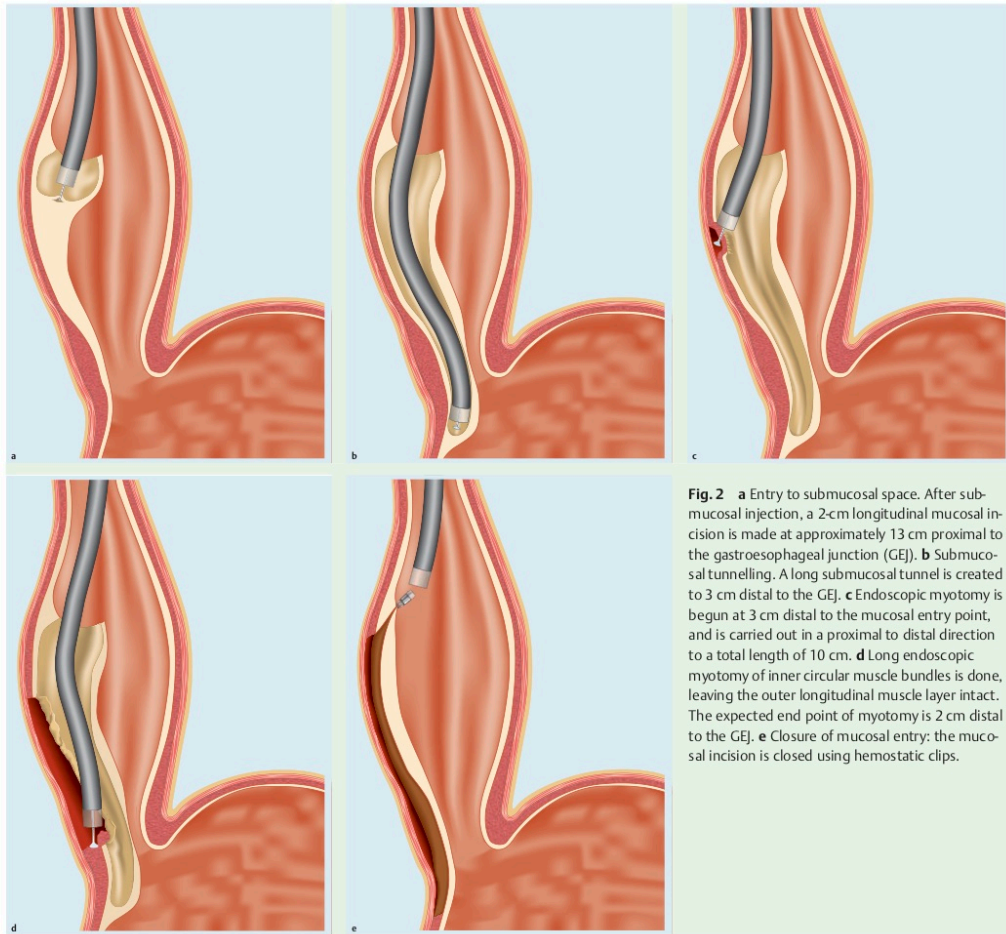


Figure 20: Description de la procédure humaine selon le Pr INOUE

II.3.2. Preuve de concept du POEM gastrique

La gastroparésie est une maladie fréquente (2% de la population environ), définie par la présence de symptômes cardinaux évocateurs (nausées, vomissements, satiété précoce, pesanteur post prandiale) et un retard objectif de la vidange gastrique sans obstacle retrouvé(103).

La physiopathologie est complexe, multifactorielle avec un trouble de relaxation gastrique, une dysfonction de cellules de **cajal** et du pace-maker gastrique, et un spasme pylorique notamment associé en cas de vagotomie chirurgicale ou dans 50% des cas en cas de diabète.

De nombreuses pathologies peuvent se compliquer de gastroparésie (diabète, chirurgie œsogastrique, sclérodermie, maladie de Gougerot-Sjögren) mais dans 1/3 des cas aucune étiologie claire n'est identifiée et la gastroparésie est considérée comme idiopathique.

Cette pathologie entraîne des conséquences nutritionnelles non négligeables et une altération majeure de la qualité de vies dans les cas sévères.

Un fractionnement des repas et un traitement prokinétique adapté constitue le traitement de référence de la gastroparésie(104), avec cependant une efficacité modérée et un échappement fréquent à moyen terme. La mise en évidence de troubles de la motricité du pylore a fait de la pylorotomie extra-muqueuse chirurgicale un traitement possible en cas de gastroparésie réfractaire sévère malgré un faible niveau de preuve en raison d'alternatives thérapeutiques bien identifiées.

En 2012, suivant la révolution de l'endoscopie pariétale ou endoscopie du 3^{ème} espace que représentait la POEM, l'équipe de l'IRCADE à Strasbourg appliqua le même principe de tunnel sous muqueux pour aller exposer le muscle pylorique et permettre la réalisation d'une pyloromyotomie complète par voie endoscopique. Quatre animaux furent traités par cette procédure avec un taux de succès de 100%. Une étude manométrique confirma une chute des pressions pyloriques avant et après la procédure. La pyloromyotomie endoscopique était née(105).

Un an plus tard, l'équipe du Dr KASHAB au John Hopkins Hospital de Baltimore réalisa le premier cas humain présenté à la vidéo-session de la DDW en 2014 de pyloromyotomie endoscopique (G-POEM = Gastric Per Oral Endoscopic Myotomie ou POP = Per Oral Pyloromyotomy) pour une patiente avec gastroparésie diabétique réfractaire hospitalisée en continu pour des vomissements réfractaires(106). Le geste fut couronné de succès sur le plan technique et sur le plan clinique. Impressionnée par cette vidéo et ces résultats, notre équipe, déjà expérimentée en dissection sous muqueuse mais sans expérience en POEM œsophagien en raison de l'absence de disponibilité dans notre centre de la manométrie

œsophagienne haute-résolution décida de réaliser une étude animale (**Article 7**) pour apprendre la sémiologie de cette nouvelle procédure, établir une concordance entre l'aspect endoscopique du caractère complet de la myotomie et l'analyse nécropsique des pylores de cochon et analyser l'effet de ce geste sur la vidange gastrique de cochons sains.

Cinq cochons furent inclus dans cette étude. Le succès technique fut de 100% en réalisant un tunnel sous-muqueux le long de la grande courbure gastrique avec une identification systématique de l'anneau pylorique blanchâtre. La myotomie était réalisée de façon rétrograde contrairement à la myotomie œsophagienne et il nous semblait identifier assez aisément la séreuse gastrique assez épaisse dans cette localisation et confirmant le caractère complet de la myotomie. Ce caractère complet de la myotomie nous avait été conseillé par les équipes chirurgicales de notre hôpital pour obtenir un succès clinique satisfaisant.

L'analyse nécropsique confirmait le caractère complet de la myotomie dans 100% des cas et une étude scintigraphique montrait une accélération d'un facteur deux de la vidange gastrique grâce au geste.

Devant ces résultats nous avons rapidement mis en place le premier essai clinique prospectif de faisabilité et d'efficacité de la POP chez des patients souffrant de gastroparésie réfractaire (**Article 8**). Les résultats à court terme confirmèrent la place potentielle de cette procédure pour la prise en charge de ces patients complexes avec un succès clinique dans 85% des cas à 3 mois. La méthodologie solide, le monitoring et l'analyse statistique indépendante des données font la solidité scientifique de ce travail, tout comme l'originalité représentée par l'utilisation systématique de la planimétrie pylorique par le système Endoflip pour essayer de déterminer les patients les plus à même de bénéficier de cette procédure au sein du groupe très hétérogène de patients souffrant de gastroparésie réfractaire. Des essais randomisés en aveugle avec analyse de la fonction pylorique par système Endoflip sont désormais indispensables pour trouver la place de la POP dans l'arsenal thérapeutique des patients souffrant de gastroparésie.

Peroral endoscopic pyloromyotomy accelerates gastric emptying in healthy pigs: proof of concept

Authors

Sophie Geyl¹, Romain Legros¹, Aurélie Charissou², Laura Mesturoux², Claude-Yves Couquet³, Paul Carrier¹, Anaïs Brayette¹, Zora El-Ouafi¹, Veronique Loustaud-Ratti¹, Denis Sautereau¹, Jacques Monteil⁴, Jérémie Jacques¹

Institutions

¹ service d'hépatogastro-entérologie, CHU Dupuytren, Limoges, France
² service d'anatomopathologie, CHU Dupuytren, Limoges, France
³ laboratoire de recherche et d'analyses de la Haute-Vienne, Limoges, France
⁴ service de médecine nucléaire, CHU Dupuytren, Limoges, France

Submitted

23. January 2016

accepted after revision

2. May 2016

Bibliography

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0042-108192>
 Published online: 29.6.2016
 Endoscopy International Open 2016; 04: E796–E799
 © Georg Thieme Verlag KG
 Stuttgart · New York
 E-ISSN 2196-9736

Corresponding author

Jérémie Jacques, MD
 service d'hépatogastro-entérologie
 CHU Dupuytren
 2 avenue Martin Luther-King
 87042 Limoges
 France
 Fax: +33-5-55058733
 jeremiejacques@gmail.com

Introduction: Gastroparesis, or delayed gastric emptying, can be diagnosed with gastric emptying scintigraphy. Manometric studies of patients with gastroparesis show increased pyloric tone (pylorospasm). Among the recent endoscopic therapies for pylorospasm is peroral endoscopic pylorotomy (POP). In this study, we explored the effect of POP on gastric emptying in healthy pigs.

Material and methods: Four mini-pigs underwent POP following general anaesthesia. The mucosal entrance was situated 5 cm above the pylorus. POP was performed through a submucosal tunnel dissection. The duration of gastric emptying was assessed by scintigraphy before and after the procedure. The pigs were then euthanised for necropsy and pathologic assessment of the pylorus.

Results: The mean duration of the procedure was 55 (± 4 SD) min. All surgeries were performed in

their entirety with 100% feasibility. There were no cases of bleeding. The one case of perforation had no clinical significance. The duration of gastric emptying was 2.22-fold shorter after POP compared with before POP ($T_{1/2}$ post-POP=84.5 [± 35.7 SD] min vs. $T_{1/2}$ pre-POP=188.4 [± 87.3 SD] min; $P=0.029$). In agreement with the endoscopic observations, sectioning of the pyloric muscle in each pig was histologically complete.

Conclusion: The efficacy of the procedure provides indirect proof of the involvement of the pyloric ring in delayed gastric emptying and suggests new therapies for patients with gastroparesis. Our protocol combining gastric emptying scintigraphy and POP validated the use of anaesthetised mini-pigs as a learning and training model for POP or other endoscopic/surgical procedures related to gastric emptying.

Introduction

Gastroparesis is characterised by an association with upper gastrointestinal symptoms and objective delayed gastric emptying in the absence of mechanical obstruction [1]. It occurs in 1.8% of the population [2], with a higher prevalence in women. Symptoms include early satiety, postprandial fullness, nausea, vomiting, and upper abdominal pain. These symptoms are essentially induced by eating and often lead to an altered quality of life [3] or nutritional deficiencies. The gold standard for the diagnosis of gastroparesis is gastric emptying scintigraphy, performed after the consumption of a standardised radiolabelled meal [4].

Gastroparesis is most often idiopathic, but it can also develop in the setting of diabetes or postoperatively due to vagal damage during surgery [5]. Most treatments of gastroparesis, such as pro-

kinetics, target the symptoms and thus are frequently ineffective. Surgical therapies include gastric electric stimulation, but evidence for the efficacy of this approach is lacking. Recent manometric studies have shown that pyloric pressure, including phasic and tonic contractions, is elevated in patients with gastroparesis [6, 7]. This phenomenon, termed pylorospasm, has resulted in new therapeutic approaches in patients who develop gastroparesis after surgical pyloroplasty [8]. Inspired by the success of peroral endoscopic myotomy (POEM) [9] in patients with achalasia, the use of peroral pyloromyotomy (POP) in a patient with refractory gastroparesis was first described in 2013 [10]. However, POP is difficult to perform, especially by physicians without experience in POEM. Here, we describe a porcine model suitable for training physicians in POP. We also explore the effect of POP on gastric emptying in healthy pigs.

License terms



Geyl Sophie et al. Peroral endoscopic pyloromyotomy and gastric emptying ... Endoscopy International Open 2016; 04: E796–E799



Fig. 1 Peroral pyloromyotomy. a, pyloric ring; b, submucosa of the bulb; c, mucosa of the bulb.

Material and methods

Animals

Four Landrace mini-pigs (three castrated males and one female) with an average weight of 25.5 kg (22–29 kg) were used in this study. The study was approved by the Institutional Animal Care and Use Committee. All pigs underwent a first gastric emptying scintigraphy under light sedation. Two days later, POP was performed on each pig (Fig. 1). For organisational reasons, a second gastric emptying was carried out 5 days after the endoscopic procedure to evaluate its impact on gastric emptying. Finally, the pigs were euthanised after 10 days of follow-up to allow pathological assessment of the pylorus. Duration of the follow-up was determined according to economic purposes.

Gastric emptying scintigraphy

The pigs were fasted for 24 hours and then lightly sedated using intramuscular ketamine (6 g). A laryngoscope was used to establish a nasogastric feeding tube to administer a meal consisting of one scrambled egg mixed with 68 MBq Tc99-m, 125 g of pellet food and 80 mL of water. Before the scintigraphy was started, the pigs were lightly anaesthetised with intravenous propofol at a low dose (5 mg/kg/h) to avoid an impact of the drug on gastric emptying. The pigs were then placed in a natural position in front of the camera (Axis Model, Philips Medical). Data were acquired for 90 min. The half emptying time ($T_{1/2}$) is expressed in minutes.

