



HAL
open science

Description, évaluation et perfectionnement d'une nouvelle technique de prise en charge de l'endométriose profonde postérieure recto-sigmoïdienne par ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU) échoguidés par voie transrectale

Charles-André Philip

► **To cite this version:**

Charles-André Philip. Description, évaluation et perfectionnement d'une nouvelle technique de prise en charge de l'endométriose profonde postérieure recto-sigmoïdienne par ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU) échoguidés par voie transrectale. Médecine humaine et pathologie. Université de Lyon, 2020. Français. NNT : 2020LYSE1065 . tel-03369720

HAL Id: tel-03369720

<https://theses.hal.science/tel-03369720>

Submitted on 7 Oct 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.



N°d'ordre NNT : 2020LYSE1065

THESE de DOCTORAT DE L'UNIVERSITE DE LYON
opérée au sein de
l'Université Claude Bernard Lyon 1

Ecole Doctorale N° 205
École Doctorale Interdisciplinaire Science-Santé

Spécialité de doctorat : Recherche clinique, innovation technologique
Discipline : Acoustique Thérapeutique

Soutenue publiquement le 22/06/2020, par :
Charles-André PHILIP

Description, évaluation et perfectionnement d'une nouvelle technique de prise en charge de l'endométriose profonde postérieure recto-sigmoïdienne par ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU) échoguidés par voie transrectale.

Devant le jury composé de :

RUBOD-DIT-GUILLET Chrystèle, PU-PH, CHRU Université de Lille,

Rapporteur

ESCOFFRE Jean-Michel, Chargé de recherche INSERM, Université de Tours, Rapporteur

TER HAAR Gail, Professor, The Institute of Cancer Research, University of London

ROUSSET Pascal, PU-PH, Hospices Civils de Lyon Université de Lyon

DUBERNARD Gil, PU-PH, Hospices Civils de Lyon Université de Lyon,

Directeur de thèse

LAFON Cyril, Directeur de recherche, INSERM

Co-Directeur de thèse

Université Claude Bernard – LYON 1

Président de l'Université	M. Frédéric FLEURY
Président du Conseil Académique	M. Hamda BEN HADID
Vice-Président du Conseil d'Administration	M. Didier REVEL
Vice-Président du Conseil des Etudes et de la Vie Universitaire	M. Philippe CHEVALLIER
Vice-Président de la Commission de Recherche	M. Jean-François MORNEX
Directeur Général des Services	M. Damien VERHAEGHE

COMPOSANTES SANTE

Faculté de Médecine Lyon-Est – Claude Bernard	Doyen : M. Gilles RODE
Faculté de Médecine et Maïeutique Lyon Sud Charles. Mérieux	Doyenne : Mme Carole BURILLON
UFR d'Odontologie	Doyenne : Mme Dominique SEUX
Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques	Directrice : Mme Christine VINCIGUERRA
Institut des Sciences et Techniques de la Réadaptation	Directeur : M. Xavier PERROT
Département de Formation et Centre de Recherche en Biologie Humaine	Directrice : Mme Anne-Marie SCHOTT

COMPOSANTES & DEPARTEMENTS DE SCIENCES & TECHNOLOGIE

UFR Biosciences	Directrice : Mme Kathrin GIESELER
Département Génie Electrique et des Procédés (GEP)	Directrice : Mme Rosaria FERRIGNO
Département Informatique	Directeur : M. Behzad SHARIAT
Département Mécanique	Directeur M. Marc BUFFAT
UFR - Faculté des Sciences	Administrateur provisoire : M. Bruno ANDRIOLETTI
UFR (STAPS)	Directeur : M. Yannick VANPOULLE
Observatoire de Lyon	Directrice : Mme Isabelle DANIEL
Ecole Polytechnique Universitaire Lyon 1	Directeur : Emmanuel PERRIN
Ecole Supérieure de Chimie, Physique, Electronique (CPE Lyon)	Directeur : Gérard PIGNAULT
Institut Universitaire de Technologie de Lyon 1	Directeur : M. Christophe VITON
Institut de Science Financière et d'Assurances	Directeur : M. Nicolas LEBOISNE
ESPE	Administrateur Provisoire : M. Pierre CHAREYRON

Table des matières

Résumé	9
Abstract	10
Remerciements	11
Table des figures.....	16
Liste des tableaux.....	21
Liste des Abréviations.....	24
1. INTRODUCTION	25
1.1. Endométriose Profonde Postérieure Recto-sigmoïdienne.....	25
1.1.1. Endométriose	25
1.1.2. Endométriose profonde digestive.....	36
1.2. Ultrasons Focalisés de Haute Intensité (HIFU)	47
1.2.1. Principes physiques d'une onde ultrasonore	47
1.2.2. Création d'une onde ultrasonore et concept de transducteur piézoélectrique	49
1.2.3. Les HIFU : définition et principes physiques	49
1.2.4. La focalisation dynamique.....	54
1.2.5. L'atténuation acoustique	56
1.3. Utilisation des HIFU en médecine	58
1.3.1. Revue de la littérature sur l'utilisation actuelle des HIFU en dehors de la gynécologie.....	58
1.3.2. Utilisation des HIFU en gynécologie-obstétrique.....	62
1.4. Objectifs généraux de la thèse	70
1.5. Cadre temporel de la thèse	71
2. Evaluation de la faisabilité d'un traitement transrectal par HIFU échoguidés de l'endométriose profonde postérieure recto-sigmoïdienne chez l'humain à l'aide du dispositif FocalOne®	73

2.1.	Introduction du chapitre.....	73
2.2.	Matériel et méthode	75
2.2.1.	Type d'étude.....	75
2.2.2.	Population de l'étude	75
2.2.3.	Caractéristiques du dispositif focale One.....	77
2.2.4.	Modélisation de l'atténuation des nodules d'endométriose et paramétrage du dispositif FocalOne®	80
2.2.5.	Evaluation pré-thérapeutique	82
2.2.6.	Protocole de l'étude	86
2.2.7.	Critères de jugements utilisés	88
2.2.8.	Suivi des patientes.....	90
2.2.9.	Considérations éthiques.....	90
2.2.10.	Analyses statistiques.....	90
2.3.	Résultats	91
2.3.1.	Caractéristiques des patientes	91
2.3.2.	Résultats pour la faisabilité	92
2.3.3.	Résultats morphologiques.....	94
2.3.4.	Résultats cliniques.....	96
2.3.5.	Sécurité et complications	107
2.4.	Discussion	109
2.5.	Conclusions du chapitre.....	113
3.	Etude sur pièce anatomique des limites techniques de la sonde FocalOne® pour le traitement des lésions recto-sigmoïdiennes chez la femme et évaluation d'une sonde de plus petite taille montée sur un endoscope comme alternative à cette dernière (prototype CardioUSgHIFU).....	114
3.1.	Introduction du chapitre.....	114
3.2.	Matériel et méthode	115

3.2.1.	Population de l'étude et considérations éthiques	115
3.2.2.	Caractéristiques du prototype de sonde HIFU endoscopique	116
3.2.3.	Elastographie : pour le suivi des lésions thermique	119
3.2.4.	Protocole de l'étude	122
3.2.5.	Analyses statistiques	125
3.3.	Résultats	126
3.3.1.	Mise en évidence des limitations mécaniques de la sonde FocalOne®	126
3.3.2.	Évaluation ex-vivo du prototype endoscopique comme alternative à la sonde FocalOne®	129
3.4.	Discussion	136
3.4.1.	Synthèse des principaux résultats du chapitre.....	136
3.4.2.	Discussion sur les amplitudes pelviennes de la sonde FocalOne®	137
3.4.3.	Performances du prototype endoscopique pour le traitement de lésions gynécologique par voie transrectale.....	138
3.5.	Conclusions du chapitre.....	144
4.	Proposition d'un algorithme de sélection des patientes sur l'IRM pelvienne pour limiter le risque d'échec ou de traitement partiel lors du traitement HIFU transrectal des lésions recto-sigmoïdiennes par FocalOne®	146
4.1.	Introduction du chapitre.....	146
4.2.	Matériel et méthode	147
4.2.1.	Population de l'étude	147
4.2.2.	Protocole d'analyse systématisée des images d'IRM pelvienne.....	147
4.2.3.	Analyses statistiques	152
4.3.	Résultats	153
4.3.1.	Analyse de la relation entre les caractéristiques anatomiques en IRM du nodule et la faisabilité du traitement HIFU	153
4.3.2.	Analyse de la relation entre la zone de fiabilité du nodule en IRM et la faisabilité	

du traitement HIFU par FocalOne®	159
4.4. Discussion	165
4.5. Conclusions du chapitre.....	167
5. Détermination des propriétés acoustiques de l'intestin normal et des nodules d'endométriose recto-sigmoïdienne chez la femme.	169
5.1. Introduction du chapitre.....	169
5.2. Matériel et Méthode	170
5.2.1. Type d'étude, population, critère de jugement	170
5.2.2. Déroulement de la procédure	171
5.2.3. Analyse des signaux.....	175
5.2.4. Analyse statistique	180
5.2.5. Cadre éthique et réglementaire	180
5.3. Résultats	180
5.3.1. Caractéristiques des patientes incluses et des lésions d'endométriose digestives étudiées.....	180
5.3.2. Caractéristiques des nodules et exemples de manipulation	183
5.3.3. Propriétés acoustiques de l'endométriose digestive profonde et du rectosigmoïde sain	184
5.3.4. Comparaison des propriétés acoustiques du rectum et de l'intestin sigmoïde	188
5.4. Discussion	190
5.4.1. Discussion sur les propriétés acoustiques de l'endométriose digestive.....	190
5.4.2. Discussion sur l'atténuation de l'intestin sain et sur la différence entre endométriose et intestin sain	191
5.5. Conclusion du chapitre	193
6. Création d'un modèle murin d'endométriose sous cutanée pour évaluation in-vivo de l'efficacité clinique et histologique de l'HIFU sur l'endométriose en fonction de la puissance	

acoustique utilisée.....	194
6.1. Introduction du chapitre.....	194
6.2. Matériel et Méthode	195
6.2.1. Modèle animal et lignée cellulaire	195
6.2.2. Protocoles des deux phases de l'étude.....	196
6.2.3. Culture cellulaire	198
6.2.4. Injection tumorale.....	198
6.2.5. Suivi des animaux.....	199
6.2.6. Traitement par HIFU.....	200
6.2.7. Mesures d'atténuation des tumeurs.....	202
6.2.8. Analyse anatomopathologique	203
6.2.9. Critères de jugement.....	203
6.2.10. Analyse statistique.....	204
6.2.11. Cadre éthique et réglementaire	204
6.3. Résultats	204
6.3.1. Évaluation du modèle : faisabilité, croissance tumorale et tolérance	204
6.3.2. Propriétés acoustiques des tumeurs du modèle murin	206
6.3.3. Résultats des traitements HIFU de la procédure 1	208
6.3.4. Résultats des traitements HIFU de la Procédure 2	211
6.4. Discussion	219
6.4.1. Synthèse des principaux résultats du chapitre.....	219
6.4.2. Discussion sur le modèle utilisé dans cette étude	220
6.4.3. Implication des résultats histologiques et perspectives	223
6.5. Conclusion du chapitre	226
7. Conclusions et perspectives	227
8. Références bibliographiques.....	230

9. Annexes 255

Résumé

OBJECTIFS : Dans cette thèse nous avons décrit une nouvelle technique de prise en charge de l'endométriose profonde postérieure recto-sigmoïdienne par ultrasons focalisés de haute intensité échoguidés par voie transrectale (TR-USgHIFU), avant de rechercher les facteurs limitants de cette technique ainsi que les moyens d'améliorer sa faisabilité et son efficacité.

METHODES : Nous avons tout d'abord conduit une étude clinique de phase I pour tester la faisabilité du traitement par TR-USgHIFU à l'aide de la sonde FocalOne®. Nous avons ensuite réalisé une étude sur pièces anatomiques visant à rechercher les facteurs limitants l'utilisation de la sonde FocaleOne® et à tester un autre prototype de sonde HIFU comme alternative à cette dernière. Nous avons également réalisé une étude clinique observationnelle pour mesurer l'atténuation acoustique des lésions d'endométriose recto-sigmoïdienne et de l'intestin normal. Nous avons enfin mis au point un modèle murin d'endométriose sous-cutané pour évaluer les effets anatomo-pathologiques des HIFU sur l'endométriose.

RESULTATS : Nous avons inclus 23 patientes dans l'étude clinique de phase I entre juin 2015 et octobre 2019 dont 20 ont pu être traitées (faisabilité de 87%). Aucun effet indésirable grave n'a été rapporté. Nous n'avons pas observé pas de modification significative du volume des lésions à 6 mois, mais nous rapportons une amélioration significative des symptômes douloureux digestifs et gynécologiques ainsi qu'une amélioration de la qualité de vie des patientes. Les analyses sur pièces anatomiques et sur IRM démontrent le rôle du sacrum et de la charnière recto-sigmoïdienne dans les limitations mécaniques de la sonde FocalOne®. L'utilisation d'une sonde moins encombrante avec une focale plus courte semble être bénéfique pour augmenter la faisabilité du traitement. Notre étude sur 13 patientes traitées chirurgicalement d'un nodule du rectum ou du sigmoïde, a montré que l'atténuation à 3 MHz de l'endométriose digestive est de 50,2 Np/m. Cette valeur est significativement plus élevée que celle de l'intestin sain (32,8 ; $p < 0,001$). Nous avons enfin montré que le modèle murin hétérologue sous-cutané « BALB/c-nude#Ishikawa » est fiable et performant pour l'étude des effets des HIFU sur l'endométriose profonde digestive, en raison notamment d'une atténuation acoustique remarquablement proche de celle de l'endométriose recto-sigmoïdienne. Grâce à ce modèle nous avons démontré que le traitement HIFU provoquait une nécrose de type « ischémique » au niveau de la cible.

CONCLUSION : Le traitement par TR-USgHIFU dans l'endométriose recto-sigmoïdienne est faisable et sûr. Son efficacité morphologique reste à démontrer mais son efficacité clinique significative est prometteuse. Il pourrait s'agir d'une alternative minimalement invasive de choix pour remplacer le traitement chirurgical dans cette indication, en particulier pour les lésions les plus basses situées.