Endoscopic procedure

Two days after scintigraphy, POP was performed as described previously [11]. All procedures were carried out with the animals under general anaesthesia using intravenous propofol (200 mg/h) after premedication with ketamine (6 g) and endotracheal intubation. A gastroscope (Karl Storz 13821PKS, Karl Storz Endoscopy, Tuttlingen, Germany) with a distal cap attached (conical cap DH-28GR, Fujifilm, Japan) was used to define a mucosotomy site 4 cm above the pylorus, on the anterior wall of the great curvature. After the submucosal injection of a saline solution

containing indigo carmine, a longitudinal mucosal incision was made using a T-type HybridKnife (ERBE Medical, Tübingen, Germany), assisted by air insufflation and using the Endocut-mode (cut duration: 2; effect: 2; cut interval: 2) via an electrosurgical generator (VIO 300D; ERBE Medical, Germany). Submucosal tunnel dissection using the SWIFT COAG setting (50W, effect: 4) revealed the pylorus. After identification of the pyloric muscle, its circumferential muscular fibres were progressively cut using the HybridKnife or a HookKnife (Olympus, Tokyo, Japan), until cutting was considered to be complete. Myotomy was considered endoscopically complete when the full white pyloric ring was cut with visualisation of the muscle circular layer of the duodenum.

Finally, the tunnel entry was closed using haemoclips (Boston Resolution, Boston Scientific, Natick, Massachusetts, United States). In the only case of perforation, antibiotics were injected intraperitoneally during surgery and then again 4 hours later.

Statistical analysis

A descriptive statistical analysis of the data using means \pm SD was employed. Comparison of linked samples was performed using the Student test for paired data. Fisher's exact test was used to compare qualitative data. A *P* value less than 0.05 was considered to indicate statistical significance.

Results (Table 1)

Feasibility

Endoscopic pyloromyotomy was technically possible in all four pigs (feasibility: 100%). The pylorus muscle and its thick white fibres were readily identified in each pig (Table 1).

The average duration of the pyloromyotomy was 55 (± 4 SD) minutes. No bleeding occurred during or after the procedure. A perforation occurred in the first pig during the myotomy phase, but the endoscopic procedure was completed successfully. The perforation was treated with intraperitoneal injection of delayed

Table 1 Results for peroral endoscopic pylorotomy and gastric emptying.

| | Pig 1 | Pig 2 | Pig 3 | Pig 4 | Mean |
|---------------------------------|---------|-------|--------|--------|------------------------------------|
| Procedure duration, min | 55 | 50 | 55 | 60 | 55 (± 4.08 SD) |
| Complications, n | | | | | |
| Perforation | 1 | 0 | 0 | 0 | 25 % |
| Bleeding | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 % |
| Anticipated sacrifice | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 % |
| $T_{1/2}$ gastric emptying, min | | | | | |
| Before POP | 301.89 | 89 | 180 | 183 | 188.47 (± 87.3 SD) |
| After POP | 125 | 38 | 85 | 90 | 84.5 (± 35.74 SD) |
| | | | | | $P = 0.03$ (CI 95%: 20.15 – 187.8) |
| Technical difficulty | Loop+++ | Loop+ | Loop++ | Loop++ | |
| Feasibility, n | 1 | 1 | 1 | 1 | 100 % |
| Pathological analysis | | | | | |
| % section of pyloric muscle, % | >90 | >90 | >90 | >90 | >90 |

POP, peroral endoscopic pylorotomy.

action amoxicillin (25 mg/kg) administered immediately, as defined in the study protocol. There were no fatalities during the procedure or during the 10 days of follow-up. The mean weight of the animals was 25.5 kg before and 24 kg after the POP. During follow-up, no sign of suffering or a change in behaviour was noted.

Gastric emptying

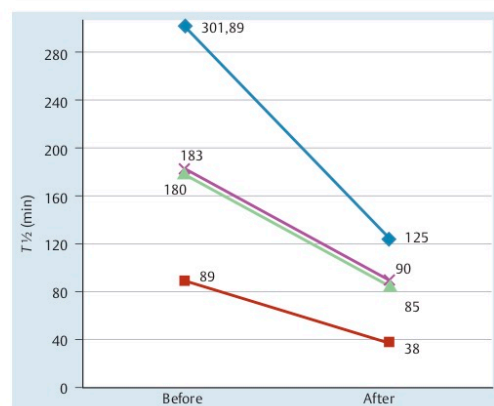
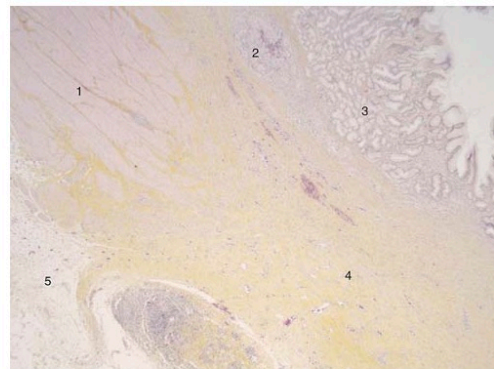
The mean duration of gastric emptying ($T_{1/2}$) in the four pigs before POP was 188.47 minutes (± 87.03 SD). After POP, the $T_{1/2}$ was 2.2-fold shorter, with an average duration of 84.5 minutes (± 35.74 SD). This difference was statistically significant ($P = 0.029$). The duration of gastric emptying in each of the four pigs before and after POP is shown in [Fig. 2](#).

Histology

Necropsy confirmed the only perforation that developed during endoscopy as a pneumoperitoneum without peritonitis. In agreement with the endoscopic observations, sectioning of the pyloric muscle in each pig was histologically complete (>90% of the length and thickness of the muscle). An example of pathological assessment of the pylorus is shown in [Fig. 3](#).

Discussion

Peroral endoscopic pyloromyotomy is a new functional technique that evolved from endoscopic submucosal dissection (ESD) and POEM. In Europe, the anaesthetised pig is considered to be a valid training model and recommended for ESD learning. Our study demonstrates that the same model can be adapted for POP learning and development. The endoscopists who participated in this study had no previous experience with either POP or POEM, but each had already conducted 60 ESDs in animal models and 30 ESDs in human patients. Thus, even among these inexperienced operators, the feasibility of POP was 100%. The duration of the procedure was typically 55 minutes. Because the anatomy and histology of pigs and humans are similar, this porcine model not only allows training in this technique but also familiarises physicians with the muscular fibrous section of the pylorus. The success of this learning approach was demonstrated by the ability of operators with experience only in ESD to identify the muscular fibres easily during each procedure. This was confirmed by

**Fig. 2** Individual results for gastric emptying scintigraphy showing $T_{1/2}$ values before and after peroral endoscopic pylorotomy (POP).**Fig. 3** Pathologic assessment of a complete section of the pylorus (horizontal axis and haematoxylin and eosin (H&E) staining): 1, normal gastric muscularis propria; 2, granuloma replacing the submucosa (tunnel dissection); 3, normal gastric mucosa; 4, fibrosis replacing the pyloric muscle (area of the pyloromyotomy); 5, serosa and subserosa.

histologic analysis, which verified the completeness of the myotomy in all four pigs.

These encouraging results on animals recommend this model for surgeons who plan to operate on humans. In fact, endoscopy is more difficult in pigs than in humans because of differences in their gastric anatomy. The porcine stomach is U-shaped, resulting in higher pressure on the gastroscope, and it has larger gastric loops. Seen in retrovision, the pylorus is positioned next to the cardia, which renders POP more difficult. The J-shaped stomach of humans should facilitate the procedure.

The safety of POP was indicated by the occurrence of a perforation in only one pig, which was uncomplicated. The perforation occurred during endoscopy and was inconsequential because of the establishment of a submucosal dissection tunnel, which allowed the perforation site to be isolated from the gastric secretions. However, this complication was due to the many gastric loops in the U-shaped porcine stomach. In humans, the systematic use of CO₂ insufflation and the J-shape of the stomach would minimise the risk of perforation during the procedure.

There is currently no animal model validated for the evaluation of endoscopic or surgical procedures aimed to treat gastroparesis. The simplicity of our study protocol, combined with the availability of a gastric emptying study, highlight the feasibility of using mini-pigs as an animal model. Our study therefore provides a proof of concept of the beneficial effect of POP on gastric emptying, even in healthy pigs. Moreover, it is the first study to use scintigraphy for thorough evaluation of the procedure.

In 2011, in the first animal study on POP, Kawai et al. [12] used manometry to assess its effects on pyloric pressure, but they were unable to evaluate the impact on gastric emptying. We determined that the T_{1/2} of gastric emptying in healthy pigs was accelerated more than twofold after POP, confirming the efficiency of the procedure.

The variation of gastric emptying duration between each pig before and after POP could be compared with healthy humans. Indeed a wide inter-individual variation has been described in pivotal studies. But, as it is the first study using gastric emptying scintigraphy in pigs, there is no reference concerning these data [13].

To better characterise and understand the mechanism underlying the efficacy of POP, we are currently working with a porcine model of gastroparesis after surgical vagotomy. By examining gastric emptying under these conditions, we will be able to assess the efficiency not only of POP but also of other endoscopic/surgical procedures.

Pylorospasm is a common finding in patients with gastroparesis [7]; thus, POP may be the treatment of choice for refractory gastroparesis.

POP could also represent an alternative procedure in hypertrophic pyloric stenosis if suppliers are able to miniaturize their devices for use in infants (operative channel of paediatric gastroscopes: 2 mm).

Conclusion

A twofold decrease in T_{1/2} of gastric emptying was achieved after POP, as verified by gastric emptying scintigraphy. The efficacy of the procedure provides indirect proof of the involvement of the pyloric ring in delayed gastric emptying and suggests new therapies for patients with gastroparesis.

Our protocol combining gastric emptying scintigraphy and POP validated the use of anaesthetised mini-pigs as a learning and training model for POP or other endoscopic/surgical procedures related to gastric emptying. Pathologic confirmation of pyloric sectioning, the low complication rate, and the absence of mortality demonstrate the feasibility and safety of POP, even when performed by physicians without experience in POEM.

A prospective study on gastroparetic pigs after surgical vagotomy is ongoing in parallel with prospective work on patients with refractory gastroparesis and a significantly impaired quality of life.

Competing interests: None

References

- 1 Camilleri M, Parkman HP, Shafi MA et al. American College of Gastroenterology. Clinical guideline: management of gastroparesis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 18–37; quiz 38
- 2 Jung H-K, Choung RS, Locke GR et al. The incidence, prevalence, and outcomes of patients with gastroparesis in Olmsted County, Minnesota, from 1996 to 2006. *Gastroenterology* 2009; 136: 1225–1233
- 3 de la Loge C, Trudeau E, Marquis P et al. Cross-cultural development and validation of a patient self-administered questionnaire to assess quality of life in upper gastrointestinal disorders: the PAGI-QOL. *Qual Life Res* 2004; 13: 1751–1762
- 4 Szarka LA, Camilleri M. Gastric emptying. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 823–827
- 5 Hasler WL. Gastroparesis. *Curr Opin Gastroenterol* 2012; 28: 621–628
- 6 Nguyen LA, Snape WJ. Clinical presentation and pathophysiology of gastroparesis. *Gastroenterol Clin North Am* 2015; 44: 21–30
- 7 Gourcerol G, Ducrotte P. Editorial: impaired fasting pyloric compliance in gastroparesis and the benefits of therapeutic pyloric dilatation – authors' reply. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 908
- 8 Sarosiek I, Davis B, Eichler E et al. Surgical approaches to treatment of gastroparesis: gastric electrical stimulation, pyloroplasty, total gastrectomy and enteral feeding tubes. *Gastroenterol Clin North Am* 2015; 44: 151–167
- 9 Youn YH, Minami H, Chiu PWY et al. Peroral endoscopic myotomy for treating achalasia and esophageal motility disorders. *J Neurogastroenterol Motil* 2016; 22: 14–24
- 10 Khashab MA, Stein E, Clarke JO et al. Gastric peroral endoscopic myotomy for refractory gastroparesis: first human endoscopic pyloromyotomy (with video). *Gastrointest Endosc* 2013; 78: 764–768
- 11 Shlomovitz E, Pescarus R, Cassera MA et al. Early human experience with per-oral endoscopic pyloromyotomy (POP). *Surg Endosc* 2015; 29: 543–551
- 12 Kawai M, Peretta S, Burckhardt O et al. Endoscopic pyloromyotomy: a new concept of minimally invasive surgery for pyloric stenosis. *Endoscopy* 2012; 44: 169–173
- 13 Tougas G, Eaker EY, Abell TL et al. Assessment of gastric emptying using a low fat meal: establishment of international control values. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1456–1462

Peroral endoscopic pyloromyotomy is efficacious and safe for refractory gastroparesis: prospective trial with assessment of pyloric function

Authors

Jérémie Jacques^{1,2}, Lauriane Pagnon¹, Florent Hure³, Romain Legros¹, Sabrina Crepin⁴, Anne-Laure Fauchais⁵, Sylvain Palat⁵, Philippe Ducrotté⁶, Benoit Marin⁷, Sebastien Fontaine⁷, Nour Edine Bouabadi⁸, Marie-Pierre Clement⁹, Denis Sautereau¹, Veronique Loustaud-Ratti¹, Guillaume Gourcerol⁶, Jacques Monteil¹⁰

Institutions

- 1 Service de Gastroentérologie, CHU Limoges, Limoges, France
- 2 CNRS, XLIM, UMR 7252, Limoges, France
- 3 Service de Biostatistiques, CHU Limoges, Limoges, France
- 4 Unité de Vigilance des Essais Cliniques, CHU Limoges, Limoges, France
- 5 Service de Médecine Interne, CHU Limoges, Limoges, France
- 6 Service de Gastroentérologie et Physiologie Digestive, CHU Charles Nicolle, Rouen, France
- 7 Service de Diabétologie, CHU Toulouse, Toulouse, France
- 8 Service de Gastroentérologie, CH Brive-la-Gaillarde, Brive-la-Gaillarde, France
- 9 Service de Diabétologie, CHU Limoges, Limoges, France
- 10 Service de Médecine Nucléaire, CHU Limoges, Limoges, France

submitted 21.12.2017

accepted after revision 19.4.2018

Bibliography

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0628-6639>

Published online: 2018 | Endoscopy

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
ISSN 0013-726X

Corresponding author

Jérémie Jacques, MD, Service d'Hépatogastro-Entérologie,
CHU Dupuytren, 87042 Limoges, France
Fax: +33-5-55058733
jeremiejacques@gmail.com

ABSTRACT

Background Gastroparesis is a functional disorder with a variety of symptoms that is characterized by delayed gastric emptying in the absence of mechanical obstruction. A recent series of retrospective studies has demonstrated that peroral endoscopic pyloromyotomy (G-POEM) is a promising endoscopic procedure for treating patients with refractory gastroparesis. The aim of this prospective study was to evaluate the feasibility, safety, and efficacy of G-POEM.

Methods 20 patients with refractory gastroparesis (10 diabetic and 10 nondiabetic) were prospectively included in the trial. Patients were treated by G-POEM after evaluation of pyloric function using an endoscopic functional luminal imaging probe. Clinical responses were evaluated using the Gastroparesis Cardinal Symptom Index (GCSI), and quality of life was assessed using the Patient Assessment of Upper Gastrointestinal Disorders – Quality of Life scale and the Gastrointestinal Quality of Life Index scores. Gastric emptying was measured using 4-hour scintigraphy before G-POEM and at 3 months.

Results Feasibility of the procedure was 100%. Compared with baseline values, G-POEM significantly improved symptoms (GCSI: 1.3 vs. 3.5; $P < 0.001$), quality of life, and gastric emptying ($T_{1/2}$: 100 vs. 345 minutes, $P < 0.001$; %H2: 56.0% vs. 81.5%, $P < 0.001$; %H4: 15.0% vs. 57.5%, $P = 0.003$) at 3 months. The clinical success of G-POEM using the functional imaging probe inflated to 50 mL had specificity of 100% and sensitivity of 72.2% ($P = 0.04$; 95% confidence interval 0.51–0.94; area under the curve 0.72) at a distensibility threshold of 9.2 mm²/mmHg.

Conclusion G-POEM was efficacious and safe for treating refractory gastroparesis, especially in patients with low pyloric distensibility.

ClinicalTrials.gov

NCT02779920

TRIAL REGISTRATION: Experimental study; prospective, single-center, pilot study NCT02779920 at clinicaltrials.gov

► **Table 1** Results of previously published series on peroral endoscopic pyloromyotomy in refractory gastroparesis.

| | Design | N | Technical success, % | Clinical success, % (n/N) | GES improvement, % (n/N) | Adverse events, n | Follow-up, months |
|----------------------|---------------|----|----------------------|---------------------------|--------------------------|---|-------------------|
| Shlomovitz 2015 [17] | Retrospective | 7 | 100 | 86 (6/7) | 80 (4/5) | 1 bleeding | 6.5 |
| Khashab 2017 [21] | Retrospective | 30 | 100 | 86 (26/30) | 78 (14/17) | 1 capnoperitoneum 1 ulcer | 5.5 |
| Gonzalez 2017 [33] | Retrospective | 29 | 100 | 75 (M3) 69 (M6) | 87 (20/23) | 5 pneumo-peritoneum 2 bleeding 1 Abscess 1 stricture | 10 |
| Dacha 2017 [22] | Retrospective | 16 | 100 | 81 (M6) | 100 (12/12) | 0 | 6 |
| Rodriguez 2017 [19] | Case series | 47 | 100 | Significant improvement | Significant improvement | 0 | 3 |

GES, gastric emptying scintigraphy; M, month

Introduction

Gastroparesis is a chronic functional disorder characterized by delayed gastric emptying, in the absence of mechanical obstruction, and a variety of other symptoms [1]. It has a high prevalence in the United States (approximately 3%). Common etiologies of gastroparesis include diabetes and surgery. The major symptoms include nausea, vomiting, postprandial fullness, and early satiety, with impaired quality of life. In patients with diabetes, gastroparesis could be responsible either for uncontrolled diabetes mellitus and/or postprandial hypoglycemia as a consequence of a significant glucose imbalance.

Delayed gastric emptying has to be confirmed by scintigraphy and is defined as the percentage of the remaining radioisotope at 2 hours (%H2) >60% and at 4 h (%H4) >10% [2]. The treatment for gastroparesis includes a specific diet (frequent small meals with low fat and fiber content) and prokinetics drugs [3–5]. However, some of these drugs are associated with dangerous side effects (e.g. cardiac arrhythmia); tachyphylaxis can also occur, making them ineffective. There is currently no validated therapeutic alternative if these treatments fail.

The pathophysiology of gastroparesis is complex and involves antral, fundic or pyloric motor dysfunction. Indeed, pylorospasm has been reported in some patients [6], and a high fasting pyloric tone has been found in almost 50% of cases. Fasting compliance is low in patients with gastroparesis and negatively correlated with gastric emptying [7]. The procedures used to treat pyloric dysfunction, including botulinum toxin injection [8], surgical pyloroplasty [9], pyloric dilation [10], and transpyloric stenting [11, 12], have produced promising results in open studies but not in randomized studies [13, 14]. A new and simple procedure for selecting gastroparetic patients who are suitable for an endoscopic treatment that targets pyloric dysfunction is the endoscopic functional luminal imaging probe (Endoflip; Crospon, Galway, Ireland) [15, 16].

Among the possible endoscopic procedures, four recent small retrospective studies and one case series (► **Table 1**) have suggested the efficacy of peroral pyloromyotomy/gastric peroral endoscopic myotomy (G-POEM) for treating severe refractory gastroparesis [17–24]. However, the lack of a systematic evaluation of gastric emptying, the heterogeneity of the patients and follow-up procedures, the retrospective experimental design, and the lack of consistent procedures for assessing pyloric function can only be addressed by a well-designed prospective study. The development of a new therapeutic procedure could represent an important step forward for affected patients.

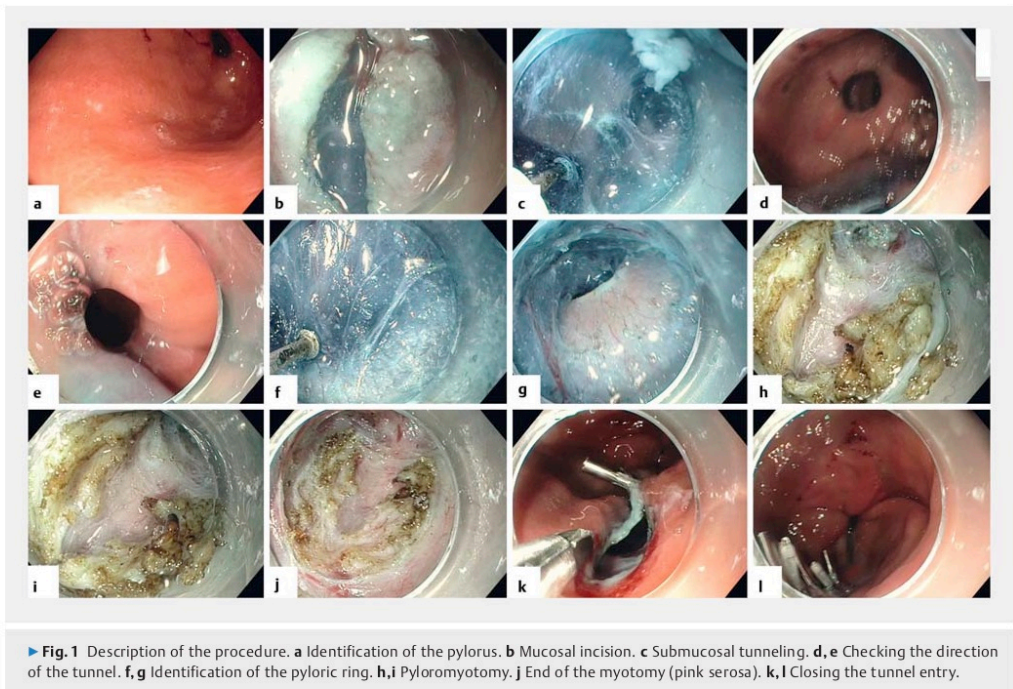
The aim of the current study was to evaluate the feasibility, safety, and efficacy of G-POEM in patients with refractory gastroparesis.

Methods

Study participants

We performed a prospective study to evaluate the technical success, safety, and efficacy of G-POEM for treating refractory gastroparesis at Limoges University Hospital from April 2016 to June 2017. This study was funded by the Protocole Hospitalier de Recherche Clinique Interrégional and approved by the institutional review board (NCT02779920). Gastroparesis was defined by confirming the association of symptoms with delayed gastric emptying at 4 hours (%H4 retention >10%) using gastric scintigraphy.

All patients included in this study were >18 years old and had moderate-to-severe refractory gastroparesis, defined as persistent symptoms and reduced quality of life despite 6 months of continuous treatment, including at least two of the three drugs that are available in France for treating gastroparesis (erythromycin, a motilin receptor agonist; domperidone or metoclopramide, dopamine receptor antagonists).



► **Fig. 1** Description of the procedure. **a** Identification of the pylorus. **b** Mucosal incision. **c** Submucosal tunneling. **d, e** Checking the direction of the tunnel. **f, g** Identification of the pyloric ring. **h, i** Pyloromyotomy. **j** End of the myotomy (pink serosa). **k, l** Closing the tunnel entry.

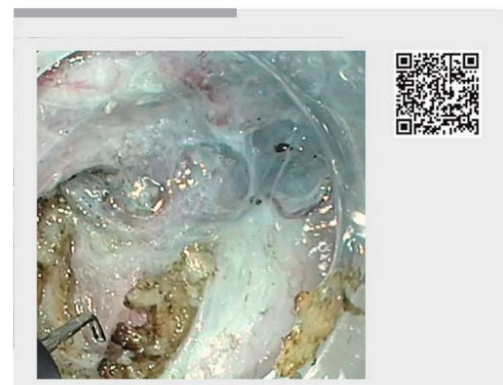
Gastroparesis was considered moderate to severe in cases of a Gastroparesis Cardinal Symptom Index (GCSI) score >2.6, refractory vomiting or a chronic diabetes imbalance with recurrent postprandial hypoglycemia. All patients provided written informed consent. Patients were excluded if they had a medical contraindication for gastroscopy or general anesthesia, or were taking anticoagulants or antiplatelet agents, or had a history of gastric surgery or a hemostatic disorder.

Study design

All study participants were treated using G-POEM, according to a procedure published previously, with a submucosal tunnel performed along the greater curvature [21, 22] (► **Fig. 1**, ► **Video 1**). G-POEM was performed under general anesthesia with patients in the supine position and intubated. Immediately prior to the G-POEM procedure, pyloric function was evaluated using the Endoflip device by inflating the sleeve with 40 mL and 50 mL of liquid. Intubation was performed without curarization when possible. If curarization was necessary, celcurine was used because of its short half-life, and we included a delay of 20 minutes to confirm normal muscular neurotransmission using a TOF-Watch SX accelerometer (Organon Ltd., Dublin, Ireland) before taking the Endoflip measurements.

The Endoflip probe was passed along a high definition gastroscop, with a suture attached at the distal part of the probe, and grasped with biopsy forceps to help the probe through the pyloric channel under endoscopic visualization. Diameter,

cross-sectional area, pressure, distensibility, and compliance were measured or calculated by software at each balloon distension point for a minimum of 5 seconds.



► **Video 1** Peroral endoscopic pyloromyotomy. Online content viewable at: <https://doi.org/10.1055/a-0628-6639>

G-POEM procedure

A high definition gastroscope with a transparent hood and carbon dioxide insufflation were used for the procedure. A glycerol solution was injected 4–5 cm from the pylorus, and a longitudinal mucosal incision was made using a T-type HybridKnife (Erbe Elektromedizin GmbH, Tübingen, Germany) and a VIO 200 D using Endocut I current (Erbe Elektromedizin GmbH). A submucosal tunnel dissection was performed using a swift coagulation current. The scope was regularly withdrawn from the tunnel to check the tunneling direction. The submucosal vessels were coagulated using the HybridKnife or Coagrasper coagulation forceps (Olympus, Tokyo, Japan). After separation of the pyloric muscle arch, a myotomy was performed using a HookKnife (Olympus), dissecting from the duodenal to the gastric side with a safe traction technique. The myotomy was extended 1–2 cm along the antral muscularis propria until thin “pink” serosa was visible. The tunnel entry was then closed with hemoclips using the “zip” technique. The first hemoclip was placed on the distal part of the longitudinal incision. This first clip brought the edges of the incision closer. Then, the longitudinal incision was progressively closed using hemoclips, which caught the edges of the mucosal incision from the distal to the proximal part. If a perforation occurred, a nasogastric tube was positioned following the procedure.

Patients fasted on the day of the procedure; a liquid diet was provided the following day and a normal diet was resumed 2 days after the procedure. Patients were discharged 2–3 days after G-POEM. The evaluation of symptoms using GCSI, and quality of life using the Patient Assessment of Upper Gastrointestinal Disorders–Quality of Life (PAGI-QoL) scale and the Gastrointestinal Quality of Life Index (GIQLI), were performed the day before the G-POEM procedure, and at 1 and 3 months after the procedure. Postoperative Endoflip measurements and gastric scintigraphy were performed 3 months after G-POEM to evaluate gastric emptying.

Study end points

The primary end point of the study was technical success, defined as the total number of successful procedures relative to the number initiated. Procedural success was defined as identifying the pyloric ring after submucosal tunneling and completing the pyloromyotomy.

The secondary end points were as follows.

- The safety profile of the G-POEM procedure: all adverse events (i. e. cause, severity, seriousness according to ICH E2A criteria and outcome). Adverse events were considered severe if a life-threatening condition, hospitalization, significant or sustained disability or any medically serious event was involved.
- Clinical success: decrease of at least 0.75 on the GCSI.
- An evaluation of the efficacy of G-POEM in terms of:
 - gastric emptying (scintigraphy at 3 months)
 - clinical symptoms (GCSI before and at 1 and 3 months after G-POEM); symptoms were evaluated using the GCSI, which uses a 6-point Likert scale ranging from none (0) to very severe (5). Based on the GCSI development data, a

total GCSI score >2.6 was used to define moderate disease, and a total GCSI score >3 was used to define severe disease

- abdominal pain and abdominal discomfort were evaluated using the same 6-point Likert scale, ranging from none (0) to very severe (5)
- quality of life (PAGI-QoL and GIQLI before, and at 1 and 3 months after G-POEM)
- Endoflip results.
- An evaluation of pyloric distensibility before and 3 months after G-POEM.