Abstract

TITLE: Description, evaluation and improvement of a new technique for the management of rectosigmoid deep invasive endometriosis using transrectal ultrasound-guided high intensity focused ultrasound (HIFU)

OBJECTIVES: In this thesis we describe a new technique for the management of rectosigmoid endometriosis by transrectal ultrasound-guided high intensity focused ultrasound (TR-USgHIFU). We also review several limiting factors of this technique before assessing several modifications to improve the feasibility and the efficacy of the procedure.

METHODS: We first conducted a phase I clinical trial to test the feasibility of TR-USgHIFU treatment using the FocalOne® device. We then carried out a study on anatomical specimens to assess the limiting factors of the FocaleOne® probe and to test another HIFU probe, which has smaller transducer and which is mounted on a flexible endoscope. We also performed an observational clinical study to measure the acoustic attenuation of rectosigmoid endometriosis lesions and that of normal bowel. Finally, we have developed a murine model of subcutaneous endometriosis to assess the pathophysiological effects of HIFU on endometriosis.

RESULTS: We included 23 patients in the phase I clinical trial between June 2015 and October 2019. Treatment was carried out in 20 of these patients (87% feasibility). No serious adverse events have been reported. We did not find a significant morphological effect at 6 months, but we report a significant improvement on digestive and gynecological symptoms as well as on patients' quality of life. Studies on anatomical specimens and on MRI pictures demonstrated the role of the sacrum and the recto-sigmoid hinge in the mechanical limitations of the FocalOne® probe. The use of a smaller probe with a shorter focal could be interesting in order to increase the feasibility of the treatment. Our study on 13 patients treated surgically for rectum or sigmoid endometriosis nodule, showed that attenuation of digestive endometriosis at 3 MHz is 50.2 Np / m. This value was significantly higher than attenuation of the normal bowel (32.8; p <0.001). We finally showed that the heterologous subcutaneous murine model "BALB / c-nude # Ishikawa" was reliable and efficient to study the effects of HIFU on digestive endometriosis, as the acoustic attenuation of its nodules are remarkably close to that of endometriosis lesions. Thanks to this model, we reported that HIFU lesions are associated with a higher rate of ischemic and coagulation necrosis.

CONCLUSIONS: Treatment with TR-USgHIFU in rectosigmoid endometriosis is feasible and safe. Its morphological efficacy remains to be demonstrated, but its significant clinical efficacy is promising. It could become be a minimally invasive alternative to replace surgical treatment in this indication, especially for rectal lesions.

Remerciements

A mes directeurs de thèse

Je remercie **Gil DUBERNARD** de m'avoir confié ce travail de thèse. Tu as été le premier à avoir eu l'idée de traiter l'endométriose recto-sigmoïdienne par HIFU et tu nous as tous entraîné avec toi dans cette belle aventure qui j'espère est loin d'être terminée. Merci pour ton implication dans l'étude clinique et dans le suivi des différentes phases du projets.

Je remercie **Cyril LAFON** de m'avoir ouvert la porte du LabTAU, d'avoir supervisé mes travaux et de m'avoir permis de travailler en collaboration avec son équipe. Merci aussi pour tes conseils de rédaction et ta relecture de mon manuscrit. Merci également d'avoir accueilli Morgane et maintenant Benoit pour assurer la « relève ». J'espère également que notre collaboration ne fait que commencer !

Aux membres de mon jury

Je remercie le Professeure **Chrystèle RUBOD-DIT-GUILLET** et **Jean-Michel ESCOFFRE** de me faire l'honneur d'avoir accepté d'être rapporteurs de mon travail et de siéger dans mon jury.

Je remercie également le Professeure **Gail TER HAAR** et le Professeur **Pascal ROUSSET** de me faire l'honneur de juger mon travail.

Aux nombreux collaborateurs de ce travail :

Le travail présenté ici est le fruit d'une importante collaboration entre plusieurs équipes. Je tiens à remercier en particulier les personnes suivantes pour leur implication dans ce projet de thèse :

- **Morgane DAIRIEN** (Service de Gynécologie de la Croix-Rousse / LabTAU) : pour s'être investie à 100% dans les projets « atténuation » et « modèle murin » et pour avoir largement contribué aux résultats présentés dans cette thèse (y compris pour le recueil des données de l'étude clinique). Une partie de ce travail fera d'ailleurs l'objet de sa thèse de médecine dans quelques mois.

- **Sophie WAREMBOURG** (Service de Gynécologie de la Croix-Rousse) : pour avoir pris en main le dossier d'inclusion de l'étude clinique et pour avoir inclus ses patientes dans les études cliniques.
- **Emmanuelle MAISSIAT** (Service de Radiologie de la Croix-Rousse) : pour son aide précieuse dans l'interprétation et la relecture des IRM pelvienne de l'étude clinique.
- **Clémentine LEFEVRE** (Service de Gynécologie de la Croix-Rousse) : pour sa participation active au suivi et au recueil des données de la 1ere phase de l'étude clinique.
- **Mojgan DEVOUASSOUX** (Chef de service d'anatomopathologie, CHLS) : pour son aide précieuse pour les analyses histologiques des lésions HIFU sur pièces anatomiques et sur modèles animaux. Pour son autorisation d'utiliser les pièces de résection de l'étude d'atténuation avant leur analyse histologique.
- **Albert GELET** (LabTAU) : pour son tutorat concernant l'utilisation de la sonde FocalOne® en clinique et pour ses nombreux conseils concernant l'étude clinique.
 - **Paul GREILLER** (LabTAU) : pour son accueil au LabTAU, pour son aide dans la compréhension des HIFU et l'élastographie, ainsi que pour le temps passé à m'aider pour les travaux sur pièces anatomiques au Laboratoire d'anatomie.
 - **Laura BARROT** (LabTAU) : pour l'encadrement réglementaire, la mise en place et la réalisation des expérimentations sur modèle animal.
 - **Cécile FANT** (LabTAU) : pour son expertise précieuse concernant les traitements HIFU sur modèle murin et pour son aide lors des expérimentations.
 - **Victor BARRERE** (LabTAU) : pour son aide dans la mise au point de l'expérimentation sur les pièces de résection digestive ainsi que pour les calculs de l'atténuation et de la vitesse.
 - **Marine SANCHEZ** (LabTAU) : pour son aide dans les mesures d'atténuations.
 - **Soufiane BALABHAR** (LabTAU) : pour le design et l'impression 3D du « porte-souris »
 - **Françoise CHAVRIER** (LabTAU) : pour ses conseils avant la mise en place de l'étude clinique et pour les simulations des traitements HIFU de l'étude clinique
 - **David Mélodelima** (LabTAU) : pour les comités de suivi de thèse et pour son aide concernant les travaux sur l'atténuation (la mise à disposition de l'équipement, méthodologie et calculs).

- **Nicolas Guillen** (EDAP-TMS) : pour son aide précieuse dans toutes les étapes de l'étude clinique, pour avoir rendu possible l'utilisation du FocalOne® chez la souris et pour ses travaux sur les modifications structurelles de la sonde.
- **Hélène TONOLI** (ex-EDAP-TMS): pour son aide méthodologique inestimable pour la mise en place et le suivi rigoureux de l'étude clinique.
- **Claire JOSSAN** (EDAP-TMS) : pour avoir remplacé Hélène sur la fin de l'étude clinique ainsi que pour son aide pour la publication de l'article.
- **Laurie BRUNEL** (EDAP-TMS) : pour son aide sur le suivi de l'étude clinique, pour les simulations et pour les expérimentations chez la souris.
- **Charline FAURE** (EDAP-TMS) : pour son aide pour l'étude clinique et les études atténuation.
- **Jean-Pierre GIRAUD** (EDAP-TMS) : pour les statistiques et certaines figures de l'étude clinique.
- Les autres membres de l'équipe d'EDAP-TMS et en particulier : **Emmanuel BLANC** et **Thomas PAYEN**.

Merci à la société **EDAP-TMS** qui a financé une grande partie des travaux de cette thèse.

Merci à l'école de chirurgie de Lyon et son personnel pour leur aide concernant les travaux sur pièces anatomiques (en particulier **Patricia RENEAUD, Tilia MEZIERES et Vanessa NIRDE**).

Merci à ma maman **Irène PHILIP**, pour son aide orthographique et linguistique.

Merci à **Isabelle CAINS** pour la relecture du manuscrit en anglais

Merci également à toutes les patientes sans qui les études cliniques de cette thèse n'auraient pas été possible et sans qui ce projet n'aurait aucun sens.

A tous les autres :

Merci à tous mes collègues qui travaillent chaque jour pour le bien des patientes.

Je remercie ma famille et mes amis : parce qu'ils sont toujours là, tout simplement.

Un merci tout particulier à mon épouse Mélanie, qui sait très bien ce que coûte la rédaction d'une thèse.

Merci Judith !

A mes grands-parents,

Table des figures

Figure 1 : Cycle Menstruel normal chez la femme	26
Figure 2 : Représentation des principales localisations de l'endométriose profonde au niveau du pelvis.....	28
Figure 3 : Schéma représentant le protocole de réalisation de la 3D-RSG	39
Figure 4 : Rectosonographie (2D) normale	40
Figure 5 : Exemple de lésion sigmoïdienne en rectosonographie (2D).....	41
Figure 6 : IRM pelvienne avec contraste intravaginal et intra-rectal (pondération T2).....	43
Figure 7 : Utilisations classiques des ultrasons en fonction de leur fréquence d'émission.....	48
Figure 8 : Principaux effets biologiques des ultrasons ^{95, 96}	50
Figure 9 : Courbe montrant les différents états de l'eau en fonction de la pression et de la température	53
Figure 10 : Modélisation du délai à appliquer aux différents transducteurs d'une sonde linéaire pour réaliser une focalisation dynamique des ultrasons.	55
Figure 11 : Simulation de lésions HIFU avec une même séquence de tir pour 3 tissus d'atténuation croissante	57
Figure 12 : Frise chronologique de la thèse.....	72
Figure 13 : vue d'ensemble du dispositif Focal One®	77
Figure 14 : Coupe sagittale et transversale de la sonde FocalOne®, illustrant ses dimensions	79
Figure 15 : Tête de la sonde du FocalOne®, vue de Face	79
Figure 16 : Représentation d'un nodule d'endométriose théorique à l'aide du logiciel Ablasim® de simulation de traitement par HIFU.	81
Figure 17 : Nodule d'endométriose du haut rectum en rectosonographie 3-D.....	84
Figure 18 : Planification du traitement HIFU d'un nodule d'endométriose rectale par le dispositif FocalOne®	88
Figure 19 : Diagramme de flux de l'étude de phase I.....	93
Figure 20 : Exemple d'un nodule avec une diminution de taille et de volume en entre avant et après le traitement par HIFU à 1 et 6 mois.	95
Figure 21 : Comparaison de l'intensité des symptômes en préopératoire (M0) et en post-opératoire à 1 mois (M1), 3mois (M3) et 6 mois (M6).....	98

Figure 22 : Comparaison entre les scores SF-36 de qualité de vie préopératoire (M0) et post-opératoire à 1 mois (M1), 3mois (M3) et 6 mois (M6).....	100
Figure 23 : Score de qualité de vie spécifique EHP-5	102
Figure 24 : Comparaison des scores de sexualité féminine FSFI avant et après traitement HIFU.	104
Figure 25 : Comparaison du score de KESS (qualité de vie liée à la constipation) avant et après traitement par HIFU.	106
Figure 26 : Prototype de sonde endoscopique pour le traitement de la fibrillation auriculaire.	117
Figure 27 : Protocole d'étude de l'adaptabilité du prototype de sonde HIFU au traitement gynécologique par voie transrectale sur pièce anatomique de cadavre humain	125
Figure 28 : Clichés illustrant la mesure clinique des amplitudes maximales de la sonde Focale One (A, B et C) et le conflit avec le sacrum en laparotomie (D) Sujet en décubitus dorsal.	128
Figure 29 : Cliché radiographique du bassin de face (A) et de profil (B) montrant le conflit entre la sonde FocalOne® et le sacrum (sujet en décubitus latéral droit).....	128
Figure 30 : Elastographie passive. Aspect échographique (1) et élastographique (2 et 3) d'une cible d'HIFU(*) avant traitement (A) et après traitement (B). Localisation de la lésion par soustraction (C).	132
Figure 31 : Exemple de lésions macroscopiques en histologie après hystérectomie post-traitement HIFU.....	133
Figure 32 : Comparaison anatomo-pathologique microscopique d'une zone de myomètre sain (A et B) et d'une lésion HIFU du myomètre (C et D) en coloration HES standard.....	134
Figure 33 : Relation linéaire entre le plus grand diamètre des lésions macroscopiques (chirurgie) et la durée effective du tir HIFU.	135
Figure 34: Relation linéaire entre la taille des lésions macroscopiques (chirurgie) et la longueur focale.	136
Figure 35 : Aspect de la tache focale a -6dB à la focale minimale (17mm), naturelle (40mm) et maximale (55mm) dans l'axe longitudinal (axe z) du prototype endoscopique	144
Figure 36 : Exemple de lésion d'endométriose sigmoïdienne sur un cliché sagittal d'IRM pelvienne en pondération T2.	148
Figure 37 : Illustration des segments choisis pour caractériser la position du nodule en IRM.	150

Figure 38 : Illustration de la méthode utilisée pour caractériser les différentes zones de traitement	152
Figure 39 : Comparaison de groupe de faisabilité du traitement HIFU par FocalOne® en fonction des caractéristiques anatomiques en IRM du nodule	155
Figure 40 : Comparaison des caractéristiques anatomiques des nodules d'endométriose recto-sigmoïdienne en fonction du caractère impossible ou possible du traitement par FocalOne®.	157
Figure 41 : Comparaison des caractéristiques anatomiques des nodules d'endométriose recto-sigmoïdienne en fonction du caractère complet ou non du traitement par FocalOne®	159
Figure 42 : Figure illustrant le calcul des 3 zones de zones de fiabilités pour 4 patientes de l'étude. Le nodule est mis en évidence par un contour blanc	160
Figure 43 : Diagramme montrant la relation entre la surface du nodule présent chaque « zone de fiabilité » en IRM pelvienne et la faisabilité du traitement par focal one (impossible, partiel ou complet).	162
Figure 44 : Diagramme montrant la relation entre la surface du nodule présent chaque « zone de fiabilité » et la faisabilité du traitement par focal one (impossible, partiel ou complet).	163
Figure 45 : Diagramme montrant la relation entre la surface du nodule présent chaque « zone de fiabilité » et la faisabilité du traitement par FocaleOne® (impossible, partiel ou complet).	165
Figure 46 : Coupe histologique et schéma de la paroi colique normale, avec ses différents composants tissulaires et cellulaires (Source : Université Paris Diderot).	169
Figure 47 : Exemple de fixation d'une pièce opératoire de résection sigmoïdienne sur le porte-échantillon gradué (A) et mesures échographiques de l'épaisseur de l'intestin sain (A) et de la lésion d'endométriose (C).	172
Figure 48 : Dispositif expérimental permettant de mesurer l'atténuation des tissus et de calculer la vitesse de propagation des ultrasons.	174
Figure 49 : Exemple de signal rétrodiffusé, avec t_1 le temps d'entrée dans le tissu et t_2 la sortie.	175
Figure 50 : Signal de référence (écho) enregistré dans l'eau dégazée à 37°C (en bleu) et signal enregistré après traversée du tissu (en rouge) à la même échelle, avec leur transformées de Fourier respectives (échelles différentes).	177

Figure 51 : Rapport des transformées de Fourier permettant d'obtenir l'atténuation tissulaire en fonction de la fréquence (entre 2.5 et 3.5MHz).....	177
Figure 52 : Signaux temporels, et repérage du premier maximum dans l'eau (Δt_w) et dans le tissu (Δt_t) pour le calcul de vitesse.	178
Figure 53 : Graphique de l'équation de Marczak définissant la célérité du son dans l'eau en fonction de la température de 0°C à 100°C (zoom entre 30et 40°C).....	179
Figure 54 : Exemple d'une lésion d'endométriose rectale et des résultats d'atténuation acoustique. (Patiente 9)	184
Figure 55 : Distribution des résultats des mesures d'atténuation des nodules d'endométriose à 3 MHz, pour chaque patiente.....	185
Figure 56 : Distribution des résultats des mesures d'atténuation de l'intestin sain (rectum et intestin sigmoïde) à 3 MHz, pour chaque patiente.....	186
Figure 57 : Atténuation de l'intestin sain et de l'endométriose digestive à 3 MHz.....	186
Figure 58 : Atténuation de l'endométriose rectale et de l'endométriose sigmoïdienne à 3 MHz.	189
Figure 59 : Atténuation du rectum et de l'intestin sigmoïde sains à 3 MHz	190
Figure 60 : Chronogramme de la procédure 1 (sur 10 souris)	197
Figure 61 : Chronogramme de la procédure 2 (sur 18 souris)	198
Figure 62 : Positionnement de la souris par rapport à la sonde	201
Figure 63 : Amélioration du dispositif et maintien des tumeurs avec un élastique lors de la procédure 2.	201
Figure 64 : Tumeurs murines utilisées pour les mesures d'atténuation.....	202
Figure 65 : Suivi du poids des animaux de l'injection à la mise à mort : moyenne du poids en fonction du temps (IC95) pour les procédures 1 et 2.....	205
Figure 66 : Croissance tumorale après injection de 6×10^6 cellules Ishikawa à J13, J24, J31 et J39 (Souris BALB/c-nude)	205
Figure 67 : Évolution du volume tumoral en fonction du temps après injection (moyenne des volumes et IC 95 %). (Procédure 1 et 2 confondues)	206
Figure 68 : Comparaison de l'atténuation de l'endométriose digestive humaine et des tumeurs murines obtenues à 3 MHz ($p = 0,54$).	207

Figure 69 : Comparaison des valeurs de la vitesse acoustique (A), du coefficient de non linéarité b (B) et du coefficient de détermination (C) entre les nodules d'endométriiose humain et les tumeurs du modèle BALB/c-nude#Ishikawa	208
Figure 70 : Visualisation et repérage avant traitement de la tumeur.....	209
Figure 71 : Toxicité des HIFU sur les organes de voisinage constaté après traitement de la première souris (a, b, c), et absence de lésion sous-jacente après traitement de la deuxième souris (d).....	210
Figure 72 : Analyse anatomopathologique d'une tumeur non traitée, coloration standard HPS.	211
Figure 73 : Analyse anatomopathologique d'une tumeur traitée, coloration standard HPS.	211
Figure 74 : Visualisation échographique après calibrage pré-traitement et après traitement d'une tumeur bilobée, mettant en évidence l'apparition d'une zone hyperéchogène au niveau de la zone traitée.....	213
Figure 75 : Autopsie post-thérapeutique d'une souris traitée par HIFU au niveau d'un nodule sous cutané du flanc droit. (Mise à mort J1)	214
Figure 76 : Analyse histologique des nodules sous-cutanés (Balb/c-nude#Ishikawa) montrant la différence entre nécrose tumorale et nécrose ischémique (secondaire à une coagulation par HIFU).....	215
Figure 77 : Analyse anatomopathologique d'une tumeur bilobé après traitement HIFU du lobe le plus volumineux (Souris Balb/c-nude#Ishikawa).....	215
Figure 78 : Comparaison du taux de nécrose entre groupe témoin et groupe traité par HIFU	216
Figure 79 : Comparaison du taux de nécrose global en fonction de chaque puissance de traitement utilisée.....	217
Figure 80 : Courbe de régression linéaire exprimant le taux de nécrose global en fonction de la puissance d'HIFU délivrée par rapport à la dose standard (100%)	217
Figure 81 : Taux de nécrose en fonction du jour de mise à mort.....	219

Liste des tableaux

Tableau 1 : Atténuation à 1 et 3 MHz en fonction du tissu, documentée dans la littérature (IT'IS Foundation).....	58
Tableau 2 : Efficacité à moyen et long terme du traitement HIFU de l'adénomyose sur les dysménorrhées.....	68
Tableau 3 : Principales caractéristiques physiques du transducteur HIFU de la sonde FocalOne®	80
Tableau 4 : Classification anatomique du rectosigmoïde selon la SNFGE.....	85
Tableau 5 : Classification des évènements indésirables selon Clavien et Dindo.	89
Tableau 6 : Caractéristiques des patientes	92
Tableau 7 : Comparaison des résultats pré-opératoire (M0) et post-opératoires en 3D-RSG à 3 mois (M3) et 6 mois (M6) et en IRM à 6 mois (M6) - données appariées	94
Tableau 8 : Comparaison de l'intensité des symptômes cliniques (EVA) en préopératoire (M0) et en post-opératoire à 1 mois (M1), 3mois (M3) et 6mois (M6) – Données appariées	97
Tableau 9 : Comparaison entre les scores SF-36 de qualité de vie préopératoire (M0) et post-opératoire à 1 mois (M1), 3mois (M3) et 6 mois(M6) -- données appariées.....	99
Tableau 10 : Score de qualité de vie spécifique d'endométriose EHP-5.....	101
Tableau 11 : Score de sexualité féminine FSFI	103
Tableau 12 : Score de KESS (Qualité de vie liée à la constipation).....	105
Tableau 13 : Ensemble des évènements indésirables potentiellement liés à la procédure ..	108
Tableau 14: Comparaison des caractéristiques de la sonde FocalOne® et du prototype endoscopique.	119
Tableau 15 : Mesure des amplitudes maximales de mobilité de la sonde dans le pelvis féminin (issu d'une étude ex-vivo sur un cadavre féminin)	127
Tableau 16: Performances mécaniques et diagnostiques du prototype sur pièce anatomique (cadavres féminins)	129
Tableau 17 : Performances thérapeutiques du prototype sur pièce anatomique (cadavres féminins).....	131
Tableau 18 : Dimensions de la tache focale a -6dB à la focale minimale, naturelle et maximale du prototype.....	143

Tableau 19 : Relation entre les caractéristiques anatomiques en IRM du nodule et la faisabilité du traitement HIFU par FocalOne®	154
Tableau 20: Comparaison des caractéristiques anatomiques des nodules d'endométriose recto-sigmoïdienne en fonction du caractère impossible ou possible du traitement par FocalOne®	156
Tableau 21 : Comparaison des caractéristiques anatomiques des nodules d'endométriose recto-sigmoïdienne en fonction du caractère complet ou non du traitement par FocalOne®.	158
Tableau 22 : Relation entre la surface du nodule présent chaque « zone de fiabilité » en IRM pelvienne et la faisabilité du traitement par focal one (impossible, partiel ou complet).....	161
Tableau 23 : Relation entre la surface du nodule présent chaque « zone de fiabilité » et la faisabilité du traitement par FocalOne® (impossible, partiel ou complet).....	163
Tableau 24 : Relation entre la surface du nodule présent chaque « zone de fiabilité » et la faisabilité du traitement par FocalOne® (impossible, partiel ou complet).....	164
Tableau 25 : Caractéristiques des patientes incluses (n = 13).	182
Tableau 26 : Niveau d'envahissement de la paroi digestive en analyse anatomopathologique.	183
Tableau 27 : Résultats et comparaison des mesures d'atténuation, des coefficients de non linéarité (b) et de la vitesse des ultrasons dans le tissu pour les lésions d'endométriose profonde digestive (n = 58) et pour l'intestin sain (n = 46) à 3 MHz.....	185
Tableau 28 : Résultats et comparaison des mesures d'atténuation, des coefficients de non linéarité (b) et de la vitesse des ultrasons dans le tissu pour les lésions d'endométriose profonde du rectum (n = 30) et pour le rectum sain (n = 20) à 3 MHz	187
Tableau 29 : Résultats et comparaison des mesures d'atténuation, des coefficients de non linéarité (b) et de la vitesse des ultrasons dans le tissu pour les lésions d'endométriose profonde du rectum (n = 28) et pour le rectum sain (n = 16) à 3 MHz	187
Tableau 30 : Résultats et comparaison des propriétés acoustiques de l'endométriose rectale (n = 30) et de l'endométriose sigmoïdienne (n = 28) à 3 MHz.....	188
Tableau 31 : Résultats et comparaison des propriétés acoustiques du rectum sain (n = 20) et du sigmoïde sain (n = 16) à 3 MHz.....	189
Tableau 32 : Table d'évaluation permettant la surveillance des animaux (mise à mort si score total supérieur ou égal à 6).	200

Tableau 33 : Résultat des propriétés acoustiques des tumeurs du modèle murin.....	207
Tableau 34 : Bilan du traitement HIFU des 4 premières tumeurs, sur souris préalablement mises à mort.....	209
Tableau 35 : Résumé de la répartition des 36 tumeurs pour les doses d'HIFU testées (18 souris injectée aux 2 flans).....	212
Tableau 36 : Bilan du traitement HIFU réalisé lors de la procédure 2 sur 18 souris.....	213
Tableau 37 : Comparaison du taux de nécrose total et de la présence de nécrose de coagulation en fonction de la puissance HIFU utilisée par rapport aux tumeurs témoins (0%) et au traitement de référence (HIFU100%).....	218
Tableau 38 : Moyenne des taux de nécrose en fonction du jour de mise à mort	218

Liste des Abréviations

2D : bidimensionnel(le) / deux dimensions

3D : tridimensionnel(le) / Trois dimensions

ANSM : agence nationale de sécurité du médicament

ACFA : arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire

CNGOF : Collège national des gynécologues et obstétriciens français

CPP : Comité de Protection des Personnes

EPP : endométriose profonde postérieure

ET : écart type

EVA : Echelle visuelle analogique

FIV : fécondation in vitro

HAS : Haute autorité de santé

HCL : Hospices Civils de Lyon

HIFU : High Intensity Focused Ultrasound, Ultrasons Focalisés de Haute Intensité

IC95 : Intervalle de confiance à 95%

IMC : indice de masse corporelle

IRM : Imagerie par résonance magnétique

RSG : rectosonographie

SGN : saignements génitaux néonataux

TR : Transrectal

US : Ultrasound / Ultrason

1. INTRODUCTION

1.1. Endométriose Profonde Postérieure Recto-sigmoïdienne

1.1.1. Endométriose

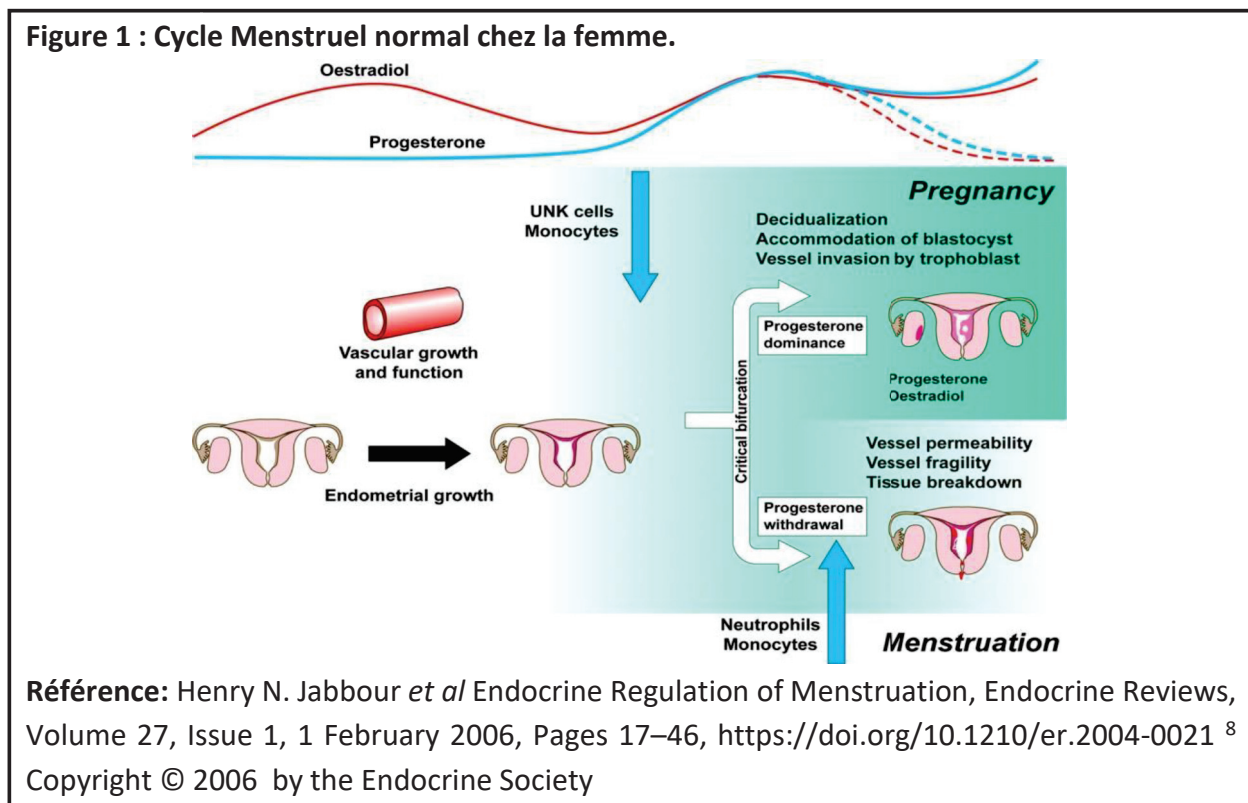
1.1.1.1. *Physiologie de l'endomètre*

L'endomètre est un tissu glandulo-épithélial normalement situé à l'intérieur de la cavité utérine. Il est déjà présent avant la puberté, chez l'enfant mais également durant la vie fœtale chez le fœtus féminin dès la 8^e semaine de grossesse. Comme le myomètre, l'endomètre est d'origine mésodermique et résulte de la fusion de canaux de Muller ¹. Des travaux montrent cependant que l'endomètre ne complète sa formation structurelle au sein de la cavité utérine qu'autour du 8^e mois de grossesse.