Statistical analysis

Because this was a pilot study, no sample size calculation was performed. The study database was created using Oracle-based CLINSIGHT software (www.enov.com) and the CS-DESIGNER module. The statistical analysis was performed using SAS software (ver. 9.3; SAS Institute, Cary, North Carolina, USA), and a *P* value of <0.05 was considered significant.

The differences between pyloric compliance and distension, gastric emptying half-time, and gastric retention at 2 and 4 hours, and the GCSI, GIQLI, and PAGI-QoL scores were analyzed using the Wilcoxon signed-rank test. Receiver operating characteristics curves were constructed using MedCalc statistical software (<https://www.medcalc.org/>) to estimate the ability of distensibility and compliance of the pylorus measured by Endoflip to predict the success of the G-POEM procedure.

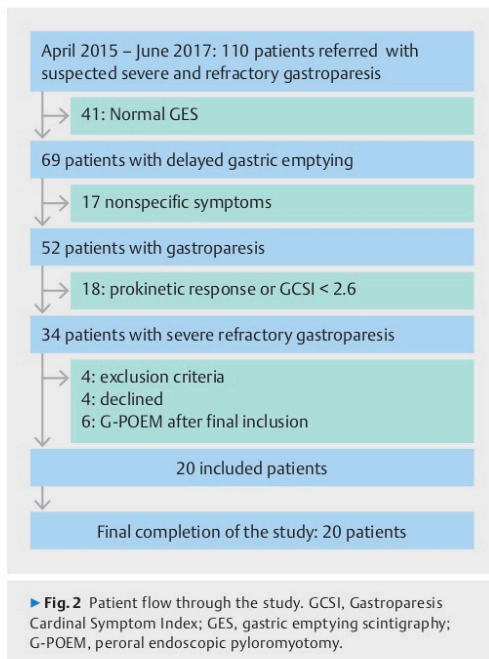
All adverse events were coded based on verbatim notes of the investigator using the MedDRA dictionary v20.0.

Results

Study population

A total of 110 patients were evaluated for suspected severe and refractory gastroparesis, and 20 were included between April 2016 and June 2017 (► Fig. 2). In total, 10 patients had diabetic gastroparesis, and 10 had nondiabetic gastroparesis. In this latter group, four patients (20%) had idiopathic gastroparesis, three (15%) had gastroparesis secondary to Sjögren's syndrome, one (5%) had postsurgical gastroparesis, one (5%) had gastroparesis secondary to Parkinson's disease, and one (5%) had gastroparesis secondary to systemic sclerosis. The median body mass index was 24.96 kg/m². A total of 13 patients (65%) had a dedicated nutritional follow-up because of their gastroparesis. Despite this specialized monitoring, 35% (n=7) and 15% (n=3) of patients had lost at least 5% and 10% of their weight, respectively, in the preceding 6 months. One patient required enteral nutrition because of clinical malnutrition.

Overall, 16 patients (80%) had a GCSI>2.6, 15 (75%) had a GCSI>3, and 8 (40%) had a GCSI>4. Of the four patients with a GCSI<2.6, two diabetic patients had daily refractory vomiting, one diabetic patient had recurrent severe postprandial hypoglycemia due to severe gastric emptying, and one patient suffered from Parkinson's disease with failure of L-DOPA therapy, which was suspected to be linked to her confirmed severe delayed gastric emptying.



Median abdominal pain and median abdominal discomfort were 4.0 and 4.5, respectively.

Two patients (10%) had undergone previous botulinum toxin injection but had not responded to treatment, and no pa-

tients were subjected to gastric electric stimulation because in France there is no reimbursement for this two-therapy strategy. All patients had delayed gastric emptying with a %H4 median of 57%. At inclusion, the median total GCSI was 3.5 (interquartile range [IQR] 2.9–4.3), the median PAGA-QoL score was 3.0 (IQR 2.2–3.4), and the median GIQLI was 63.0 (IQR 55.0–76.0).

Data on pyloric function, measured using the Endoflip probe prior to the G-POEM procedure, were as follows (median; IQR):

- 40 mL distension volume: diameter 13.9 mm (12.4–15.4), pressure 12.7 mmHg (11.2–17.8), compliance 335.9 mm³/mmHg (271.0–419.0), area 152.5 mm² (120.0–184.5), distensibility 11.7 mm²/mmHg (8.3–15.8).
- 50 mL distension volume: diameter 17.3 mm (15.0–18.2), pressure 28.9 mmHg (24.0–32.1), compliance 235.6 mm³/mmHg (190.0–321.0), area 234.5 mm² (177.5–258.0), distensibility 8.1 mm²/mmHg (5.7–11.2).

Primary end point

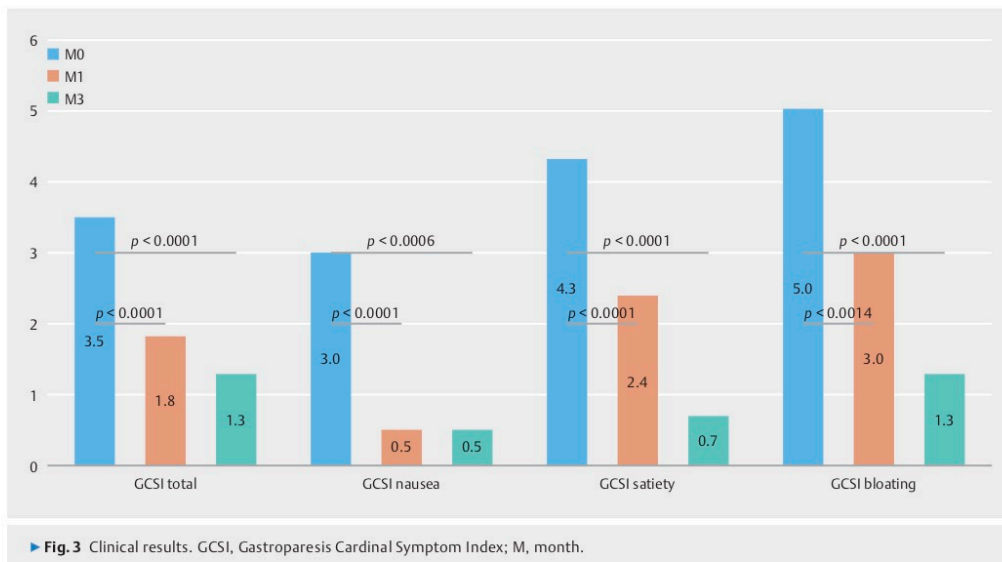
The technical success of the G-POEM procedure was 100%.

The median duration of the procedure was 56.5 minutes (IQR 48.5–67.0). The median durations of submucosal tunneling and myotomy were 23.0 minutes (IQR 20.0–28.5) and 17.5 minutes (IQR 15.5–21.0), respectively. The mean duration of inpatient hospitalization for the procedure was 3.75 days.

Secondary end points

Clinical efficacy

We observed a significant improvement in the GCSI (► **Fig. 3**). The median preoperative GCSI was 3.5, and this improved to 1.8 at 1 month ($P < 0.001$) and 1.3 at 3 months ($P < 0.001$). All GCSI subscales (i.e. nausea, satiety, and bloating) improved



Jacques Jérémie et al. Peroral endoscopic pyloromyotomy for refractory gastroparesis... Endoscopy

significantly (► Fig. 3). About 90 % of patients showed a clinically significant improvement, defined as a decrease in the GCSI of at least 0.75. Individual responses are shown in ► Fig. 4. The median improvement in GCSI was 65%, while seven patients (35%) showed a >75% improvement in their symptoms

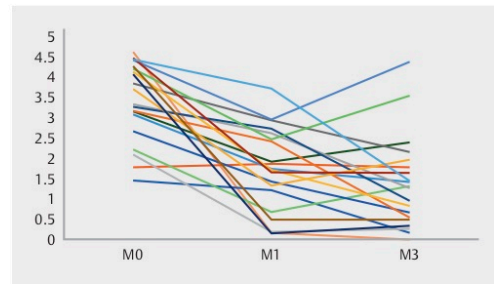
All individual symptoms, with the exception of retching, were significantly improved by G-POEM (► Fig. 5).

Quality of life evaluation

Patients treated using G-POEM reported significant improvements in their quality of life (► Fig. 6). The median preoperative PAGI-QoL and GIQLI scores of 3 and 63 improved to 4.1 and 97, respectively at 3 months ($P < 0.001$).

Efficacy in gastric emptying

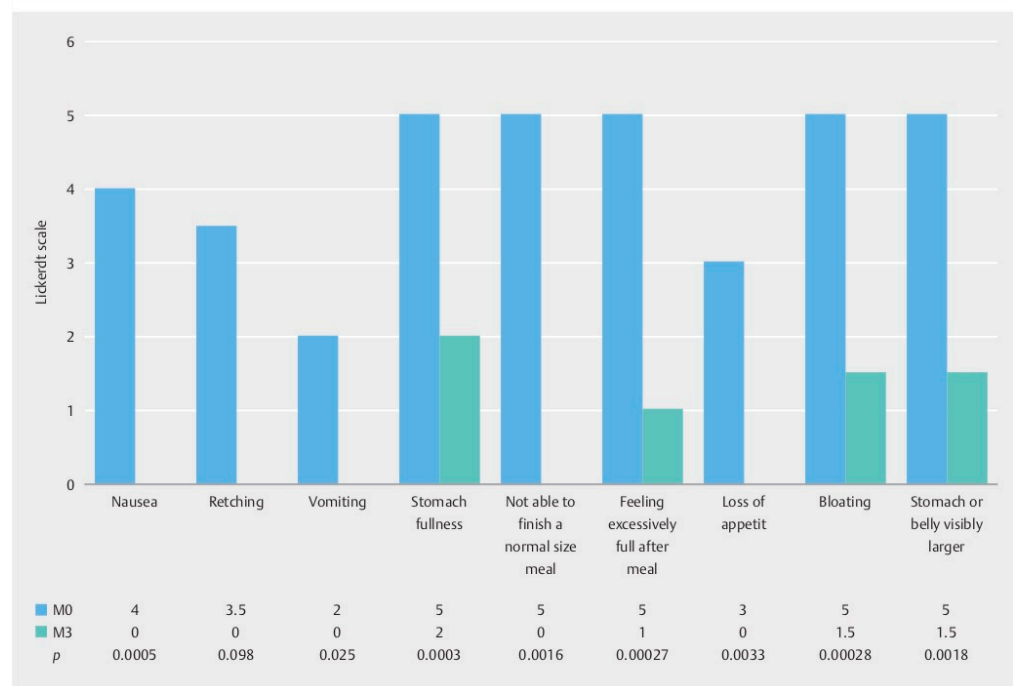
All scintigraphic parameters (half-life [$T_{1/2}$], %H2, and %H4) improved significantly following G-POEM. The median $T_{1/2}$ decreased from 345 minutes (IQR 130.5–374.5) to 100 minutes (IQR 73.5–256) at 3 months ($P < 0.001$). The %H2 decreased from 81.5% (IQR 68–91.5) to 56.0% (IQR 36.5–79.0; $P = 0.001$), and the %H4 decreased from 57.5% (IQR 26.5–71.5) to 15.0% (IQR 8.0–55.0) at 3 months ($P = 0.003$). The individual %H4 values before and after the G-POEM procedure are shown in ► Fig. 7. Six patients (30%) had normal %H4 values.



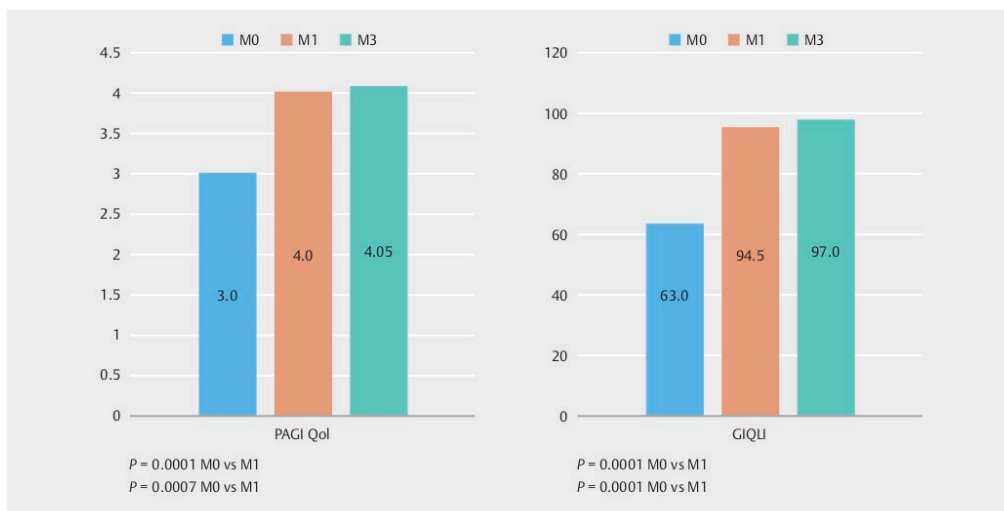
► Fig. 4 Individual changes in Gastroparesis Cardinal Symptom Index scores.