Il s'agit d'un tissu hautement dépendant de la stimulation hormonale. Sous l'influence de l'œstrogène, ce tissu a tendance à proliférer, tandis que la chute du taux d'hormones féminines en fin de cycle, et en particulier de la progestérone, provoque sa desquamation qui se manifeste par des saignements d'origine endo-utérine et qui constituent les menstruations.

Ainsi il est fréquent de constater, juste après la naissance des menstruations néonatales chez les petites filles du fait d'un passage transplacentaire des hormones maternelles qui chutent rapidement après la naissance.² Ces règles néonatales ont été décrites pour la première fois en 1934 par Spivack *et al*, et il est aujourd'hui admis qu'elles peuvent être observées chez 2 à 5 % des nouveau-nés de sexe féminin, bien qu'elles concerneraient probablement près de 40 à 60% des nouveau-nés sous une forme infraclinique ³⁻⁵. Il est intéressant de noter que ce phénomène de « crise pubertaire du nouveau-né », tel qu'il est habituellement nommé en français, survient plus rarement chez les nouveau-nés prématurés (0.8%).⁵ Ce phénomène pourrait s'expliquer comme nous l'avons évoqué plus haut, par une immaturité de l'endomètre qui serait associée à une plus grande « résistance à la progestérone ». ² La tendance à être sensible ou non à la progestérone en période néonatale, qui est probablement multifactorielle, est donc probablement impliquée dans ce phénomène de « crise pubertaire du nouveau-né ».

Après la période néonatale, l'endomètre reste atrophique durant la phase pré-pubertaire. Il est alors essentiellement constitué par des cellules de la couche profonde, riches en cellules progénitrices, chargées de régénérer l'endomètre, elles-mêmes recouvertes d'un épithélium de surface peu épais.⁶ Lors de la puberté, la mise en route de la sécrétion cyclique d'œstrogène puis de progestérone par l'ovaire sous l'influence de l'axe hypothalamo-hypophysaire va provoquer le développement de l'endomètre et l'apparition des menstruations. Pendant la première partie du cycle (J1-J14), l'endomètre prolifère principalement sous l'influence de l'œstradiol.⁷ On voit apparaître des vaisseaux spiralés au sein des couches de l'endomètre qui sont de plus en plus épaisses, ainsi que des glandes de plus en plus nombreuses. Lors de cette période, l'endomètre est dit « prolifératif ». Après l'ovulation (J12-J16), le follicule dominant se différencie en corps jaune et secrète la progestérone qui va provoquer la décidualisation de l'endomètre. Durant cette période les glandes sont nombreuses et épaisses, l'endomètre est alors dit « sécrétoire ». Enfin, en l'absence de fécondation et d'implantation embryonnaire, la sénescence du corps jaune et la chute de progestérone qu'elle entraîne aboutira à la desquamation de l'endomètre et donc aux menstruations.⁸ Une représentation schématique du cycle menstruel normal est représenté dans la Figure 1.



1.1.1.2. *Définition de l'endométriose et formes cliniques*

L'endométriose est définie histologiquement par la présence en dehors de la cavité utérine de tissu endométrial, associant des cellules glandulaires endométriales et du stroma endométrial. Elle a été décrite pour la première fois par Cullen en 1896 puis Sampson en 1926.⁹⁻¹¹ Cette pathologie est donc caractérisée par la prolifération ectopique de tissu endométrial, mais il s'agit bien d'une pathologie bénigne car ces cellules n'ont pas les caractéristiques de cellules cancéreuses et car leur morphologie reste similaire à celle du tissu endométrial normal.

Cette définition purement histologique n'est pas forcément associée à un retentissement clinique chez la patiente, et il est fréquent de découvrir fortuitement des lésions d'endométriose à la surface du péritoine chez une patiente opérée pour une autre raison. Ainsi, les recommandations du collège national des gynécologue-obstétriciens français (CNGOF) de 2017 sur la prise en charge de l'endométriose définissent « l'endométriose maladie » comme l'association de lésions histologiques d'endométriose et de symptômes cliniques ou d'altérations du fonctionnement d'un ou plusieurs organes.¹²

On distingue classiquement 3 types d'endométriose selon sa localisation et sa profondeur d'invasion : les endométriomes ovariens, l'endométriose superficielle et l'endométriose profonde (EP).

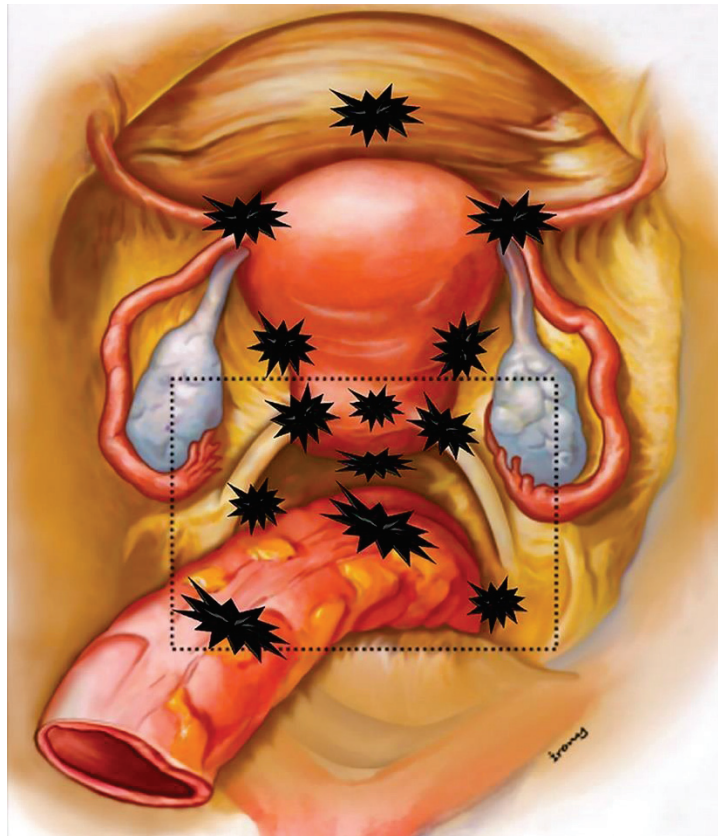
L'endométriose superficielle est définie par la présence de tissu endométrial ectopique à la surface du péritoine. La répartition des lésions est majoritairement pelvienne, mais peut s'étendre à l'ensemble de la cavité péritonéale sous l'influence du mouvement physiologique du liquide péritonéal qui tourne grossièrement dans le sens horaire.¹³ Ce brassage péritonéal explique que les lésions d'endométriose extra-pelviennes soient plus fréquemment retrouvées au niveau de la gouttière pariéto-colique droite et de la coupole diaphragmatique droite que du côté gauche.¹³

Les endométriomes de l'ovaire sont des kystes situés au sein du parenchyme ovarien et dont la paroi est constituée de cellules endométriosiques. Sous l'influence du cycle hormonal, ces cellules vont proliférer et finir par desquamer pour alimenter le kyste en un liquide hémorragique. Les phénomènes de saignements répétés, de résorption et d'inflammation

chronique vont aboutir à la création d'un liquide épais et sombre caractéristique de ces kystes de couleur dite « chocolat ».

Enfin, l'endométriose est dite « profonde » lorsque le tissu endométriosique pénètre sous le péritoine. Il a été tout d'abord proposé de considérer comme profondes les lésions constituées de cellules situées à plus de 5mm sous le péritoine.¹⁴ Toutefois, devant le caractère arbitraire de cette limite peu reproductible et l'absence de corrélation clinico-histologique, il a ensuite été proposé de considérer comme profonde toutes les lésions qui atteignent la musculature des organes abdomino-pelviens (tels que le vagin, la vessie, l'uretère ou le tube digestif) ou bien l'aponévrose des muscles de la paroi abdominale.¹⁵ Une représentation schématique des principales localisations de l'endométriose profonde pelvienne est présentée sur la Figure 2.¹⁶

Figure 2 : Représentation des principales localisations de l'endométriose profonde au niveau du pelvis.



Référence : Chamié LP *et al* Radiographics. 2018 ¹⁶

On distingue classiquement l'adénomyose de l'endométriose. L'adénomyose est définie par la présence de glandes et/ou de stroma endométrial dans le myomètre responsable d'une inflammation et d'une hypertrophie myométriale réactionnelles. Comme c'est le cas pour l'endométriose, l'adénomyose histologique n'est pas forcément associée à des symptômes et n'est donc pas obligatoirement une « maladie » au sens où l'entend l'organisation mondiale de la santé (OMS).

L'adénomyose et l'endométriose sont souvent associées entre elles, suggérant une physiopathologie commune aux deux pathologies qui reste très discutée.¹⁷ On observe principalement deux grandes formes d'adénomyose qui peuvent plus ou moins être associées : l'adénomyose interne et l'adénomyose externe.

Bien qu'elles correspondent à une même définition histologique, ces 2 formes correspondent habituellement à des tableaux cliniques assez différents. En effet, l'adénomyose interne est définie par l'extension en profondeur du tissu endométrial normal, dont les glandes viennent pénétrer progressivement le myomètre souvent sur une profondeur supérieure à 25% de l'épaisseur du corps utérin et classiquement de façon diffuse. Cette forme clinique est particulièrement fréquente chez les femmes multipare de plus de 40ans et souvent associée à des ménorragies et des dysménorrhées, toutefois elle peut aussi exister chez des femmes plus jeune et/ou nullipare ¹⁸. Cette forme clinique n'est pas fréquemment associée à l'endométriose.¹⁹ A l'inverse, l'adénomyose « externe », est constituée d'atteintes focales, infiltrant le myomètre de dehors en dedans sans toujours connecter avec l'endomètre sous-jacent.²⁰ Ces lésions sont plus fréquentes chez des femmes jeunes, nullipares et fortement associées à la présence d'endométriose pelvienne, en particulier profonde.¹⁹ Il s'agit donc probablement en réalité d'une forme d'endométriose profonde de l'utérus. La localisation la plus fréquente de ces adénomyoses externes est le *torus uterinum* (partie postérieure de l'isthme utérin situé à l'union des 2 ligaments utérosacrés).

1.1.1.3. *Epidémiologie*

L'endométriose est une pathologie gynécologique fréquente qui affecterait entre 5 et 15% des femmes en âge de procréer et qui concernerait donc près de 180 millions de femmes dans le monde. ^{21, 22} La prévalence et l'incidence de l'endométriose sont difficiles à évaluer de façon précise, car la confirmation du diagnostic nécessite habituellement une intervention

chirurgicale. Ainsi il n'existe pas d'étude précise en population générale et les chiffres dont nous disposons sont issus de populations de patientes prises en charge à l'hôpital pour divers symptômes ou pathologies. Ainsi, dans une population de patientes présentant des douleurs pelviennes chroniques, la prévalence de l'endométriose dans 11 études variait entre 2 et 74 %.²³ Chez les patientes présentant des douleurs pelviennes aiguës en particulier cycliques, ces chiffres montent à plus de 33% ²⁴

En ce qui concerne l'adénomyose, les chiffres sont encore moins bien connus. En effet, le diagnostic de certitude ne peut être effectué que sur hystérectomie et les critères diagnostiques radiologiques sont fréquemment débattus. Ainsi, Azziz *et al* rapportait sur différentes séries d'hystérectomies réalisées pour divers motifs gynécologiques et selon la méthode utilisée pour le diagnostic, des prévalences pour l'adénomyose qui variaient entre 2 et 70%. ²⁵

1.1.1.4. Physiopathologie

La physiopathologie de cette maladie est encore imparfaitement connue. Il existe plusieurs hypothèses pour expliquer le développement d'endomètre en situation ectopique en dehors de la cavité utérine.

Théorie du reflux menstruel trans-tubaire

L'hypothèse la plus communément admise, décrite en 1927 par Sampson, serait celle de l'implantation pathologique de cellules endométriales issues d'un flux menstruel rétrograde trans-tubaire ⁹. Ainsi, il est fréquent d'observer en période menstruelle la présence de sang en intra-péritonéal lors d'une chirurgie par coelioscopie. Selon Sampson, les lésions d'endométriose pelviennes seraient issues de l'implantation de ces cellules endométriales qui refluent par les trompes lors des menstruations.

Cette théorie est soutenue par des expériences *in vivo* chez l'animal, notamment chez le babouin, qui montrent que le reflux tubaire est plus fréquemment observé chez les individus qui présentent une endométriose et qu'il est possible de créer des endométries expérimentales en effectuant des occlusions du col utérins. ²⁶

Toutefois, si la migration de cellules de l'endomètre au niveau de la cavité péritonéale est probablement un prérequis au développement des lésions d'endométriose, cette théorie

n'explique pas pourquoi seule une faible proportion des patientes qui présentent un reflux tubaire vont développer une endométriose au cours de leur vie.

Théorie de la métaplasie cœlomique

A la théorie de Sampson, s'oppose celle plus ancienne proposée par Meyer en 1919 en faveur d'une métaplasie cœlomique. Dans cette théorie, les cellules péritonéales, qui proviennent comme les cellules endométriales d'une origine embryonnaire cœlomique, seraient capables de se différencier en cellules endométriales sous l'influence de certains stimuli.²⁷

Là encore, cette théorie est intéressante, notamment parce qu'elle pointe du doigt le rôle probable de facteurs hormonaux et immunitaires dans la physiopathologie de l'endométriose, mais elle n'explique pas la localisation majoritairement pelvienne de l'endométriose ni la diffusion des lésions dans le péritoine suivant le flux du liquide péritonéal.