Evaluation of pyloric function before and after G-POEM

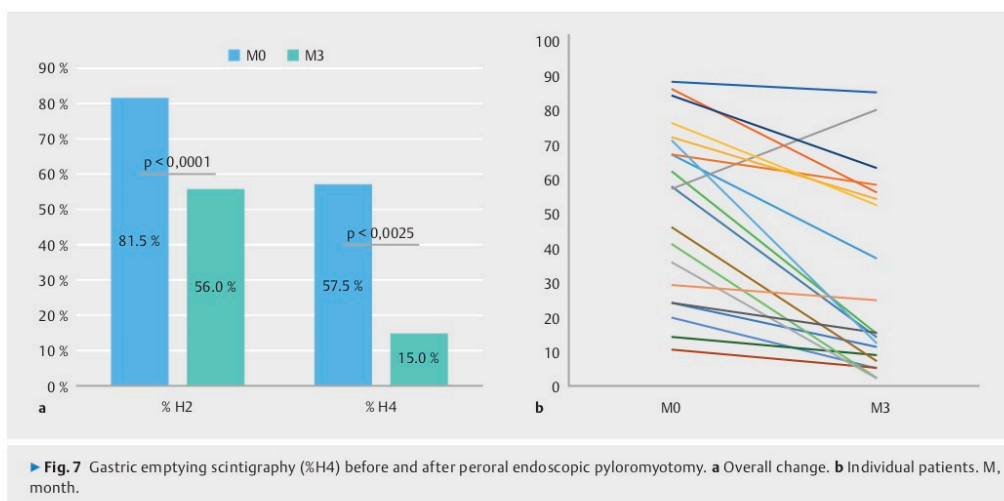
Prior to G-POEM, no correlation was found between the Endo-flip results and the GCSI scores or the results of gastric emptying, and no difference in pyloric function was observed between patients with and those without diabetes. At 3 months, the pyloric pressure measured with 50 mL of distension was significantly better in patients with diabetes than in those without (31.6 vs. 23.6 mmHg; $P = 0.03$).



► Fig. 5 Changes in individual symptoms of the Gastroparesis Cardinal Symptom Index. Median values are shown. M, month



► **Fig. 6** Quality of life evaluation. Median values are shown. M, month; PAGA-QoL, Patient Assessment of Upper Gastrointestinal Disorders – Quality of Life; GIQLI, Gastrointestinal Quality of Life Index.



► **Fig. 7** Gastric emptying scintigraphy (%H4) before and after peroral endoscopic pyloromyotomy. **a** Overall change. **b** Individual patients. M, month.

G-POEM was associated with a significant increase in both pyloric diameter (+1.6 mm in mean; $P=0.01$), especially in patients with diabetes (+2.4 mm in mean; $P=0.004$), and distensibility index (+2 mm²/mmHg in mean; $P=0.04$), also especially in diabetic patients (+4 mm²/mmHg in mean; $P=0.03$).

Evaluation of clinical efficacy according to pyloric function
Clinical efficacy was defined by improvements in the GCSI > 0.75. A pyloric 50-mL distensibility index < 9.2 mm²/mmHg was associated with a clinical efficacy of G-POEM with 100% speci-

city and 72.2% sensitivity ($P=0.04$; 95% confidence interval 0.51–0.94; area under the curve 0.72). The positive predictive value of this threshold was 100%, but the negative predictive value was only 28.5%.

Evaluation of the safety profile

A total of 28 adverse events, including six serious adverse events, occurred in 16 patients (► **Table 2**). A total of 20 adverse events were related to G-POEM, including one serious adverse event. This serious adverse event was severe abdominal

pain in a patient who had a perforation. Despite a normal blood test and a computed tomography scan, we decided to perform an explorative laparoscopy because the pain remained, even after treatment with strong opioid analgesics. The pain resolved a few hours after laparoscopy.

The other G-POEM-related adverse events included three cases of perforation; exsufflation of the capno-peritoneum was unnecessary, but a nasogastric tube was placed and antibiotics (amoxicillin and clavulanate) were administered for 5 days. Seven cases of per-procedure bleeding occurred but no transfusion was necessary; bleeding was managed using coagulation forceps and, in one case, using the plate of the T-type HybridKnife. No post-procedural bleeding occurred. There were eight cases of post-procedural abdominal pain at Day 1, which was managed easily by proton pump inhibitors and paracetamol. There was also one case of epistaxis. These adverse events affected 13 patients and all resolved without sequelae.

Discussion

This is the first prospective trial evaluating G-POEM as a treatment for refractory gastroparesis with a concomitant assessment of pyloric function by the Endoflip device. It confirms the feasibility of the procedure when performed by endoscopists who are experts in endoscopic submucosal dissection.

Identifying the pyloric ring was straightforward in the current study, in contrast to a recent American study that used a radiopaque clip to locate the pylorus before beginning the procedure [18]. However, our team had previously practiced the procedure on pigs *in vivo*, and our assessments of the pathology of the pyloric muscle agreed with our endoscopic observations in every case [25].

The procedure was not lengthy (median duration 56.5 minutes), and the safety profile was very good, although three perforations occurred. In all cases, the perforations were “voluntary” because, in cases of doubt, we preferred to be sure that complete myotomy had been achieved in order to ensure effectiveness of the procedure. Per-procedure bleeding is generally not considered an adverse event in submucosal endoscopy, but the independent team monitoring adverse events preferred to mention them to ensure that the report was comprehensive.

As in previous retrospective studies, we observed both significant clinical and scintigraphic improvements in our patients. The median improvement in the GCSI was 65%, and 90% of patients reported a clinical improvement, defined as an improvement in the GCSI of at least 0.75. We chose >0.75 reduction of GCSI as the cutoff for clinical success because it is the threshold that has been determined and validated in the international validation study of the GCSI. Several authors have defined clinical success as a reduction in GCSI of >1 because they found this threshold to be more clinically relevant. When we used this threshold, the clinical success rate was 75%, which is still impressive for this disease. The use of this threshold is one of the strengths of our study because other studies on G-POEM only defined clinical improvement as a decrease in the GCSI without a cutoff for improvement.

The clinical and quality-of-life improvements observed in this study are based on scales validated by recognized international authorities (i.e. the GCSI, PAGI-QoL, and GIQLI). However, the study was not randomized or blinded. Many of the patients had been waiting for the procedure for several months and their refractory gastroparesis had been monitored over an extended period. Therefore, a placebo effect may have played a part in the clinical evaluations.

Nonetheless, the scintigraphic results are impressive. The median %H4 retention rate decreased from 57.5% to 15.0% at 3 months. At variance with the clinical evaluations, the scintigraphic findings are objective and the lack of randomization and blinding does not affect these results. Our results showed that G-POEM significantly improved gastric emptying. However, clinical improvement and acceleration of gastric emptying is often unrelated [26–28]. Our results are promising for many patients whose quality of life is affected by refractory gastroparesis.

Other endoscopic procedures (e.g. botulinum injection, transpyloric stenting, and pyloric dilation) and nonendoscopic procedures (e.g. gastric electric stimulation [29–32]) have shown promising results in open studies but not in blinded randomized trials. One possible reason for unsuccessful procedures might be the selection of patients entering the trials. Indeed, it can be difficult to identify those patients who will benefit most from a particular treatment, and it is not clear which patients benefited from treatment that targets pyloric function. Gastroparesis is a complex disease that is difficult to treat because of various etiologies and a lack of tools to evaluate gastric physiology. Endoflip is a promising method for the evaluation of pyloric function and the identification of gastroparetic patients with a pyloric dysfunction who could be the best candidates for endoscopic pyloric therapy. We identified a distensibility threshold of $9.2 \text{ mm}^2/\text{mmHg}$ before the G-POEM procedure that predicted a clinical response with 100% specificity and 72.2% sensitivity. The positive predictive value of this threshold was 100%, meaning that all patients with a distensibility under $9.2 \text{ mm}^2/\text{mmHg}$ reported a clinical success, defined as an improvement of GCSI of at least 0.75. Unfortunately, the negative predictive value was quite low (28.5%), meaning that in our study, Endoflip could only select patients that will respond to G-POEM but not patients who will fail to respond to the procedure. More well-designed studies using Endoflip are needed to confirm the potential of this tool in this indication.

Gourcerol et al. reported that a threshold of $10 \text{ mm}^2/\text{mmHg}$ predicts the efficiency of pyloric dilation [7]. In that study, using the 90th percentile, the cutoff normality was $10 \text{ mm}^2/\text{mmHg}$ in 27 healthy volunteers. They also found a lower pyloric distensibility in gastroparetic patients compared with healthy volunteers (16.2 vs. $25.2 \text{ mm}^2/\text{mmHg}$; $P < 0.05$) with the Endoflip inflated to 40 mL. In our study, 45% of patients had a 40 mL distensibility that was lower than the threshold of $10 \text{ mm}^2/\text{mmHg}$. Moreover, the mean distensibility of 40 mL in our study was quite low at $12.4 \text{ mm}^2/\text{mmHg}$, lower than the $16.9 \text{ mm}^2/\text{mmHg}$ in the study by Gourcerol.

► **Table 2** Safety analysis.

| Adverse events ¹ | Number of adverse events | Related to G-POEM | Severity |
|---|--------------------------|-------------------|----------------------------------|
| Serious adverse events² | | | |
| Procedural pain | 1 | Related | Severe |
| Fecaloma | 1 | Not related | Moderate |
| Urinary retention | 2 | Not related | Mild |
| Sciatica | 1 | Not related | Severe |
| Subileus | 1 | Not related | Severe |
| Nonserious adverse events | | | |
| Procedural pain | 8 | Related | Mild (n = 6) Moderate (n = 2) |
| Procedural hemorrhage | 7 | Related | Mild |
| Gastric perforation | 3 | Related | Mild |
| Epistaxis | 1 | Related | Mild |
| Dyspepsia | 1 | Not related | Moderate |
| Ligament sprain | 1 | Not related | Mild |
| Wrist fracture | 1 | Not related | Mild |

G-POEM, peroral endoscopic pyloromyotomy.
¹ Preferred terms from the MedDRA dictionary (v20.0).
² According to E2A criteria.

Endoflip can also be used just after the procedure to check the adequacy of the myotomy, as it has been for POEM in patients with achalasia.

However, this conclusion must be treated with caution. We did not have enough patients to confirm our threshold value, so larger studies investigating G-POEM with a systematic preoperative evaluation of pyloric function with Endoflip are required. Antroduodenal manometry may also be used to identify suitable patients; however, only one facility in France provides this service, and it is difficult to perform.

Patients who respond to pyloric toxin injections could be a good target for G-POEM because the therapeutic mode of action is theoretically similar. However, in our study, only two patients had prior botulinum toxin injections. Indeed, in France, pylorus botulinum toxin injections for refractory gastroparesis are not reimbursed, as there is a lack of controlled trial data. It has been proposed to be a compassionate treatment. Our hospital accepts financial support for this therapy only in exceptional cases after validation by a financial committee.

Because there were few patients in this study who failed to show clinical and scintigraphic improvement, we were unable to identify risk factors for the lack of a response to G-POEM. Gonzalez et al. [33] showed in univariate analyses that both diabetic and female patients have nonresponse risk factors at 6 months. Our results do not suggest that diabetes reduces the likelihood of treatment success; however, our nondiabetic patient group was heterogeneous and very different from the nondiabetic groups of previous series, which consisted mainly of patients with idiopathic and postsurgical gastroparesis.

Only one patient in our study had postsurgical gastroparesis after antireflux surgery, but this condition may be one of the most suitable etiologies for G-POEM because pyloric dysfunction may be linked to a surgical lesion on the vagus nerve, occurring during confection of the wrap; the vagus nerve injury increases pyloric tone.

The weaknesses of this trial are the lack of a sham procedure with which to compare clinical improvement, and the short follow-up, which was only 3 months. Long-term results are necessary because the effectiveness of the treatment may deteriorate over time. This is especially true in diabetic cases, because the etiological factors persist and gastroparesis is complex with a multifactorial pathophysiological process in these patients. All patients in this trial, and some new patients who have been treated since the end of this study, are now included in a long-term follow-up investigation that includes clinical and scintigraphic re-evaluations over 5 years.

This prospective study confirmed the feasibility, safety, and potential efficacy of G-POEM for treating refractory gastroparesis, particularly in patients with low pyloric distensibility, as measured using Endoflip. Well-designed randomized trials and international prospective studies, with clinically relevant end points and evaluation of the underlying pathophysiology, are required. According to the difficulty and challenges linked to this complex disease, with multiple different pathophysiologies involved, our results must be interpreted with caution, particularly because 3 months is a short follow-up in the long history of a gastroparetic patient.

Acknowledgments

Stephane Lafon (Erbe Medical, France) and Benoit Dugravier (Olympus, France) for providing the HybridKnife and HookKnife free of charge.

Competing interests

Jérémie Jacques is a consultant for Boston Scientific. Romain Legros is a consultant for Boston Scientific