Saignements néonataux et Rôle de la sensibilité à la progestérone.

Nous avons vu plus haut qu'il existait un phénomène de saignement génital néonatal (SGN) qui pouvait être observé chez un certain nombre de nouveau-nés de sexe féminin. Certains auteurs ont montré qu'il existait probablement une association entre la présence d'un SGN et le développement d'une endométriose après la puberté.²⁸ Certaines observations font état de véritables endométrioses néonatales et pré-pubertaires, en particulier chez les enfants présentant une pathologie affectant la perméabilité cervico-vaginale, reliant l'association entre SGN et endométriose à la théorie du reflux tubaire de Sampson.²⁸ A l'inverse, les nouveau-nés prématurés, dont on a vu plus haut qu'ils étaient moins exposés à ce phénomène de SGN, semblent également moins à risque de développer une endométriose à l'âge adulte ce qui soutient aussi cette hypothèse d'un lien entre SGN et endométriose.²⁹

La faible fréquence des SGN chez les enfants prématurés et certains travaux sur des cadavres de fœtus en fin de grossesse ont montré une corrélation entre la sensibilité de l'endomètre à la progestérone et ce phénomène de SGN.³⁰ Ainsi, l'existence d'une sensibilité de l'endomètre à la progestérone en période néonatale, qui se réactiverait à la puberté, pourrait être impliquée dans la physiopathologie de l'endométriose et en particulier de certaines formes très précoces et superficielles.³¹

Selon Gordts *et al*, une partie des cellules issues de ces ménarches néonatales pourraient venir infiltrer le péritoine et subsister sous une forme quiescente jusqu'à la puberté.³² Lors de la mise en place du cycle génital, ces cellules vont alors se réactiver et donner lieu à des lésions d'endométriose. Dans la même revue, ils proposent également l'hypothèse d'une transformation des cellules endométriales dans la cavité abdominale sous l'influence de facteurs génétiques ou épigénétiques leur donnant une capacité de survie à l'extérieur de la cavité utérine à l'image des propriétés des tumeurs malignes.^{33, 34}

Synthèse :

L'endométriose peut être donc probablement être considérée comme une pathologie multifactorielle impliquant l'implantation et/ou la différenciation de cellules endométriales ectopiques au sein de la cavité péritonéale sous l'influence de facteurs inflammatoires et de facteurs hormonaux dépendants des fluctuations cycliques. Le développement de cette pathologie est probablement fortement lié à certain facteurs environnementaux et génétiques encore mal connus à ce jour.^{33, 35}

1.1.1.5. Diagnostic de l'endométriose

L'endométriose est la source de symptômes douloureux et d'une hypofertilité responsables d'une diminution de la qualité de vie des patientes³⁶. Ces symptômes, bien qu'ils soient significativement associés à l'endométriose, ne sont pas spécifiques ni de la localisation ni de la sévérité des lésions^{14, 37}. L'examen clinique est donc très souvent pris en défaut dans l'endométriose et notamment dans l'endométriose digestive, dont il ne peut que suggérer l'existence.³⁸

L'examen de référence pour le diagnostic de l'endométriose est, de par sa définition histologique, l'association d'une chirurgie exploratrice et d'un examen anatomo-pathologique.¹² C'est l'examen qui a la meilleure spécificité du fait de la certitude diagnostique qu'il apporte lorsqu'une lésion est visualisée. Cependant sa sensibilité est imparfaite pour certaines localisations profondes.³⁹ Le développement constant des performances des techniques d'imagerie ainsi que l'amélioration de la compréhension de la maladie remettent de plus en plus en question l'utilisation de la coelioscopie exploratrice en tant que gold standard dans le diagnostic positif des lésions.⁴⁰

L'examen clinique :

L'endométriose a une expression clinique variable. Elle est pourrait être totalement asymptomatique dans 2 à 50% des cas selon les séries, mettant en cause son caractère forcément pathologique.^{41, 42} Il n'existe pas vraiment de symptôme pathognomonique de la maladie. À l'inverse, l'endométriose partage des symptômes avec de nombreuses pathologies pelviennes. Toutefois, les douleurs pelviennes sont le symptôme cardinal de l'endométriose, en particulier lorsqu'elles sont liées au cycle hormonal. Les formes extra-pelviennes sont plus rares mais souvent trompeuses.

L'interrogatoire de la patiente est l'élément essentiel de l'examen clinique. C'est lui qui doit faire évoquer le diagnostic devant la présence d'un ou plusieurs symptômes douloureux, en particulier s'ils sont rythmés par le cycle. On évoquera en particulier le diagnostic devant des dysménorrhées intenses, résistantes aux traitements antalgiques habituels, typiquement secondaires (c'est-à-dire n'apparaissant pas forcément dès les premières règles) et progressives dans le temps.^{12, 43} Les autres symptômes particulièrement associés à l'endométriose sont les dyspareunies, les troubles digestifs avec en particuliers les douleurs à la défécation lors des menstruations et les troubles urinaires cycliques.⁴¹ Une infertilité est également 8,2 fois plus fréquente chez les patientes porteuses d'une endométriose symptomatique que dans la population générale.⁴⁴ Ces symptômes, bien qu'ils soient significativement associés à l'endométriose, ne sont pas spécifiques ni de la localisation ni de la sévérité des lésions.^{14, 37}

Une fois le diagnostic évoqué sur la base de l'interrogatoire, un examen physique doit être conduit comportant au minimum un examen gynécologique spécialisé. L'examen au speculum recherchera principalement d'éventuels nodules d'endométriose d'aspect bleuté parfois visibles au niveau des culs de sac vaginaux en cas d'atteinte du vagin. Le toucher vaginal recherchera une douleur provoquée au niveau du cul de sac vaginal postérieur ou antérieur. Ce dernier pourra mettre en évidence un nodule d'endométriose profonde postérieure ou antérieure et apprécier l'éventuelle atteinte du vagin.⁴³ Cependant, l'examen physique est assez pauvre dans l'endométriose, justifiant le recours systématique à l'imagerie pour confirmer le diagnostic et préciser son extension.

Place de l'échographie pelvienne dans le diagnostic de l'endométriose

L'échographie pelvienne par voie vaginale est en France l'examen recommandé en première intention dans le bilan diagnostique d'une suspicion d'endométriose, en complément de l'examen clinique.⁴⁵ Lorsque l'examen est réalisé par un échographiste non expert, il permet dans un premier temps d'éliminer les diagnostics différentiels, mais il est aussi très performant pour le diagnostic des endométriomes ovariens d'aspects typiques avec une sensibilité et une spécificité de 88 et 95%.⁴⁶ A l'inverse, la normalité de l'examen de première intention ne permet pas d'éliminer le diagnostic d'endométriose et doit faire discuter le recours à une méthode de 2^e intention que sont l'IRM pelvienne ou l'échographie pelvienne réalisées par un expert.^{45, 47}

Plusieurs études ont comparé la valeur diagnostique de l'échographie à celle de l'examen clinique.^{38, 48, 49} Hudelist *et al* ont montré que la sensibilité de l'examen clinique pour le diagnostic des atteintes ovariennes ou vésicales était mauvaise (41% et 25% respectivement), tandis que l'échographie était plus performante avec des sensibilités respectives de 96% et 50%.⁴⁹ De la même façon, l'échographie est supérieure à l'examen clinique pour le diagnostic des lésions d'endométriose profonde postérieure avec des précisions diagnostiques (*accuracies*) de 84% pour l'échographie contre 54,4% pour l'examen clinique pour les atteintes recto-sigmoïdiennes et de 73,9% et 54, 8% respectivement pour les atteintes retro-cervicales et des ligaments utérosacrés.⁴⁹

L'échographie pelvienne montre donc d'excellentes performances dans le diagnostic des atteintes ovariennes et de très bonne performance dans les atteintes antérieures et postérieures qui varient selon les localisations. Toutefois, malgré quelques publications montrant des signes indirects intéressants tel que des adhérences ou des foyers hyperéchogène, ainsi que des localisations plus souvent associées à leur présence, il reste extrêmement difficile de mettre en évidence les lésions d'endométriose superficielle à l'échographie.⁵⁰

Place de l'IRM pelvienne

Tout comme l'échographie réalisée par un expert, la plupart des sociétés savantes proposent l'IRM pelvienne comme l'examen de premier recours lorsque l'examen clinique et/ou

l'échographie pelvienne classique font suspecter le diagnostic d'endométriose.^{47, 51} Toutefois, comme pour l'échographie, les recommandations françaises HAS/CNGOF de 2017 insistent sur l'importance de l'expertise en endométriose du radiologue qui interprète l'IRM pelvienne.⁵¹

Les performances de l'IRM pelvienne pour le diagnostic positif de l'endométriose pelvienne avec une sensibilité de 83 à 90% et une spécificité de 90 à 91% rejoignent celles de la chirurgie.^{52, 53} Sa sensibilité localisation par localisation est souvent meilleure que celle de l'échographie en particulier pour les atteintes antérieures.⁵⁴ Ainsi, une IRM pelvienne négative permet donc d'exclure le diagnostic d'endométriose avec une efficacité similaire à celle de la chirurgie, avec là encore des difficultés pour éliminer avec une bonne efficacité les endométrioses superficielles isolées.^{51, 54}

A l'inverse, il est important de noter que du fait d'un taux de faux positif dans certaines localisations, pouvant atteindre 23% dans le cas des atteintes digestives, la spécificité de l'IRM pelvienne est imparfaite.⁵³ Elle semble moins bonne que celle de l'échographie pelvienne, qui peut donc trouver sa place dans cette indication tout comme l'échographie endorectale.⁴⁵

1.1.1.6. Principes généraux de prise en charge de l'endométriose

Du fait d'un diagnostic rendu difficile par le caractère aspécifique de son tableau clinique, les patientes souffrants d'une endométriose sont souvent victimes d'une longue errance diagnostique avant le début d'une prise en charge adaptée. Ainsi Hudelist *et al* ont montré sur une série autrichienne qu'aujourd'hui encore le délai moyen entre les premiers symptômes et le diagnostic de la maladie est de 10,4ans.⁵⁵ Cette errance est le fruit d'une mauvaise connaissance de la maladie par les praticiens de premiers recours qui ne recherchent pas systématiquement les principaux symptômes évocateurs et ne connaissent que très peu les principes de prise en charge de la pathologie.

Cette prise en charge de l'endométriose est complexe car elle dépend beaucoup des symptômes de la patiente et de leurs retentissements sur la qualité de vie de celle-ci, mais également de l'existence d'un projet obstétrical actuel ou futur qui peut être associé ou non à un contexte d'infertilité.

Schématiquement, il est habituel de recommander en première intention l'utilisation d'un traitement médical.⁵⁶ En cas de désir de grossesse il sera habituellement limité à l'utilisation d'antalgique classique plus ou moins complétée par l'ajout d'anti-inflammatoires non stéroïdiens en période menstruelle. En l'absence de projet obstétrical, il est recommandé d'introduire une hormonothérapie dont l'objectif sera si possible la suppression des menstruations, ou au minimum la diminution de leur fréquence et/ou de leur abondance. Cette hormonothérapie fait appel en premier lieu à des traitements combinant œstrogènes et progestatifs, ou des traitements constitués uniquement de progestatifs qui sont principalement dérivés des contraceptions hormonales ou des hormonothérapies péri-ménopausiques.⁵⁶ Au mieux le traitement sera utilisé en continu pour supprimer les règles afin d'agir au mieux sur les dysménorrhées et les symptômes cycliques. Ces traitements peuvent se présenter sous la forme de comprimés, mais également sous la forme de dispositifs intra-utérins, d'implants sous-cutanés, de patchs ou d'anneaux intravaginaux.

En cas d'échec du traitement médical, c'est-à-dire en cas de persistance de symptômes douloureux malgré une ou plusieurs hormonothérapies, ou en cas de mauvaise tolérance de plusieurs formes différentes ou de contre-indications au traitement, le traitement chirurgical est généralement évoqué. Si une grossesse est envisagée, en particulier en cas d'infertilité associée, la prise en charge chirurgicale devra être mise en balance avec la possibilité d'une prise en charge en aide médicale à la procréation si elle est possible, afin de maximiser les chances de grossesse et d'éventuellement rendre à nouveau possible la mise en place d'une hormonothérapie au décours.⁵⁷ Le type de traitement chirurgical est très différent selon la forme clinique de l'endométriose, le nombre et la localisation des lésions. La voie coelioscopique est aujourd'hui à privilégier sur la chirurgie ouverte en raison d'un taux de complications inférieures et d'un meilleur pronostic sur la fertilité.⁵⁸

1.1.2. Endométriose profonde digestive

1.1.2.1. Définition de l'endométriose digestive

L'endométriose digestive est l'atteinte extra génitale la plus fréquente de la maladie.⁵⁹ Elle est définie par l'atteinte extrinsèque de la paroi digestive par une lésion d'endométriose associant de façon variable des glandes, du stroma endométrial et de la fibrose. Les atteintes digestives peuvent être superficielles, en cas de lésion limitées à la séreuse, ou être profondes

lorsqu'elles atteignent au minimum la musculature de l'intestin. Les lésions profondes peuvent également être trans pariétales et atteindre la muqueuse en profondeur. Une atteinte digestive serait présente chez 3,8 à 37 % des patientes atteintes d'endométriose profonde.⁶⁰ Les localisations digestives les plus fréquentes sont le rectosigmoïde (80%), le reste du colon (9%), l'iléon et le cæcum (6%) et enfin l'appendice (3%).^{61, 62} On décrit également des atteintes extra-digestives plus rares telles que l'estomac ou le colon transverse.^{63, 64}

1.1.2.2. Aspects cliniques de l'endométriose digestive

Le diagnostic clinique des endométrioses digestive est très difficile et peu performant avec une sensibilité comprise entre 46 et 72% et une spécificité autour de 54%.^{38, 48} En effet, Ek *et al*, sur une série cas-témoins de 330 patientes, ont montré que les patientes porteuses d'une endométriose (indépendamment de la localisation) présentaient significativement plus de douleurs abdominales, de constipation, de ballonnements, de météorisme ou flatulences, d'urgences défécatoires et de sensation d'évacuation incomplète que la population générale. Il n'était pas retrouvé de symptôme significativement associé à une localisation dans cette étude.