References

- Camilleri M, Parkman HP, Shafi MA et al. Clinical guideline: Management of gastroparesis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 18–37
- Abell T, Camilleri M, Donohoe K. Consensus recommendations for gastric emptying scintigraphy: a joint report of the American Neurogastroenterology and Motility Society and the Society of Nuclear Medicine. *J Nucl Med Technol* 2008; 36: 44–54
- Abell T, Bernstein VR, Cutts T et al. Treatment of gastroparesis: a multidisciplinary clinical review. *Neurogastroenterol Motil* 2006; 18: 263–283
- Acosta A, Camilleri M. Prokinetics in gastroparesis. *Gastroenterol Clin North Am* 2015; 44: 97–111
- Camilleri M. Novel diet, drugs, and gastric interventions for gastroparesis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 1072–1080
- Mearin F. Pyloric dysfunction in diabetics with recurrent nausea and vomiting. *Gastroenterology* 1986; 90: 1919–1925
- Gourcerol G, Tissier F, Melchior C et al. Impaired fasting pyloric compliance in gastroparesis and the therapeutic response to pyloric dilatation. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 360–367
- Bromer MQ, Friedenbergl F, Miller LS et al. Endoscopic pyloric injection of botulinum toxin A for the treatment of refractory gastroparesis. *Gastrointest Endosc* 2005; 61: 833–839
- Shada AL, Dunst CM, Pescarus R et al. Laparoscopic pyloroplasty is a safe and effective first-line surgical therapy for refractory gastroparesis. *Surg Endosc* 2016; 30: 1326–1332
- Kim J-H, Lee H-S, Kim MS et al. Balloon dilatation of the pylorus for delayed gastric emptying after esophagectomy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 33: 1105–1111
- Clarke J, Sharaiha R, Kord Valeshabad A et al. Through-the-scope transpyloric stent placement improves symptoms and gastric emptying in patients with gastroparesis. *Endoscopy* 2013; 45: E189–E190
- Khashab MA, Besharati S, Ngamruengphong S et al. Refractory gastroparesis can be successfully managed with endoscopic transpyloric stent placement and fixation (with video). *Gastrointest Endosc* 2015; 82: 1106–1109
- Arts J, Holvoet L, Caenepeel P et al. Clinical trial: a randomized-controlled crossover study of intrapyloric injection of botulinum toxin in gastroparesis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 1251–1258
- Bai Y, Xu M-J, Yang X et al. A systematic review on intrapyloric botulinum toxin injection for gastroparesis. *Digestion* 2010; 81: 27–34
- Snape WJ, Lin MS, Agarwal N et al. Evaluation of the pylorus with concurrent intraluminal pressure and EndoFLIP in patients with nausea and vomiting. *Neurogastroenterol Motil* 2016; 28: 758–764
- Malik Z, Sankineni A, Parkman HP. Assessing pyloric sphincter pathophysiology using EndoFLIP in patients with gastroparesis. *Neurogastroenterol Motil* 2015; 27: 524–531
- Shlomovitz E, Pescarus R, Cassera MA et al. Early human experience with per-oral endoscopic pyloromyotomy (POP). *Surg Endosc* 2015; 29: 543–551
- Xue HB, Fan HZ, Meng XM et al. Fluoroscopy-guided gastric peroral endoscopic pyloromyotomy (G-POEM): a more reliable and efficient method for treatment of refractory gastroparesis. *Surg Endosc* 2017; 31: 4617–4624
- Rodriguez JH, Haskins IN, Strong AT et al. Per oral endoscopic pyloromyotomy for refractory gastroparesis: initial results from a single institution. *Surg Endosc* 2017; 31: 5381–5388
- Gonzalez J-M, Lestelle V, Benezech A et al. Gastric per-oral endoscopic myotomy with antro-pyloromyotomy in the treatment of refractory gastroparesis: clinical experience with follow-up and scintigraphic evaluation (with video). *Gastrointest Endosc* 2017; 85: 132–139
- Khashab MA, Ngamruengphong S, Carr-Locke D et al. Gastric per-oral endoscopic myotomy for refractory gastroparesis: results from the first multicenter study on endoscopic pyloromyotomy (with video). *Gastrointest Endosc* 2017; 85: 123–128
- Dacha S, Mekaroonkamol P, Li L et al. Outcomes and quality-of-life assessment after gastric per-oral endoscopic pyloromyotomy (with video). *Gastrointest Endosc* 2017; 86: 282–289
- Gonzalez J-M, Vanbiervliet G, Vitton V et al. First European human gastric peroral endoscopic myotomy, for treatment of refractory gastroparesis. *Endoscopy* 2015; 47: E135–E136
- Khashab MA, Stein E, Clarke JO et al. Gastric peroral endoscopic myotomy for refractory gastroparesis: first human endoscopic pyloromyotomy (with video). *Gastrointest Endosc* 2013; 78: 764–768
- Geyl S, Legros R, Charissou A et al. Peroral endoscopic pyloromyotomy accelerates gastric emptying in healthy pigs: proof of concept. *Endosc Int Open* 2016; 4: E796–E799
- Lembo A, Camilleri M, McCallum R et al. Relamorelin reduces vomiting frequency and severity and accelerates gastric emptying in adults with diabetic gastroparesis. *Gastroenterology* 2016; 151: 87–96.e6
- Tack J, Rotondo A, Meulemans A et al. Randomized clinical trial: a controlled pilot trial of the 5-HT4 receptor agonist revexepride in patients with symptoms suggestive of gastroparesis. *Neurogastroenterol Motil* 2016; 28: 487–497
- Shin A, Camilleri M, Busciglio I et al. The ghrelin agonist RM-131 accelerates gastric emptying of solids and reduces symptoms in patients with type 1 diabetes mellitus. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 1453–1459.e4
- Abell T, McCallum R, Hocking M et al. Gastric electrical stimulation for medically refractory gastroparesis. *Gastroenterology* 2003; 125: 421–428
- Abell TL, van Cutsem E, Abrahamsson H et al. Gastric electrical stimulation in intractable symptomatic gastroparesis. *Digestion* 2003; 66: 204–212
- Levinthal DJ, Bielefeldt K. Systematic review and meta-analysis: gastric electrical stimulation for gastroparesis. *Auton Neurosci* 2017; 202: 45–55
- Cutts TF, Luo J, Starkebaum W et al. Is gastric electrical stimulation superior to standard pharmacologic therapy in improving GI symptoms, healthcare resources, and long-term health care benefits? *Neurogastroenterol Motil* 2005; 17: 35–43
- Gonzalez JM, Benezech A, Vitton V et al. G-POEM with antro-pyloromyotomy for the treatment of refractory gastroparesis: mid-term follow-up and factors predicting outcome. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 46: 364–370

Jacques Jérémie et al. Peroral endoscopic pyloromyotomy for refractory gastroparesis... Endoscopy

Conclusion Articles 7 et 8 :

A l'image de la dissection sous-muqueuse, le modèle animal permet de se familiariser avec une nouvelle procédure telle le G-POEM. La concordance endoscopique et histologique sur l'importance de la myotomie est excellente et ce geste accélère la vidange gastrique de cochons sains servant de preuve de concept pour cette nouvelle procédure comme arme thérapeutique pour traiter les patients souffrant de gastroparésie réfractaire. Notre travail animal a permis un passage rapide à l'homme alors que notre équipe n'avait pas d'expérience en POEM œsophagien en raison de l'absence de disponibilité de la manométrie haute résolution à l'époque.

L'étude humaine liée à notre travail animal constitue le premier essai clinique à la méthodologie solide. Il confirme l'efficacité de cette procédure comme accélérateur de la vidange gastrique chez des patients malades. L'analyse de l'efficacité clinique doit être interprétée plus avec prudence en raison de l'importance de l'effet placebo bien connu dans cette pathologie et non évaluable en l'absence de bras contrôle. Il introduit la place potentielle d'un outil d'analyse de la fonction pylorique pour mieux sélectionner les patients les plus à même de bénéficier d'un tel traitement. Il sert de base statistique pour le design d'une étude contrôle randomisée pour mieux définir la place de la pylorotomie endoscopique dans l'arsenal thérapeutique de la gastroparésie.

Partie III. CONCLUSION ET PERSPECTIVES : FUTUR DE L'ENDOSCOPIE INTERVENTIONNELLE ET SON LIEN AVEC LES MODELES ANIMAUX

En 7 ans, l'utilisation de modèles animaux dédiés a permis à notre équipe de se former aux techniques d'endoscopie sous-muqueuse, de travailler sur l'amélioration du matériel et des stratégies permettant d'en augmenter l'efficacité et la sécurité. La réussite de ces travaux ont permis une translation immédiate chez l'homme dans le cadre d'études cliniques de bonne qualité méthodologique. Nos travaux ont largement participé à la diffusion de cette procédure en France. Ces succès ont permis de justifier la création d'une nouvelle plateforme animale dédiée à la recherche et à l'enseignement sur modèles animaux (Plateforme MICE) des nouvelles procédures endoscopiques, radiologiques interventionnelles ou chirurgicales complexes dont l'apprentissage par simple compagnonnage est difficile. Nos travaux soulignent l'importance de bénéficier d'une telle structure pour développer et tester des nouveaux matériels et stratégies pour les procédures endoscopiques nouvelles. L'impact clinique peut être très rapide et le modèle animal constitue un vrai équivalent de phase I pré-clinique du monde du médicament.

En 40 ans l'endoscopie digestive a connu une progression exponentielle. Elle a progressivement basculé d'un simple outil diagnostique imparfait à un outil thérapeutique de premier choix accompagné d'une performance diagnostique excellente. Le développement de nouvelles technologies en est la principale explication. La miniaturisation des technologies et le développement de nouvelles technologies laissent penser que l'exponentielle n'en est qu'à ses débuts.

L'endoscopie diagnostique va être métamorphosée dans le proche avenir par l'arrivée de l'intelligence artificielle(107). Les premiers systèmes de détection des polypes sont déjà sur le marché. Elle permettra une meilleure prise en charge des patients en effaçant la variabilité individuelle des performances montré dans de nombreuses études scientifiques. Prochainement, la détection et la caractérisation des polypes sera automatique, les critères de qualité de la coloscopie seront évalués en temps réel par une aide informatique. L'endoscopie sera en 3 dimensions, avec des images métaboliques utilisant le principe de l'autofluorescence liée à l'hypoxie(108). Les actes diagnostiques invasifs usuels seront remplacés par des capsules intelligentes, dotées des mêmes outils diagnostiques que les endoscopes et probablement capables un jour de réaliser des biopsies des lésions visualisées et analysées. L'écho-endoscopie bénéficiera de toutes les avancées de l'échographie traditionnelle pour la caractérisation des lésions sous-muqueuses ou pancréatiques (élastographie, contraste, images de fusion) et sera elle aussi catalysée par l'aide de l'intelligence artificielle(109)



L'évolution thérapeutique sera tout aussi importante que ce soit par des progrès démocratisant les techniques de pointes limitées à l'heure actuelle que par l'arrivée de nouvelles procédures.

La prise en charge des tumeurs superficielles sera simplifiée par l'arrivée de l'endoscopie robotique(110) ou de plateformes de résection accompagnant l'endoscopie souple traditionnelle. Ces solutions amèneront la triangulation indispensable pour le progrès des résections tumorales. Ces plateformes permettront des sutures endoscopiques au moins aussi efficaces que les sutures chirurgicales et l'endoscopie du 3^{ème} espace basculera dans l'endoscopie du 4^{ème} espace au-delà de la paroi. Quelle sera la difficulté technique de réséquer un cancer du côlon T2 si un examen d'imagerie préopératoire élimine avec certitude une métastase ganglionnaire ou si un curage ganglionnaire peut être réalisée ? Récemment la première résection d'un adénocarcinome T2 avec technique du ganglion sentinelle par voie endoscopique a été réalisée en Chine avec les outils endoscopiques actuelles laissant présager ce que sera la prise en charge des tumeurs du tube digestif de demain.

L'endoscopie bilio-pancréatique thérapeutique qu'elle soit de drainage ou de traitements des pathologies cancéreuses basculera à plus de 90% vers des techniques écho-endoscopiquement guidées dès que les endoscopes et les outils d'endothérapie auront évolué. Les prothèses d'apposition tout -en -un ont déjà commencé à révolutionner les écho-endoscopies de drainage biliaire et de collection ; de nouvelles révolutions technologiques vont suivre sans aucun doute.

L'endoscopie sera le traitement de choix pour la prise en charge de l'épidémie de l'obésité en complément de la prévention et pour la prise en charge de pathologies métaboliques(111,112). De nombreuses procédures restrictives commencent à être disponibles (Overstitch, Endomina, Endocinch, TOGA, TERIS...). Des traitements malabsorbants sont opérationnels (Endobarrier) ou quasi opérationnel (by-pass endoscopique). Enfin des nouvelles stratégies non basées sur la perte de poids mais sur l'hormonorégulation comme le resurfaçage endoscopique duodénal sont en train de trouver leur place dans le traitement du diabète de type 2 ou de la stéato-hépatite non alcoolique.

Le champ des possibles pour le bénéfice des patients est énorme mais le business représenté par ces avancées également. La législation des autorités régulatrices pour les autorisations de mise sur le marché est faible, beaucoup moins contraignante que pour le médicament. Le rôle de nos équipes sera d'être intransigeants sur les niveaux de preuve habituellement nécessaires pour préconiser telle ou telle procédure endoscopique. Les modèles animaux peuvent avoir une place prépondérante dans cette situation que ce soit pour la recherche pré-clinique comme l'a montré ce travail de thèse, que pour la formation et le perfectionnement de ces nouvelles procédures. Nombre de ces nouvelles procédures seront des procédures à haut niveau de technicité mais à faible volume comparé à l'endoscopie

diagnostique habituelle (fibroscopie-coloscopie). L'apprentissage habituelle par compagnonnage va devoir évoluer et intégrer des plateformes de recherche et d'enseignement avec de la simulation virtuelle, mécanique mais aussi animale. Nos travaux sur la dissection sous-muqueuse qui font l'objet de ce travail de thèse montrent l'efficacité de ces modèles, puisque notre équipe en 7 ans, sans aucune expertise en endoscopie sous-muqueuse et sans séjour dans un centre expert international, est devenue une des équipes internationales de référence grâce à l'utilisation adaptée et régulière de modèles animaux in-vivo ou ex-vivo pour la formation et la recherche.

Cette stratégie est extrapolable pour de nombreuses nouvelles procédures, et les tutelles et les industriels vont devoir intégrer l'importance de ces structures animales de recherche et de formation dans leur accompagnement des cliniciens chercheurs.

Les plateformes de simulation virtuelle s'accroissent avec une preuve scientifique grandissante(113) pour les gestes les plus courants et les plus simples mais restent pour l'instant insuffisamment performantes en endoscopie digestive thérapeutique.

A l'image du sport de haut niveau ou de la musique, la répétition et l'entraînement sont indispensables pour apprendre et maîtriser les mouvements nécessaires pour réaliser des procédures thérapeutiques complexes. Vu l'évidence grandissante de l'efficacité des modèles virtuels, mécaniques ou animaux, ceux-ci vont devoir s'imposer dans les structures hospitalo-universitaires. Le développement parallèle d'outils adaptés d'évaluation permettra de basculer d'une validation de la compétence basée sur un nombre de procédures vers une validation qualitative de la maîtrise de la procédure. Les modèles n'aideront pas seulement les praticiens en formation mais également les praticiens plus chevronnés qui comme les sportifs ont toujours besoin de s'entraîner.

« Jamais la première fois chez l'homme » et « N'arrêtez jamais de vous entraîner » sont deux adages qui devraient être incorporés dans la philosophie des unités d'endoscopie digestive moderne pour le plus grand bénéfice des patients.