A l'inverse, dans une série de 2002, Fauconnier *et al* ont montré que les diarrhées, la constipation, les douleurs rectales et l'existence de douleurs pelviennes chroniques non liées au cycle étaient plus fréquentes chez les patientes présentant une endométriose recto-sigmoïdienne.⁶⁵ Dans une revue systématique de 2005, il rapporte également que l'existence de douleurs à l'exonération (qu'il nomme dyschésies) avec recrudescence per-menstruelle est le signe digestif le plus évocateur d'une endométriose profonde postérieure et que ce symptôme est en particulier associé à la présence d'une lésion de la cloison recto-vaginale.⁴¹ En 2008, Seracchioli *et al* ont confirmé ces données en montrant sur une série de 360 patientes que les douleurs à l'exonération étaient significativement associées à l'endométriose profonde postérieure du cul de sac vaginal postérieur, de la cloison recto-vaginale et de la paroi antérieure du rectum.⁶⁶ La taille des lésions était également corrélée à l'EVA pour les dyschésies.⁶⁶ Dans un contexte d'endométriose connue, l'existence de rectorragies cataméniales est également fortement associée à une atteinte rectale ou sigmoïdienne (OR 5.2 p= 0.025).⁶⁷

L'examen physique dans cette localisation est limité au toucher vaginal et au toucher rectal, qui ne permettent que très difficilement d'atteindre les lésions situées au-dessus de 8 à 10cm de la marge anale (qui sont les plus fréquentes). Ainsi, le rôle des examens paracliniques est particulièrement primordial dans cette localisation.

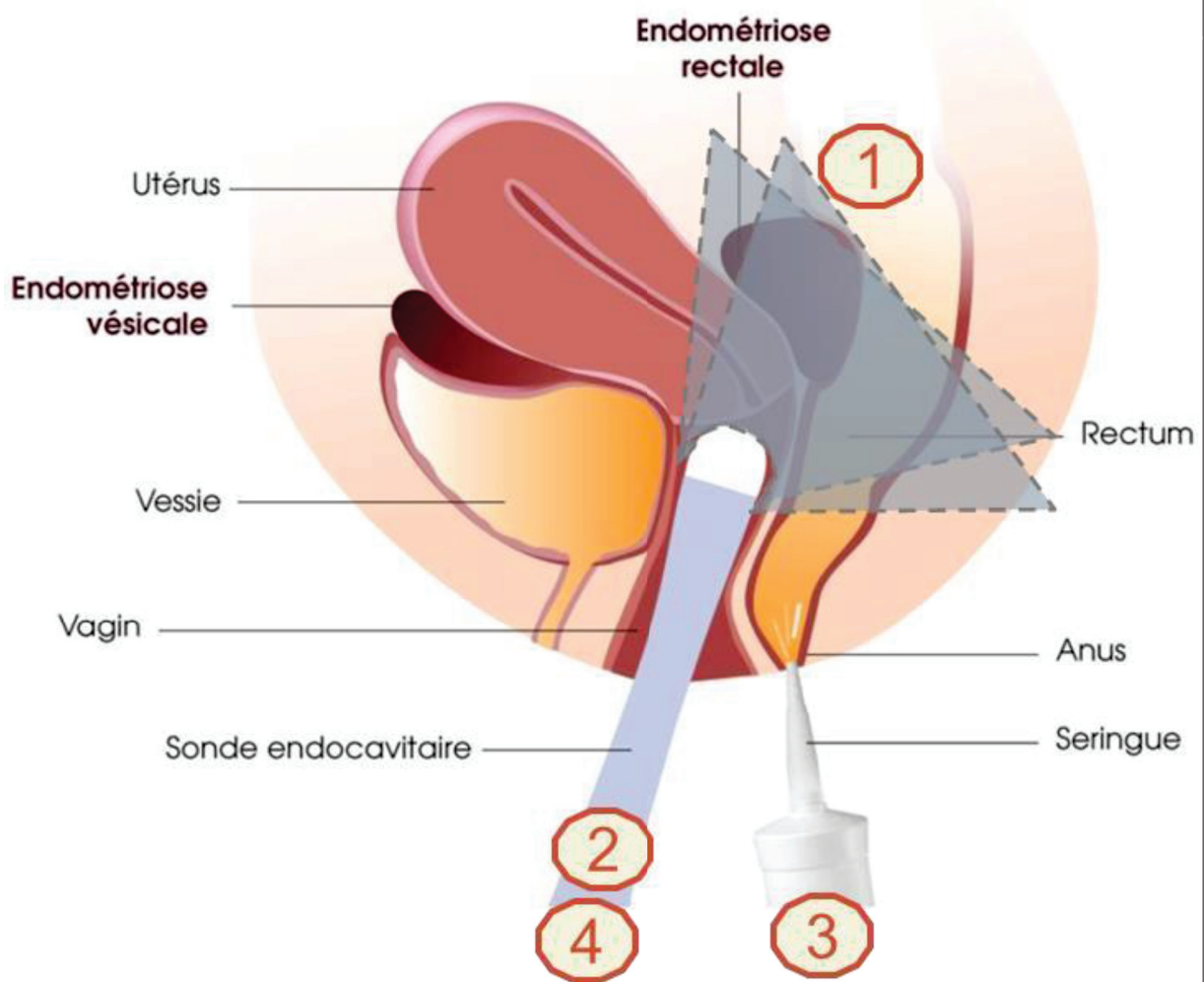
1.1.2.3. Examens paracliniques et endométriase recto-sigmoïdienne.

Dans cette thèse, et en accord avec les recommandations décrites plus haut, nous utiliserons selon les cas 3 examens paracliniques pour le diagnostic, la description et le suivi des atteintes recto-sigmoïdiennes : l'échographie endovaginale (et en particulier la rectosonographie en 3D), l'IRM pelvienne et l'échographie endorectale. Nous allons revoir ensemble leur place et leurs performances relatives dans l'endométriase digestive, ainsi que les principaux critères que nous utilisons habituellement pour retenir le diagnostic d'atteinte recto-sigmoïdienne.

Rectosonographie en 3D et endométriase recto-sigmoïdienne

La rectosonographie en trois dimension (3D-RSG) est une technique dérivée de l'échographie pelvienne que nous avons développée dans le service de gynécologie de l'hôpital de la Croix-Rousse (Lyon) depuis 2012 et que nous avons rapportée pour la première fois en 2015.⁶⁸ Il s'agit d'une procédure combinant une échographie endovaginale standard en 2D, après une préparation digestive par lavement et l'injection de 120 à 180 mL d'eau en intra-rectal pour servir de contraste, suivies de l'acquisition de volumes tridimensionnels centrés sur les éventuelles lésions. Le protocole de la procédure de 3D-RSG est représenté sur la Figure 3.

Figure 3 : Schéma représentant le protocole de réalisation de la 3D-RSG



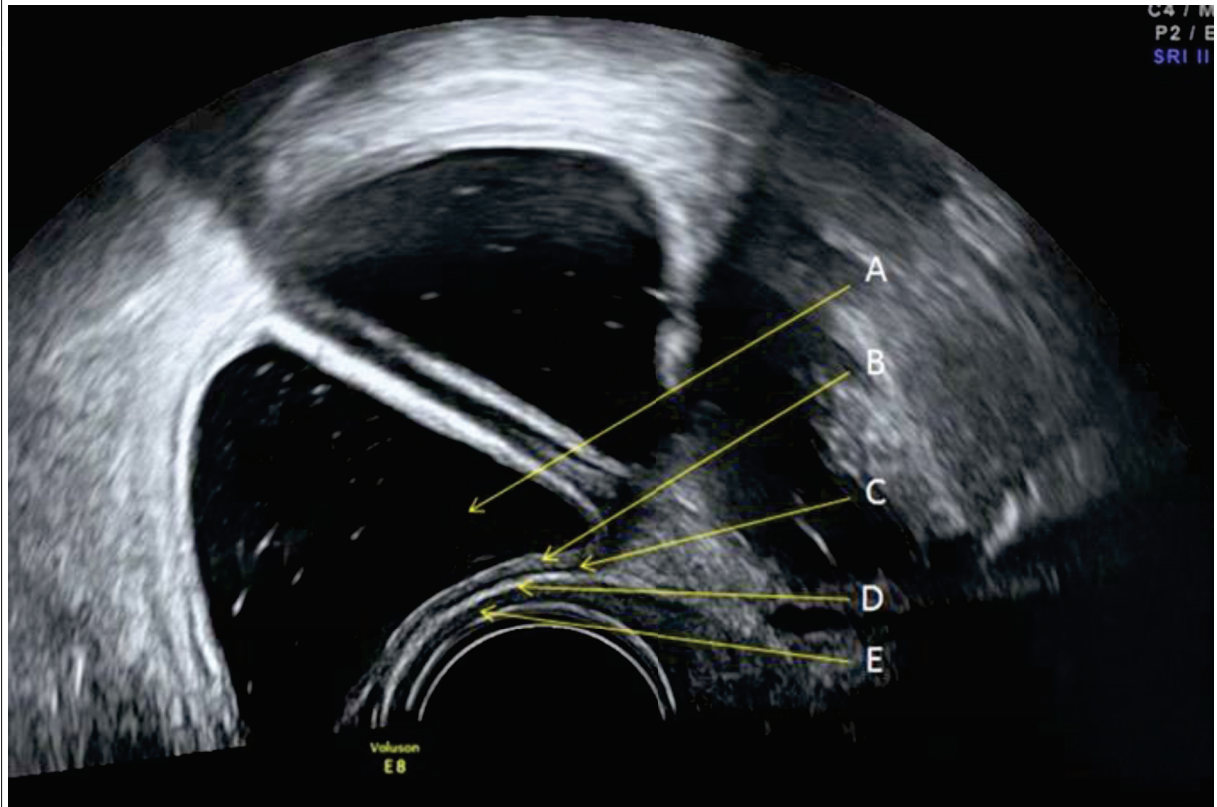
Etapes :

- 1 : la patiente réalise une préparation digestive par lavement (NORMACOL® 2 à 4h avant la procédure)
- 2 : une échographie pelvienne par voie endovaginale standard est réalisée à la recherche de lésion extra-digestive
- 3 : 120 à 180 mL d'eau sont injectées en intra-rectal à l'aide d'une seringue à bout conique pour servir de contraste
- 4 : on renouvelle l'échographie par voie vaginale en utilisant le contraste pour souligner la paroi rectale et faciliter la localisation des lésions recto-sigmoïdiennes. Des clichés 3D sont réalisés sur les éventuelles lésions

La rectosonographie permet de visualiser l'ensemble des couches de la paroi colique (Figure 4). Au plus près de la sonde est visible la paroi vaginale (hypoéchogène), suivi d'une couche hyperéchogène de taille variable qui représente soit la graisse péri-rectale sous le cul de sac de Douglas, soit la séreuse recto-sigmoïdienne dans sa portion sus-douglassienne. On trouve ensuite la musculature hypoéchogène, dont on distingue parfois la couche externe et la couche

interne lorsqu'elle est séparée par un fin liseré échogène. Sous la musculuse, on retrouve la sous-muqueuse hyperéchogène recouverte par la muqueuse qui forme une fine couche hypoéchogène et qui peut elle-même être surlignée par un écho à l'interface muqueuse/lumière intestinale.

Figure 4 : Rectosonographie (2D) normale

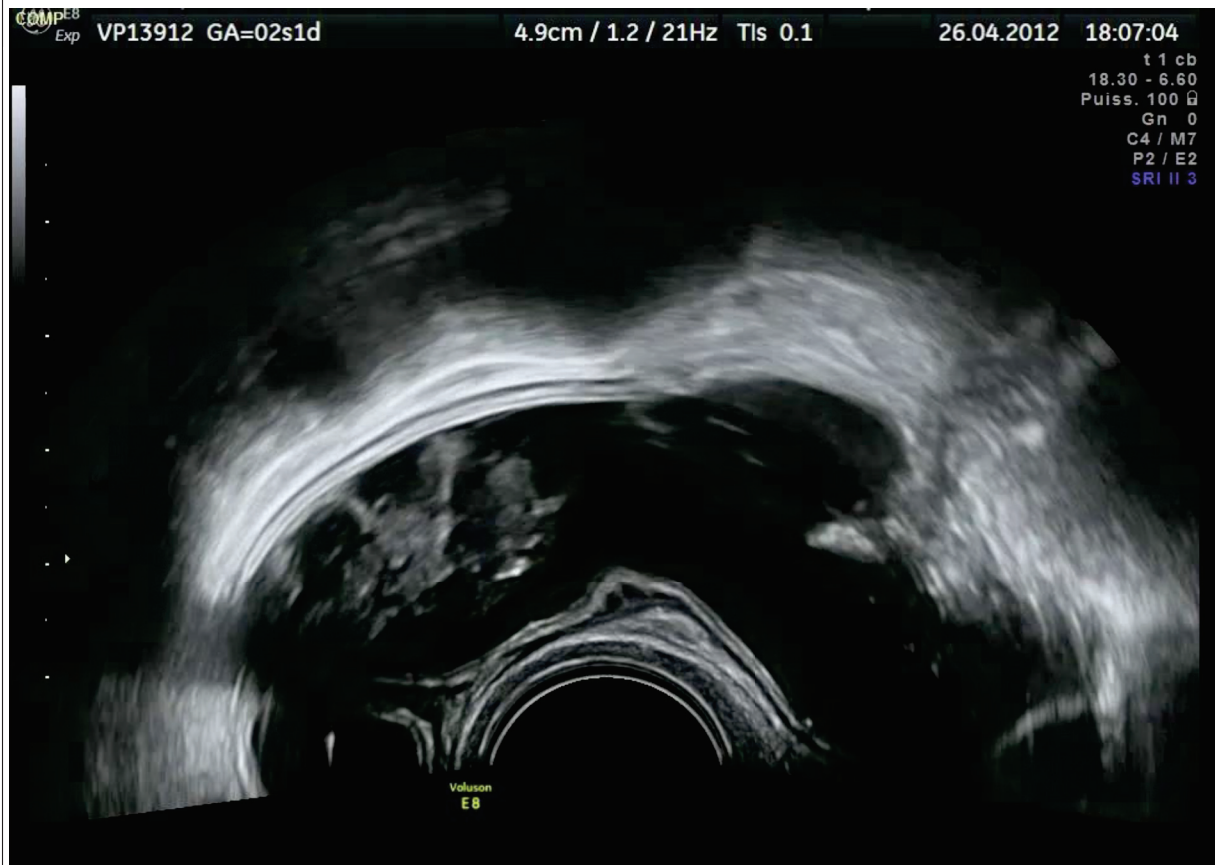


Légende :

A : lumière digestive (contraste intra-rectal hypoéchogène) / B : Muqueuse (fine, hypoéchogène) et sous-muqueuse (hyperéchogène) / C : Musculuse normale (fine et hypoéchogène / D : cloison recto-vaginale (graisseuse, hyperéchogène) / E : Paroi vaginale (hypoéchogène, au contact du ballonnet)

L'invasion du tube digestif était affirmée lorsqu'une lésion nodulaire hypoéchogène infiltrait la musculuse du rectum ou du sigmoïde, entraînant l'épaississement et la déformation de la musculuse par rapport à la musculuse normale (Figure 5). Le rectum était examiné à partir du canal anal jusqu'au sigmoïde, qui était suivi aussi loin que possible.