REFERENCES :

1. Fléjou JF. [Morphological and molecular bases of digestive tract carcinogenesis]. *Gastroenterol Clin Biol*. 2000 May;24(5 Pt 2):B95-102.
2. Levine DS. Management of dysplasia in the columnar-lined esophagus. *Gastroenterol Clin North Am*. 1997 Sep;26(3):613–34.
3. Yao T, Shiono S. Differences in the pathological diagnosis of colorectal neoplasia between the East and the West: Present status and future perspectives from Japan. *Dig Endosc Off J Jpn Gastroenterol Endosc Soc*. 2016 Apr;28(3):306–11.
4. T. Aparicio. Carcinogènese colique, données fondamentales. *Gastro-Entérologie [Internet]*. 2007; Available from: [http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1155-1968\(07\)43140-6](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1155-1968(07)43140-6)
5. Sieber OM, Lipton L, Crabtree M, Heinimann K, Fidalgo P, Phillips RKS, et al. Multiple colorectal adenomas, classic adenomatous polyposis, and germ-line mutations in MYH. *N Engl J Med*. 2003 Feb 27;348(9):791–9.
6. Moran B, Cunningham C, Singh T, Sagar P, Bradbury J, Geh I, et al. Association of Coloproctology of Great Britain & Ireland (ACPGBI): Guidelines for the Management of Cancer of the Colon, Rectum and Anus (2017) - Surgical Management. *Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel*. 2017;19 Suppl 1:18–36.
7. Ajani JA, D’Amico TA, Almhanna K, Bentrem DJ, Besh S, Chao J, et al. Esophageal and esophagogastric junction cancers, version 1.2015. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. 2015 Feb;13(2):194–227.
8. Spaander MCW, Baron TH, Siersema PD, Fuccio L, Schumacher B, Escorsell À, et al. Esophageal stenting for benign and malignant disease: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy*. 2016 Oct;48(10):939–48.
9. Zaanani A, Bouché O, Benhaim L, Buecher B, Chapelle N, Dubreuil O, et al. Gastric cancer: French intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO). *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. 2018 Aug;50(8):768–79.
10. Yang D, Zou F, Xiong S, Forde JJ, Wang Y, Draganov PV. Endoscopic submucosal dissection for early Barrett’s neoplasia: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2018 Jun;87(6):1383–93.
11. Sun F, Yuan P, Chen T, Hu J. Efficacy and complication of endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiothorac Surg*. 2014 May 7;9:78.
12. Fuccio L, Hassan C, Ponchon T, Mandolesi D, Farioli A, Cucchetti A, et al. Clinical



outcomes after endoscopic submucosal dissection for colorectal neoplasia: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* 2017 Jul;86(1):74–86.e17.

13. Peng LJ, Tian SN, Lu L, Chen H, Ouyang YY, Wu YJ. Outcome of endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer of conventional and expanded indications: systematic review and meta-analysis. *J Dig Dis.* 2015 Feb;16(2):67–74.

14. Dahan M, Pauliat E, Liva-Yonnet S, Brischoux S, Legros R, Tailleux A, et al. What is the cost of endoscopic submucosal dissection (ESD)? A medico-economic study. *United Eur Gastroenterol J.* 2019;7(1):138–45.

15. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002. *Gastrointest Endosc.* 2003 Dec;58(6 Suppl):S3-43.

16. Endoscopic Classification Review Group. Update on the paris classification of superficial neoplastic lesions in the digestive tract. *Endoscopy.* 2005 Jun;37(6):570–8.

17. Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Ponchon T, Repici A, Vieth M, De Ceglie A, et al. Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy.* 2015 Sep;47(9):829–54.

18. Tada M, Shimada M, Murakami F, Shimada M, Mizumachi M, Arima K, et al. DEVELOPMENT OF THE STRIP-OFF BIOPSY. *Gastroenterol Endosc.* 1984 Jun 20;26(6):833–9.

19. Ishihara R, Arima M, Iizuka T, Oyama T, Katada C, Kato M, et al. Endoscopic Submucosal Dissection/Endoscopic Mucosal Resection Guidelines for Esophageal Cancer. *Dig Endosc Off J Jpn Gastroenterol Endosc Soc.* 2020 Feb 19;

20. Thosani N, Singh H, Kapadia A, Ochi N, Lee JH, Ajani J, et al. Diagnostic accuracy of EUS in differentiating mucosal versus submucosal invasion of superficial esophageal cancers: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* 2012 Feb;75(2):242–53.

21. Inoue H. [Endoscopic diagnosis of tissue atypism (EA) in the pharyngeal and esophageal squamous epithelium; IPCL pattern classification and ECA classification]. *Kyobu Geka.* 2007 Jul;60(8 Suppl):768–75.

22. Weusten B, Bisschops R, Coron E, Dinis-Ribeiro M, Dumonceau J-M, Esteban J-M, et al. Endoscopic management of Barrett's esophagus: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement. *Endoscopy.* 2017 Feb;49(2):191–8.

23. Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG, Gerson LB, American College of Gastroenterology. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus. *Am J Gastroenterol.* 2016 Jan;111(1):30–50; quiz 51.

24. Terheggen G, Horn EM, Vieth M, Gabbert H, Enderle M, Neugebauer A, et al. A randomised trial of endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection for early Barrett's neoplasia. *Gut.* 2017;66(5):783–93.

25. Barret M, Beye B, Leblanc S, Beuvon F, Chaussade S, Batteux F, et al. Systematic review: the prevention of oesophageal stricture after endoscopic resection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015 Jul;42(1):20–39.
26. Perrod G, Pidial L, Camilleri S, Bellucci A, Casanova A, Viel T, et al. ADSC-sheet Transplantation to Prevent Stricture after Extended Esophageal Endoscopic Submucosal Dissection. *J Vis Exp JoVE.* 2017 10;(120).
27. Barret M, Bordaçahar B, Beuvon F, Terris B, Camus M, Coriat R, et al. Self-assembling peptide matrix for the prevention of esophageal stricture after endoscopic resection: a randomized controlled trial in a porcine model. *Dis Esophagus Off J Int Soc Dis Esophagus.* 2017 May 1;30(5):1–7.
28. Barret M, Pratico CA, Camus M, Beuvon F, Jarraya M, Nicco C, et al. Amniotic membrane grafts for the prevention of esophageal stricture after circumferential endoscopic submucosal dissection. *PloS One.* 2014;9(7):e100236.
29. Beye B, Barret M, Alatawi A, Beuvon F, Nicco C, Pratico CA, et al. Topical hemostatic powder promotes reepithelialization and reduces scar formation after extensive esophageal mucosal resection. *Dis Esophagus Off J Int Soc Dis Esophagus.* 2016 Aug;29(6):520–7.
30. Muto M, Yao K, Kaise M, Kato M, Uedo N, Yagi K, et al. Magnifying endoscopy simple diagnostic algorithm for early gastric cancer (MESDA-G). *Dig Endosc Off J Jpn Gastroenterol Endosc Soc.* 2016 May;28(4):379–93.
31. Ono H, Yao K, Fujishiro M, Oda I, Nimura S, Yahagi N, et al. Guidelines for endoscopic submucosal dissection and endoscopic mucosal resection for early gastric cancer. *Dig Endosc Off J Jpn Gastroenterol Endosc Soc.* 2016 Jan;28(1):3–15.
32. Pérez-Cuadrado-Robles E, Quénéhervé L, Margos W, Moreels TG, Yeung R, Piessevaux H, et al. ESD versus EMR in non-ampullary superficial duodenal tumors: a systematic review and meta-analysis. *Endosc Int Open.* 2018 Aug;6(8):E998–1007.
33. Shibagaki K, Ishimura N, Kinoshita Y. Endoscopic submucosal dissection for duodenal tumors. *Ann Transl Med.* 2017 Apr;5(8):188.
34. Libânio D, Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M. Complications of endoscopic resection techniques for upper GI tract lesions. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2016 Oct;30(5):735–48.
35. Yamamoto H, Miura Y. Duodenal ESD: conquering difficulties. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2014 Apr;24(2):235–44.
36. Ferlitsch M, Moss A, Hassan C, Bhandari P, Dumonceau J-M, Paspatis G, et al. Colorectal polypectomy and endoscopic mucosal resection (EMR): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy.* 2017 Mar;49(3):270–97.
37. Tanaka S, Kashida H, Saito Y, Yahagi N, Yamano H, Saito S, et al. Japan Gastroenterological Endoscopy Society guidelines for colorectal endoscopic submucosal

dissection/endoscopic mucosal resection. *Dig Endosc Off J Jpn Gastroenterol Endosc Soc.* 2020 Jan;32(2):219–39.

38. Kobayashi K, Tanaka S, Murakami Y, Ishikawa H, Sada M, Oka S, et al. Predictors of invasive cancer of large laterally spreading colorectal tumors: A multicenter study in Japan. *JGH Open Open Access J Gastroenterol Hepatol.* 2020 Feb;4(1):83–9.

39. Sano Y, Hirata D, Saito Y. Japan NBI Expert Team classification: Narrow-band imaging magnifying endoscopic classification of colorectal tumors. *Dig Endosc Off J Jpn Gastroenterol Endosc Soc.* 2018 Jul;30(4):543–5.

40. Kudo S, Tamura S, Nakajima T, Yamano H, Kusaka H, Watanabe H. Diagnosis of colorectal tumorous lesions by magnifying endoscopy. *Gastrointest Endosc.* 1996 Jul;44(1):8–14.

41. Bang JY, Bourke MJ. Selection of EMR and ESD for Laterally Spreading Lesions of the Colon. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2018 Dec;16(4):376–85.

42. Bourke MJ, Neuhaus H, Bergman JJ. Endoscopic Submucosal Dissection: Indications and Application in Western Endoscopy Practice. *Gastroenterology.* 2018 May;154(7):1887–1900.e5.

43. Jacques Jé, Legros R, Pioche M. What Is Best in Deciding Between Submucosal Dissection and Piecemeal Mucosal Resection for Large Benign Lesions of the Colon? *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 2020 Mar;18(3):753–4.

44. Bahin FF, Heitman SJ, Rasouli KN, Mahajan H, McLeod D, Lee EYT, et al. Wide-field endoscopic mucosal resection versus endoscopic submucosal dissection for laterally spreading colorectal lesions: a cost-effectiveness analysis. *Gut.* 2018;67(11):1965–73.

45. Jacques J, Chaussade S, Ponchon T, Coron E, Lepilliez V, Dahan M, et al. Endoscopic submucosal dissection or endoscopic mucosal resection for large colorectal laterally spreading lesions? Scientific and economic data are still lacking. *Gut.* 2018 Mar 21;

46. Sano Y, Tanaka S, Kudo S-E, Saito S, Matsuda T, Wada Y, et al. Narrow-band imaging (NBI) magnifying endoscopic classification of colorectal tumors proposed by the Japan NBI Expert Team. *Dig Endosc Off J Jpn Gastroenterol Endosc Soc.* 2016 Jul;28(5):526–33.

47. Neuhaus H. ESD around the world: Europe. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2014;24(2):295–311.

48. Uraoka T, Parra-Blanco A, YAHAGI N. Colorectal endoscopic submucosal dissection in Japan and Western countries. *Dig Endosc.* 2012;24 Suppl 1:80–3.

49. OHATA K, ITO T, CHIBA H, TSUJI Y, MATSUHASHI N. EFFECTIVE TRAINING SYSTEM IN COLORECTAL ENDOSCOPIC SUBMUCOSAL DISSECTION. *Dig Endosc.* 2012;24:84–9.

50. Deprez PH, Bergman JJ, Meisner S, Ponchon T, Repici A, Dinis-Ribeiro M, et al. Current practice with endoscopic submucosal dissection in Europe: position statement from a

panel of experts. *Endoscopy*. 2010 Oct;42(10):853–8.

51. BERR F, Wagner A, KIESSLICH T, Friesenbichler P, NEUREITER D. Untutored learning curve to establish endoscopic submucosal dissection on competence level. *Digestion*. 2014;89(3):184–93.
52. Rahmi G, Hotayt B, Chaussade S, Lepilliez V, Giovannini M, Coumaros D, et al. Endoscopic submucosal dissection for superficial rectal tumors: prospective evaluation in France. *Endoscopy* [Internet]. 2014; Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0034-1365810>
53. Farhat S, Chaussade S, Ponchon T, Coumaros D, Charachon A, Barrioz T, et al. Endoscopic submucosal dissection in a European setting. A multi-institutional report of a technique in development. *Endoscopy*. 2011;43(8):664–70.
54. Probst A, Golger D, Anthuber M, Märkl B, Messmann H. Endoscopic submucosal dissection in large sessile lesions of the rectosigmoid: learning curve in a European center. *Endoscopy*. 2012;44(7):660–7.
55. Białek A, Pertkiewicz J, Karpińska K, Marlicz W, Bielicki D, Starzyńska T. Treatment of large colorectal neoplasms by endoscopic submucosal dissection: a European single-center study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014;26(6):607–15.
56. Repici A, Hassan C, Pagano N, Rando G, Romeo F, Spaggiari P, et al. High efficacy of endoscopic submucosal dissection for rectal laterally spreading tumors larger than 3 cm. *YMGE*. 2013;77(1):96–101.
57. IACOPINI F, Bella A, COSTAMAGNA G, Gotoda T, Saito Y, Elisei W, et al. Stepwise training in rectal and colonic endoscopic submucosal dissection with differentiated learning curves. *YMGE*. 2012;76(6):1188–96.
58. Oyama T. How to establish endoscopic submucosal dissection in Western countries. *World J Gastroenterol WJG*. 2015;21(40):11209.
59. Pioche M, Rivory J, Aguero-Garcete G, Guillaud O, O'Brien M, Lafon C, et al. New isolated bovine colon model dedicated to colonic ESD hands-on training: development and first evaluation. *Surg Endosc*. 2015 Jan 13;
60. Hon SSF, Ng SSM, Lee JFY, Li JCM, Lo AWI. In vitro porcine training model for colonic endoscopic submucosal dissection: an inexpensive and safe way to acquire a complex endoscopic technique. *Surg Endosc*. 2010;24(10):2439–43.
61. Tanimoto MA. Endoscopic submucosal dissection in dogs in a World Gastroenterology Organisation training center. *World J Gastroenterol WJG*. 2010;16(14):1759.
62. Pimentel-Nunes P, Pioche M, Albéniz E, Berr F, Deprez P, Ebigbo A, et al. Curriculum for endoscopic submucosal dissection training in Europe: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement. *Endoscopy*. 2019;51(10):980–92.
63. Draganov PV, Coman RM, Gotoda T. Training for complex endoscopic procedures:

how to incorporate endoscopic submucosal dissection skills in the West? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;8(2):119–21.

64. Bourke M, Neuhaus H. Colorectal endoscopic submucosal dissection: when and by whom? *Endoscopy*. 2014;46(8):677–9.

65. Bourke M. CURRENT STATUS OF COLONIC ENDOSCOPIC MUCOSAL RESECTION IN THE WEST AND THE INTERFACE WITH ENDOSCOPIC SUBMUCOSAL DISSECTION. *Dig Endosc*. 2009 Jul;21:S22–S27.

66. Bourke MJ, Heitman SJ. Endoscopic Mucosal Resection and Endoscopic Submucosal Dissection Are Complementary in the Treatment of Colorectal Neoplasia. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2019 May 14;

67. Bahin FF, Heitman SJ, Rasouli KN, Mahajan H, McLeod D, Lee EYT, et al. Wide-field endoscopic mucosal resection versus endoscopic submucosal dissection for laterally spreading colorectal lesions: a cost-effectiveness analysis. *Gut*. 2018;67(11):1965–73.

68. Heitman SJ, Bourke MJ. Endoscopic submucosal dissection and EMR for large colorectal polyps: “the perfect is the enemy of good.” *Gastrointest Endosc*. 2017;86(1):87–9.

69. Ma MX, Bourke MJ. Endoscopic submucosal dissection in the West: Current status and future directions. *Dig Endosc Off J Jpn Gastroenterol Endosc Soc*. 2017 Sep 7;

70. Ciocîrlan M, Pioche M, Lepilliez V, Gonon N, Roume R, Noel G, et al. The ENKI-2 water-jet system versus Dual Knife for endoscopic submucosal dissection of colorectal lesions: a randomized comparative animal study. *Endoscopy*. 2014 Jan;46(2):139–143.

71. Pioche M, Ciocirlan M, Lépilliez V, Salmon D, Mais L, Guillaud O, et al. High-pressure jet injection of viscous solutions for endoscopic submucosal dissection: a study on ex vivo pig stomachs. *Surg Endosc*. 2014 May;28(5):1742–7.

72. Oyama T. Esophageal ESD: technique and prevention of complications. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2014 Apr;24(2):201–212.

73. Koike Y, Hirasawa D, Fujita N, Maeda Y, Ohira T, Harada Y, et al. Usefulness of the thread-traction method in esophageal endoscopic submucosal dissection: randomized controlled trial. *Dig Endosc Off J Jpn Gastroenterol Endosc Soc*. 2015 Mar;27(3):303–9.

74. Oyama T. Counter Traction Makes Endoscopic Submucosal Dissection Easier. *Clin Endosc*. 2012;45(4):375.

75. Abe S, Wu SYS, Ego M, Takamaru H, Sekiguchi M, Yamada M, et al. Efficacy of Current Traction Techniques for Endoscopic Submucosal Dissection. *Gut Liver*. 2020 Jan 3;

76. Yoshida M, Takizawa K, Nonaka S, Shichijo S, Suzuki S, Sato C, et al. Conventional versus traction-assisted endoscopic submucosal dissection for large esophageal cancers: a multicenter, randomized controlled trial (with video). *Gastrointest Endosc*. 2020;91(1):55–65.e2.

77. Kitagawa Y, Suzuki T, Hara T, Yamaguchi T. Safety and efficacy of endoscopic

submucosal dissection using IT knife nano with clip traction method for early esophageal squamous cell carcinoma. *Surg Endosc.* 2018 Jan;32(1):450–5.

78. Pioche M, Mais L, Guillaud O, Hervieu V, Saurin J-C, Ponchon T, et al. Endoscopic submucosal tunnel dissection for large esophageal neoplastic lesions. *Endoscopy.* 2013 Dec;45(12):1032–4.

79. Saito Y, Sakamoto T, Nakajima T, Matsuda T. Colorectal ESD: current indications and latest technical advances. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2014 Apr;24(2):245–255.

80. Saito Y, Yamada M, So E, Abe S, Sakamoto T, Nakajima T, et al. Colorectal endoscopic submucosal dissection: Technical advantages compared to endoscopic mucosal resection and minimally invasive surgery. *Dig Endosc.* 2013 Nov 5;26:52–61.

81. Saito Y, Sakamoto T, Fukunaga S, Nakajima T, Kuriyama S, Matsuda T. ENDOSCOPIC SUBMUCOSAL DISSECTION (ESD) FOR COLORECTAL TUMORS. *Dig Endosc.* 2009 Jul;21:S7–S12.

82. Hirota M, Kato M, Yamasaki M, Kawai N, Miyazaki Y, Yamada T, et al. A novel endoscopic submucosal dissection technique with robust and adjustable tissue traction. *Endoscopy.* 2014 May;46(6):499–502.

83. Aihara H, Ryou M, Kumar N, Ryan MB, Thompson CC. A novel magnetic countertraction device for endoscopic submucosal dissection significantly reduces procedure time and minimizes technical difficulty. *Endoscopy.* 2014 May;46(5):422–5.

84. Matsumoto K, Nagahara A, Sakamoto N, Suyama M, Konuma H, Morimoto T, et al. A new traction device for facilitating endoscopic submucosal dissection (ESD) for early gastric cancer: the “medical ring.” *Endoscopy.* 2011;43 Suppl 2 UCTN:E67-68.

85. Sakamoto N, Osada T, Shibuya T, Beppu K, Matsumoto K, Mori H, et al. Endoscopic submucosal dissection of large colorectal tumors by using a novel spring-action S-O clip for traction (with video). *Gastrointest Endosc.* 2009 Jun;69(7):1370–4.

86. Yamasaki Y, Takeuchi Y, Uedo N, Kato M, Hamada K, Aoi K, et al. Traction-assisted colonic endoscopic submucosal dissection using clip and line: a feasibility study. *Endosc Int Open.* 2016 Jan;4(1):E51-55.

87. Kanamori A, Nakano M, Kondo M, Tanaka T, Abe K, Suzuki T, et al. Clinical effectiveness of the pocket-creation method for colorectal endoscopic submucosal dissection. *Endosc Int Open.* 2017 Dec;5(12):E1299–305.

88. Takezawa T, Hayashi Y, Shinozaki S, Sagara Y, Okada M, Kobayashi Y, et al. The pocket-creation method facilitates colonic endoscopic submucosal dissection (with video). *Gastrointest Endosc.* 2019;89(5):1045–53.

89. Yamashina T, Nemoto D, Hayashi Y, Fukuda H, Okada M, Takezawa T, et al. A prospective randomized trial comparing the pocket-creation method and conventional method of colorectal endoscopic submucosal dissection. *Gastrointest Endosc.* 2020 Feb 28;

90. Makris KI, Rieder E, Swanstrom LL. Natural Orifice Trans-Luminal Endoscopic Surgery (NOTES) in Thoracic Surgery. *YSTCS*. 2011 Apr 29;22(4):302–9.
91. Pasricha P, Hawari R, Ahmed I, Chen J, Cotton P, Hawes R, et al. Submucosal endoscopic esophageal myotomy: a novel experimental approach for the treatment of achalasia. *Endoscopy*. 2007 Aug 17;39(9):761–4.
92. Inoue H, Minami H, Kobayashi Y, Sato Y, Kaga M, Suzuki M, et al. Peroral endoscopic myotomy (POEM) for esophageal achalasia. *Endoscopy*. 2010 Mar 30;42(4):265–71.
93. PhD HIM, PhD HSM, MD HI, PhD MOM, PhD CSM, PhD HMM, et al. Per-Oral Endoscopic Myotomy: A Series of 500 Patients. *ACS*. 2015 Aug 1;221(2):256–64.
94. MD RB, PhD MOM, MD HI, PhD HIM. Per-oral endoscopic myotomy, 1000 cases later: pearls, pitfalls, and practical considerations. *YMGE*. 2016 Aug 1;84(2):330–8.
95. Chen Y-I, Inoue H, Ujiki M, Draganov PV, Colavita P, Mion F, et al. An international multicenter study evaluating the clinical efficacy and safety of per-oral endoscopic myotomy in octogenarians. *YMGE*. 2017 Feb 21;1–19.
96. Werner YB, Hakanson B, Martinek J, Repici A, von Rahden BHA, Bredenoord AJ, et al. Endoscopic or Surgical Myotomy in Patients with Idiopathic Achalasia. *N Engl J Med*. 2019 Dec 5;381(23):2219–29.
97. Ponds FA, Fockens P, Lei A, Neuhaus H, Beyna T, Kandler J, et al. Effect of Peroral Endoscopic Myotomy vs Pneumatic Dilation on Symptom Severity and Treatment Outcomes Among Treatment-Naive Patients With Achalasia. *JAMA J Am Med Assoc*. 2019 Jul 9;322(2):134–41.
98. Rösch T, Repici A, Boeckxstaens G. Will Reflux Kill POEM? *Endoscopy*. 2017;49(7):625–8.
99. Ichkhanian Y, Benias P, Khashab MA. Case of early Barrett cancer following peroral endoscopic myotomy. *Gut*. 2019;68(12):2107–10.
100. Inoue H, Ueno A, Shimamura Y, Manolakis A, Sharma A, Kono S, et al. Peroral endoscopic myotomy and fundoplication: a novel NOTES procedure. *Endoscopy*. 2019 Jan 29;51(2):161–4.
101. Gerson L, Stouch B, Lobonțiu A. Transoral Incisionless Fundoplication (TIF 2.0): A Meta-Analysis of Three Randomized, Controlled Clinical Trials. *Chir Buchar Rom* 1990. 2018 Apr;113(2):173–84.
102. Inoue H, Ito H, Ikeda H, Sato C, Sato H, Phalanusitthepha C, et al. Anti-reflux mucosectomy for gastroesophageal reflux disease in the absence of hiatus hernia: a pilot study. *Ann Gastroenterol*. 2014;27(4):346–51.
103. Horowitz M, Su YC, Rayner CK, Jones KL. Gastroparesis: prevalence, clinical significance and treatment. *Can J Gastroenterol J Can Gastroenterol*. 2001 Dec;15(12):805–13.

104. Camilleri M, Parkman HP, Shafi MA, Abell TL, Gerson L, American College of Gastroenterology. Clinical guideline: management of gastroparesis. *Am J Gastroenterol*. 2013 Jan;108(1):18–37; quiz 38.
105. Kawai M, Peretta S, Burckhardt O, Dallemagne B, Marescaux J, Tanigawa N. Endoscopic pyloromyotomy: a new concept of minimally invasive surgery for pyloric stenosis. *Endoscopy*. 2012 Feb;44(2):169–73.
106. Khashab MA, Stein E, Clarke JO, Saxena P, Kumbhari V, Chander Roland B, et al. Gastric peroral endoscopic myotomy for refractory gastroparesis: first human endoscopic pyloromyotomy (with video). *Gastrointest Endosc*. 2013 Nov;78(5):764–768.
107. Kudo S, Mori Y, Misawa M, Takeda K, Kudo T, Itoh H, et al. Artificial intelligence and colonoscopy: Current status and future perspectives. *Dig Endosc*. 2019 May 17;31(4):363–71.
108. Neumann H, Bisschops R. Artificial intelligence and the future of endoscopy. *Dig Endosc*. 2019 May 17;31(4):389–90.
109. Tontini GE, Manfredi G, Orlando S, Neumann H, Vecchi M, Buscarini E, et al. Endoscopic ultrasonography and small-bowel endoscopy: Present and future. *Dig Endosc*. 2019 Apr 29;31(6):627–43.
110. Fujii M, Isomoto H. The next generation of endoscopy: Harmony with artificial intelligence and robotic assisted devices. *Dig Endosc Off J Jpn Gastroenterol Endosc Soc*. 2020 Feb 11;
111. Kumbhari V, Hill C, Sullivan S. Bariatric endoscopy: state-of-the-art. *Curr Opin Gastroenterol*. 2017 Sep;33(5):358–65.
112. Raddatz D. Metabolic Endoscopy: Development and Perspectives. *Digestion*. 2019 Feb 7;1–5.
113. Mahmood T, Scaffidi MA, Khan R, Grover SC. Virtual reality simulation in endoscopy training: Current evidence and future directions. *World J Gastroenterol WJG*. 2018 Dec 28;24(48):5439–45.

Attention, ne supprimez pas le saut de section suivant (page suivante non numérotée)

Utilisation du modèle animal pour la formation et la recherche en endoscopie digestive interventionnelle : exemple de la dissection sous-muqueuse

La dissection sous-muqueuse est devenue la technique de référence pour le traitement des tumeurs superficielles du tube digestif. Cependant, elle nécessite un haut niveau de technicité et un niveau de formation difficilement applicable hors Japon. Le développement et l'utilisation de modèles animaux ont permis à notre équipe de se former à la dissection sous-muqueuse, d'améliorer le matériel et les stratégies permettant une démocratisation de la technique initialement réservée à de rares centres experts. Cette stratégie est extrapolable pour de nombreuses nouvelles procédures endoscopique où la dextérité nécessaire est inversement proportionnelle au recrutement et les tutelles et les industriels vont devoir intégrer l'importance de ces structures animales de recherche et de formation dans leur accompagnement des cliniciens chercheurs en endoscopie digestive.

Mots-clés : dissection sous-muqueuse, apprentissage, modèles animaux

Use of the animal models for training and research in interventional digestive endoscopy: example of endoscopic submucosal dissection

Endoscopic submucosal dissection has become the gold-standard technique for the treatment of superficial tumors of the gastrointestinal tract. However, it requires a high level of technical skill and a level of training that is difficult to apply outside Japan. The development and use of animal models have allowed our team to train in ESD, to improve the device and strategies allowing a democratization of the technique initially limited to rare expert centers. This strategy can be extrapolated to many new endoscopic procedures where the dexterity required is inversely proportional to recruitment and the supervisors and industrialists will have to integrate the importance of these animal research and training structures in their support of academic institution in digestive endoscopy.

Keywords : ESD, training, animal models