Figure 5 : Exemple de lésion sigmoïdienne en rectosonographie (2D)



Légende :

La lésion (au centre contre la sonde) apparaît comme un nodule hypoéchogène irrégulier déformant et épaississant la musculature sigmoïdienne et soufflant la muqueuse et la sous-muqueuse dans la lumière digestive. De part et d'autre de la lésion on observe une paroi intestinale normale.

IRM pelvienne et endométriose recto-sigmoïdienne

Le protocole d'IRM pelvienne et les différentes séquences à utiliser dans le cadre du bilan diagnostique et du bilan d'extension de l'endométriose comportent un certain nombre d'éléments validés et recommandés, tandis qu'un certain nombre d'entre eux ont des intérêts plus discutables dans la littérature. Les experts semblent s'accorder sur les points suivants :

- Le protocole doit associer des séquences en pondération T2 et en pondération T1. Les séquences T1 doivent être réalisées avec et sans avec saturation du signal de la graisse
- Il est recommandé de réaliser des plans de coupes multiples, en particulier en T2. Celle-ci peuvent être acquises en 2D ou reconstruites en 3D, mais la 2D reste la technique de référence car plus reproductible ⁷⁰

- Le protocole doit comprendre des coupes rénales afin de rechercher une éventuelle dilatation des cavités pyélocalicielles. La vessie doit être semi-remplie au moment de l'examen.⁵¹

En revanche, les données de la littérature ne permettent pas aujourd'hui d'affirmer la supériorité des machines 3 Tesla sur celle des générations 1,5 Tesla.⁶⁹ L'intérêt d'utiliser du gel comme contraste intravaginal reste débattue, bien qu'une étude prospective sur 63 patientes semble montrer un bénéfice pour le diagnostic des atteintes de la cloison recto-vaginale, du cul-de-sac vaginal postérieur et des ligaments sacrés.⁷¹ De même, l'utilisation de gel ou d'eau en intra-rectal reste débattue malgré plusieurs études positives sur les atteintes digestives et du cul de sac de Douglas.^{72, 73} En effet, Uyttenhove *et al*, dans une étude récente ayant inclus 67 patientes, ne semblent pas retrouver de différence significative entre les performances diagnostiques des IRM sans et avec contraste intra-rectal et intravaginal.⁷⁴ Ainsi, l'utilisation de contraste intravaginal et/ou intra-rectal reste une option dans cette indication.⁵¹ Le rôle de l'injection de gadolinium n'a pas non plus montré un bénéfice dans le diagnostic d'endométriose recto-sigmoïdienne.⁶⁹

En général, l'atteinte du rectum ou du sigmoïde est suspectée lorsqu'il existe une masse développée au dépend de la paroi antérieure et/ou une disparition de l'hyposignal de la paroi antérieure du rectosigmoïde en T2. La disparition du liseré graisseux situé entre le vagin ou l'utérus et le rectum est également évocatrice.⁶⁹ Les lésions du rectum sont en général visibles en hyposignal T2, bien qu'il puisse exister des zones kystiques en hypersignal T2 au sein de certains nodules. En cas de lésions actives et hémorragiques, des signaux hyper-T1 peuvent également être observés.⁵¹ En appliquant les critères ci-dessus, la sensibilité et la spécificité de l'IRM pelvienne pour le diagnostic de l'endométriose recto-sigmoïdienne selon Medeiros *et al* sont de 84% et 97% respectivement.⁵³

Dans notre centre, les IRM pelviennes pour bilan d'endométriose sont réalisées sur un appareil de 1,5-T avec un protocole incluant des séquences T2, des séquences T1 sans et avec suppression du signal de graisse. L'injection de gadolinium n'est habituellement pas réalisée en pratique courante. L'utilisation de contraste intravaginal par gel d'échographie est systématique en dehors d'une contre-indication ou d'un refus de la patiente. Lorsqu'une infiltration intestinale est suspectée cliniquement, un contraste intra-rectal avec du gel

d'échographie et/ou de l'eau est utilisé. Un exemple d'IRM pelvienne réalisée dans notre service de radiologie de l'Hôpital de la Croix-Rousse est présenté sur la Figure 6.

Figure 6 : IRM pelvienne avec contraste intravaginal et intra-rectal (pondération T2)



Légende :

Cliché d'IRM pelvienne 1,5T en pondération T2, en coupe sagittale médiane. Utilisation de gel d'échographie en intravaginal (hyper-intense) et d'un mélange de gel et d'eau en intra-rectal (hyper-intense). La vessie est semi-remplie (hyper-intense). On observe un nodule du haut rectum, hypo-intense en T2, avec quelques plage légèrement iso-intense évoquant une portion kystique. Il existe également une perte du liseré graisseux entre le nodule et le *torus uterinum* qui est également le siège d'une lésion d'endométriose kystique (hypo-intense T2, avec une plage hyper-intense au centre). Le cul de sac vaginal postérieur semble également envahit.

1.1.2.4. Recommandations françaises sur la prise en charge de l'endométriose rectale et sigmoïdienne

Les recommandations CNGOF/HAS 2017 discutent de façon spécifique la place de la chirurgie colorectale dans la prise en charge de l'endométriose, tout en l'intégrant également plus largement dans la prise en charge globale de la patiente et en particulier en l'adaptant à son projet obstétrical.

Comme nous l'avons vu plus haut, lorsqu'une patiente présente une lésion rectale et/ou sigmoïdienne, il est recommandé de lui proposer en premier lieu un traitement médical avec, en l'absence de désir de grossesse immédiat, une hormonothérapie en continue visant à

supprimer les règles. En cas de persistance de symptômes malgré l'instauration d'un traitement efficace sur quelques mois, ou en cas de désir de grossesse contre-indiquant l'utilisation d'un traitement contraceptif, un traitement chirurgical peut être envisagé.⁵⁸

Lorsqu'un traitement chirurgical est envisagé, il est démontré que la coelioscopie est aussi efficace que la laparotomie pour l'amélioration des dyschésies et de la qualité de vie postopératoires.⁷⁵ Cependant, la coelioscopie doit être privilégiée car elle permet une réduction de la consommation de morphiniques, des pertes sanguines, des complications postopératoires graves ainsi qu'une amélioration des résultats en termes de fertilité postopératoire.⁷⁶

Dans le cadre de la prise en charge chirurgicale des lésions rectales ou sigmoïdiennes, il existe 2 principaux types de traitements : les traitements « radicaux » et les traitements dit « conservateurs ». Les traitements radicaux sont surtout représentés par les résections segmentaires, qui sont généralement assez limitées, mais peuvent parfois être plus étendues en cas de lésions volumineuses ou multiples. Les traitements conservateurs associent quant à eux les résections discoïdes d'une part (avec exérèse d'un « patch » de paroi autour de la lésion) et les « *shavings* » d'autre part (c'est-à-dire la résection totale ou partielle d'une lésion d'endométriose rectale sans ouverture de la muqueuse).⁷⁷

Il existe un certain nombre de publications rétrospectives et non comparées rapportant un bénéfice du traitement chirurgical de l'endométriose colorectale. Dans l'étude citée plus haut comparant la laparotomie à la coelioscopie, Darai *et al* ont rapporté une amélioration des symptômes digestifs et de la qualité de vie jusqu'à 4 ans après traitement chirurgical, qui était également associée à une amélioration des symptômes gynécologiques tels que les dysménorrhées et la dyspareunie.⁷⁵ Dans une étude de 2014, Meuleman *et al* rapportent également une amélioration des symptômes et de la qualité de vie des patientes à 1an et à 2 ans après la chirurgie, tout en notant une diminution de l'efficacité à 2ans.⁷⁸

En ce qui concerne le choix d'une technique chirurgicale, il n'existe pas d'argument de haut niveau de preuve pour recommander l'utilisation d'une technique plutôt qu'une autre. Il semble cependant que les techniques avec suture digestive (résection segmentaire et discoïde) exposent à plus de complications de type abcès pelviens ou fistules recto-vaginales que les *shavings*, tandis que ces derniers seraient plus pourvoyeurs de sténoses ou de

récidives, notamment dans le cas des lésions volumineuses.⁷⁷ Il semble également que les scores de constipation et la qualité de vie à long terme après traitement conservateur soient meilleurs après un traitement conservateur qu'après un traitement radical.⁷⁹

En conclusion, il existe une littérature très riche sur le traitement chirurgical des patientes présentant une atteinte rectale ou sigmoïdienne, mais il n'y a que peu d'études de niveau de preuve élevé. Cette absence de preuve scientifique explique la grande hétérogénéité des modalités de prise en charge que l'on observe chez ces patientes. Aujourd'hui, la chirurgie reste un traitement intéressant pour les patientes en échec de traitement médical ou en infertilité en particulier après échec de technique d'aide médicale à la procréation. Toutefois cette absence d'évidences scientifiques comparant notamment la chirurgie à l'AMP ou la chirurgie au traitement médical, ainsi que les différentes techniques chirurgicales entre elles, font de la chirurgie d'avantage une option thérapeutique qu'une véritable recommandation dans cette indication.⁸⁰ Une étude française (essai ENDORE) est actuellement en cours pour comparer, en termes d'efficacité et d'effets secondaire à long terme, la résection discoïde à la résection segmentaire pour les lésions rectales estimées à plus de 2 cm: ces résultats sont attendus sous peu.

1.1.2.5. Principales limites de la prise en charge chirurgicale de l'endométriose recto-sigmoïdienne

Comme nous l'avons vu plus haut les lésions rectales et sigmoïdiennes entraînent chez les patientes des symptômes douloureux qui altèrent significativement leur qualité de vie. En raison d'une réponse souvent imparfaite de ces lésions au traitement médical, et/ou du fait d'un désir de grossesse contre-indiquant les hormonothérapies contraceptives, un certain nombre de patientes vont se tourner vers les chirurgiens pour tenter de soulager leurs symptômes et améliorer si possible leur fertilité.

L'une des premières limites du recours à la chirurgie colorectale est le caractère discutable de l'amélioration de la fertilité obtenue suite à une chirurgie colorectale pour endométriose. En effet, s'il est reconnu que toute chirurgie abdominale peut être pourvoyeuse d'adhérence post-opératoire favorisant l'infertilité, il est très discuté de savoir si la chirurgie colorectale améliore la fertilité dans le cadre d'une prise en charge en aide médicale à la procréation et en particulier par fécondation in vitro.

Les études comparant les chances de grossesse après FIV, selon qu'elle est ou non précédée d'une chirurgie, sont contradictoires et ne permettent pas, à ce jour, de conclure sur l'intérêt de la prise en charge chirurgicale des lésions profondes avant AMP. En effet, il existe plusieurs études publiées avec des arguments en faveur du traitement chirurgical pour améliorer la fertilité,⁸¹⁻⁸³ tandis que d'autres séries ne montrent pas d'amélioration des chances de grossesse après une chirurgie colorectale.⁸⁴⁻⁸⁶ Il existe peut-être certains arguments en faveur d'une amélioration de la fertilité spontanée au décours d'une telle chirurgie, qui découlent principalement de la comparaison des taux de grossesses rapportés par plusieurs études différentes et donc de population assez différentes. Sur ces hypothèses, la chirurgie est plus souvent indiquée chez les patientes ayant un pronostic de réussite de la FIV assez sombre, notamment en raison d'une mauvaise réserve ovarienne. En revanche, l'organisation d'une telle chirurgie, la rééducation post-opératoire et parfois la nécessité d'une seconde intervention pour remise en continuité digestive peut parfois nécessiter jusqu'à 6 mois avant la mise en route d'une grossesse. Hors l'âge est l'un des principaux critères significativement associés à la fertilité et en particulier à l'efficacité de l'aide médicale à la procréation.⁸⁶ Ainsi, une technique peu invasive serait utile à 2 niveaux car elle permettrait de limiter le risque d'adhérence post-opératoire et limiterait le retard à la mise en route d'une grossesse spontanée ou par FIV.

Le second problème qui limite beaucoup le recours à la chirurgie colorectale est bien sûr le risque d'effets secondaires à la fois à court et à long terme. En dehors des risques habituels inhérent à toute chirurgie abdominale, les chirurgies colorectales de l'endométriose exposent particulièrement à des risques spécifiques que sont les abcès pelviens, les lâchages de suture digestive et les fistules recto-vaginales. Selon les publications, il est rapporté un taux d'abcès pelvien de 0,8 à 3,4% ; un taux de perforation secondaire ou de lâchage de suture de 0,8 à 1,7% et un taux de fistule recto-vaginale de 1,3% (pour les shavings) à 3,9% (pour les résections digestives).^{77, 87} Pour prévenir ces fistules ou les traiter, ces interventions justifient d'un certain nombre d'iléostomie transitoire qui retarderont d'autant un éventuel projet de grossesse. Le recours à l'iléostomie est très variable selon les équipes mais concernerait environ 20% de l'ensemble des patientes toutes techniques confondues.⁷⁷ A ces complications post-opératoires, s'ajoutent également des troubles de la fonction vésicale par traumatisme des plexus nerveux de la vessie chez 8 à 30 % des patientes, tandis que 9,5% des patientes

seraient toujours symptomatique plus de 30 jours après l'intervention. ^{77, 88} De même, ces chirurgies peuvent entraîner des troubles des fonctions anorectales avec des constipations terminales par dénervation et/ou des poly-exonération par syndrome du rectum court. Selon différentes études, la constipation post-opératoire chronique pourrait concerner entre 10 et 75% des patientes opérées d'une lésion d'endométriose rectale. ^{79, 87}

Ainsi, que ce soit du fait d'un risque de complication grave et/ou prolongé, ou que ce soit pour les problématiques de fertilité qu'elle entraîne ou qu'elle ne résout pas, la chirurgie colorectale dans l'endométriose n'est pas une solution idéale pour les patientes et reste aujourd'hui la technique de référence dans cette indication surtout parce qu'il n'existe pas d'autre alternative à celle-ci. Ainsi, une technique moins invasive, efficace sur les symptômes, avec un risque limité de complication à court et à long terme et ne retardant pas le projet obstétrical serait la bienvenue dans cette indication, et ce en particulier pour les patientes présentant les lésions rectales les plus basses situées qui sont le plus exposées aux complications.

C'est donc ce constat qui nous a amené à considérer l'utilisation des ultrasons focalisés de haute intensité comme une alternative intéressante à la chirurgie dans cette indication, et c'est tout l'objet de cette thèse que de tenter de convaincre le lecteur que cette idée justifie l'intérêt que nous lui avons porté.

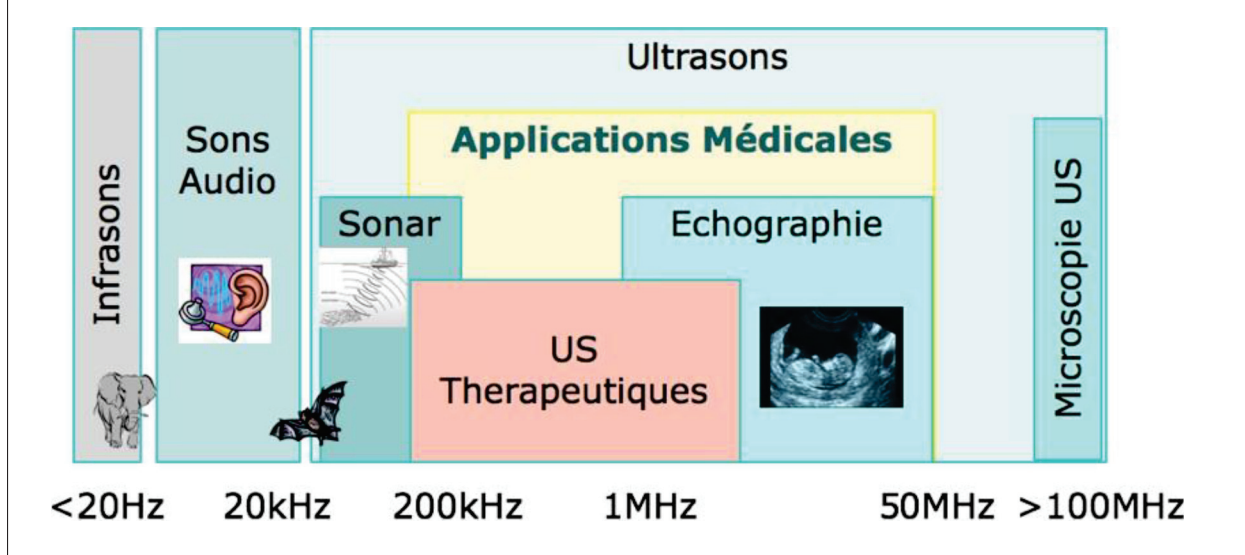
1.2. Ultrasons Focalisés de Haute Intensité (HIFU)

1.2.1. Principes physiques d'une onde ultrasonore

Une onde ultrasonore a les mêmes propriétés physiques qu'une onde sonore classique. Une onde dite « ultrasonore » est défini si elle présente une fréquence supérieure à celle habituellement perceptible par une oreille humaine. Par convention, on considère comme « ultrasonore », les ondes dont la fréquence est supérieure à 16 000 Hz (ou 16 kHz / ou 0,016 MHz). La Figure 7 montre des exemples des principales applications des ultrasons en fonction de leur fréquence.

Toutes les ondes ultrasonores, lorsqu'elles se propagent dans un milieu donné vont subir une atténuation de leur intensité sonore en fonction de la distance parcouru et du temps. Cette énergie est alors libérée dans le milieu.

Figure 7 : Utilisations classiques des ultrasons en fonction de leur fréquence d'émission.



L'un des principaux modes d'utilisation des ultrasons en médecine est l'échographie diagnostique. Comme nous l'avons vu plus haut, cette technique est largement utilisée en gynécologie et en particulier dans le diagnostic et le bilan pré-thérapeutique de l'endométriose. Dans ce domaine, c'est principalement la réflexion des ondes sonores sur les structures anatomiques qui est utilisée pour construire une image. La diffusion des ondes sur les microstructures tissulaires est également utilisée. En revanche, le dépôt d'énergie dans les tissus lié notamment à l'atténuation est un problème dans l'utilisation diagnostique des ondes ultrasonores. En effet le but de l'imageur est de chercher à appréhender l'aspect et le fonctionnement d'une structure anatomique mais pas d'en modifier les propriétés. Ainsi, de nombreux travaux ont consisté au début de leur utilisation et à chaque grande étape de leur développement (Doppler, 3D, 4D...) à caractériser l'effet tissulaire des ultrasons et à en limiter au maximum la portée en particulier dans le domaine de l'obstétrique.⁸⁹⁻⁹².

Le deuxième mode le plus fréquent d'utilisation des ultrasons médicaux est l'application thérapeutique des ultrasons. A l'inverse des ultrasons diagnostiques, les ultrasons thérapeutiques vont justement utiliser le principe de dépôt d'énergie dans les tissus pour tenter d'en modifier les propriétés dans un but thérapeutique.

1.2.2. Création d'une onde ultrasonore et concept de transducteur piézoélectrique

La piézoélectricité est définie par le « phénomène que présentent certains cristaux qui acquièrent une polarisation électrique dans leur masse et des charges électriques à leur surface quand ils sont soumis à des contraintes mécaniques (effet direct) et qui se déforment sous l'action de forces internes quand ils sont soumis à un champ électrique (effet inverse) » (dictionnaire Larousse).⁹³

Un transducteur est un dispositif qui convertit une grandeur physique en une autre grandeur physique. Plusieurs types de transducteurs sont aujourd'hui capables de créer des ondes ultrasonores dans divers domaines scientifiques. Le premier transducteur de l'histoire, mis au point par Paul Langevin en 1915, dit « triplet de Langevin », est aujourd'hui encore le plus utilisé en médecine et est constitué de cristaux piézoélectriques : il est donc appelé transducteur piézoélectrique.⁹³ Les cristaux piézoélectriques étaient initialement constitués d'une couche de lamelles de quartz entourée de deux disques d'acier.

Sous l'influence d'un courant électrique alternatif, les cristaux se déforment simultanément et alternativement à la même fréquence. La vibration ainsi obtenue aboutit à la création d'une onde physique dans le milieu. A l'inverse, la captation par une cellule piézoélectrique d'une onde ultrasonore est capable de générer un courant électrique. Le transducteur peut donc alternativement être utilisé pour générer ou pour enregistrer une onde ultrasonore. Du fait des principes ci-dessus, il n'est pas possible d'utiliser un transducteur pour émettre et capter une onde sonore en même temps, mais en alternant rapidement de courtes séquences d'émission et de réception on peut obtenir une image en temps réelle. Aujourd'hui, les cristaux piézoélectriques utilisés sont constitués d'un mélange de céramique et de polymères (Les transducteurs sont alors appelés « piézo-composites » dans ces cas).

1.2.3. Les HIFU : définition et principes physiques

1.2.3.1. Définition des HIFU

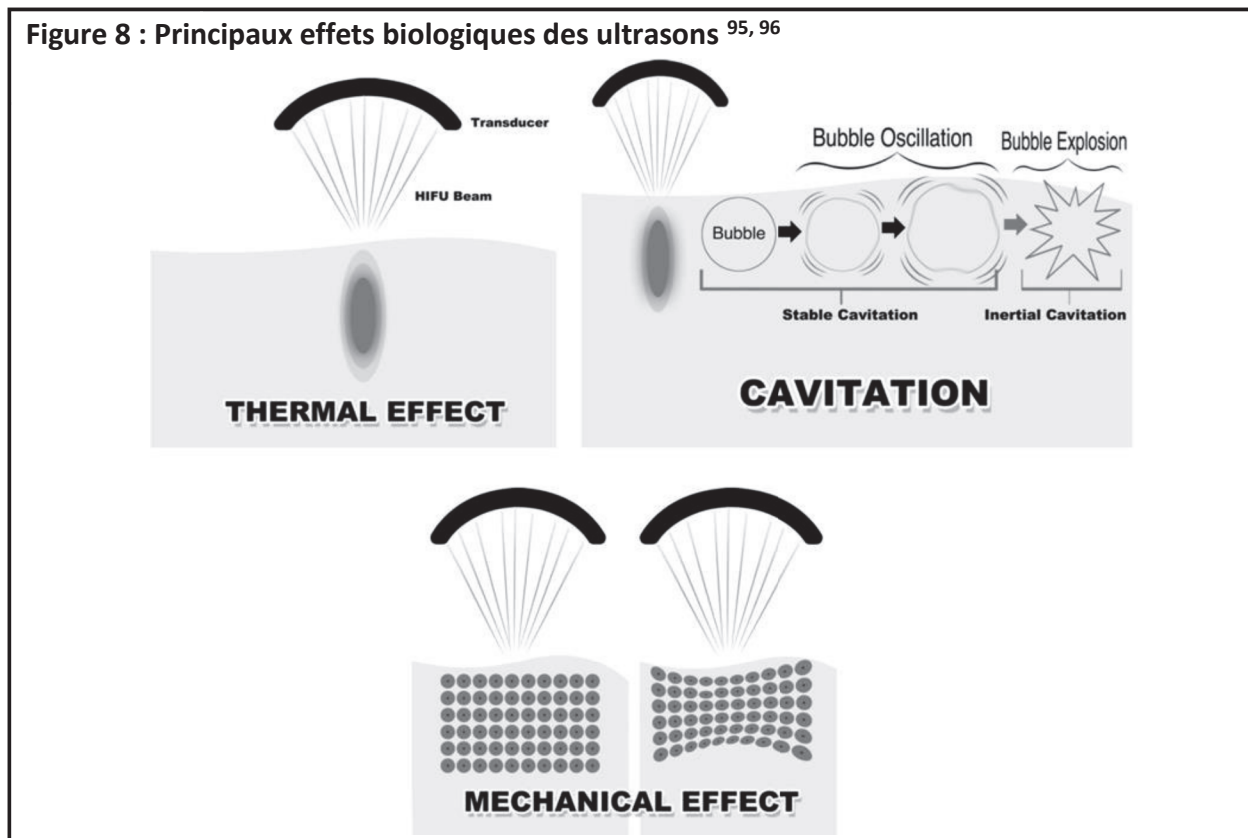
Les ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU) font partie des ultrasons thérapeutiques. Il s'agit d'ondes ultrasonores de fréquence relativement similaire à celles des ultrasons diagnostiques (0.8 – 5 MHz en général) mais dont la puissance est beaucoup plus élevée, d'une part au niveau de la source de l'onde sonore (le transducteur) et d'autre part plus encore au

niveau de la cible thérapeutique en utilisant le principe de la focalisation acoustique. Pour augmenter l'énergie appliquée au niveau de la cible, on peut également jouer sur la durée du tir et sur la répétition des tirs dans le temps. L'objectif est généralement d'obtenir un effet thermique et/ou physique au niveau d'un volume cible situé en profondeur, sans qu'il n'y ait d'effet notable dans le volume environnant, y compris dans le volume situé sur le trajet des ultrasons avant le point focal. C'est cette propriété qui est à la base de leur intérêt thérapeutique.⁹⁴

1.2.3.2. Effet des HIFU sur les tissus

Principes généraux

Les ultrasons thérapeutiques, à l'inverse des ultrasons diagnostiques, utilisent les effets physiques des ultrasons sur les tissus pour obtenir une lésion élémentaire. Il est possible de séparer les principaux effets biologiques des ultrasons en 2 catégories : les effets thermiques et les effets mécaniques. La Figure 8 schématise les différents types d'effets physiques des ultrasons pouvant entraîner une lésion tissulaire par nécrose classiquement dite « ischémique » ou « de coagulation ». ^{95,96}



Effets thermiques des HIFU

Comme nous l'avons vu plus haut, lorsque l'onde se propage dans un tissu elle subit une perte d'énergie qui varie selon plusieurs paramètres telles que les propriétés acoustiques du milieu, la fréquence de l'onde et sa puissance. En particulier, le frottement entre les particules du milieu mises en mouvement par l'onde ultrasonore absorbe une partie de l'énergie de l'onde et la transforme en énergie calorique : il en résulte un dépôt de chaleur local.

La méthode la plus courante pour quantifier l'exposition ultrasonore d'un tissu est la dose thermique qui correspond à la durée d'exposition théorique à la température de 43°C qui serait nécessaire pour obtenir un effet équivalent sur le tissu. Cette dose thermique est notée « CEM43 » pour Cumulative Equivalent Minutes at 43°C. Elle a été proposée par Sapareto et Dewey et est habituellement représentée par la formule suivante :^{97, 98}

$$CEM_{43^{\circ}C} = \int_0^t R^{T-43} \Delta t$$

Avec :

- T : la température réellement appliquée (en degrés Celsius),
- Δt : la durée d'exposition (en minutes) à la température T.
- R : le ratio de durées d'exposition donnant une même fraction de survie cellulaire pour une différence de température de 1 °C.

Le ratio de durée d'exposition R doit être calculé expérimentalement et dépend habituellement du tissu étudié. Dans les tissus biologiques mous chez l'humain, il est généralement situé autour de 0,5 pour chaque degré en dessous de 43°C (augmentation de la durée d'un facteur 2 pour chaque degré en dessous de 43) et autour de 0,25 pour les températures situées au-delà de 43°C (division de la CEM d'un facteur de 4 pour chaque degré au-dessus de 43°C).^{97, 98}.

Le concept de la dose thermique à 43°C est basé sur le fait que le corps humain est habituellement capable de tolérer une élévation modérée de la température corporelle au-dessus de 38°C, mais qu'au-delà de 40 à 41°C vont apparaître un certain nombre de conséquences de cette élévation de la température pouvant aboutir à la destruction cellulaire. Ainsi, l'élévation de la température entraîne de façon variable une inflammation tissulaire,

une coagulation des protéines (notamment du collagène) et une nécrose tissulaire qui participent à la création d'une lésion thermique.

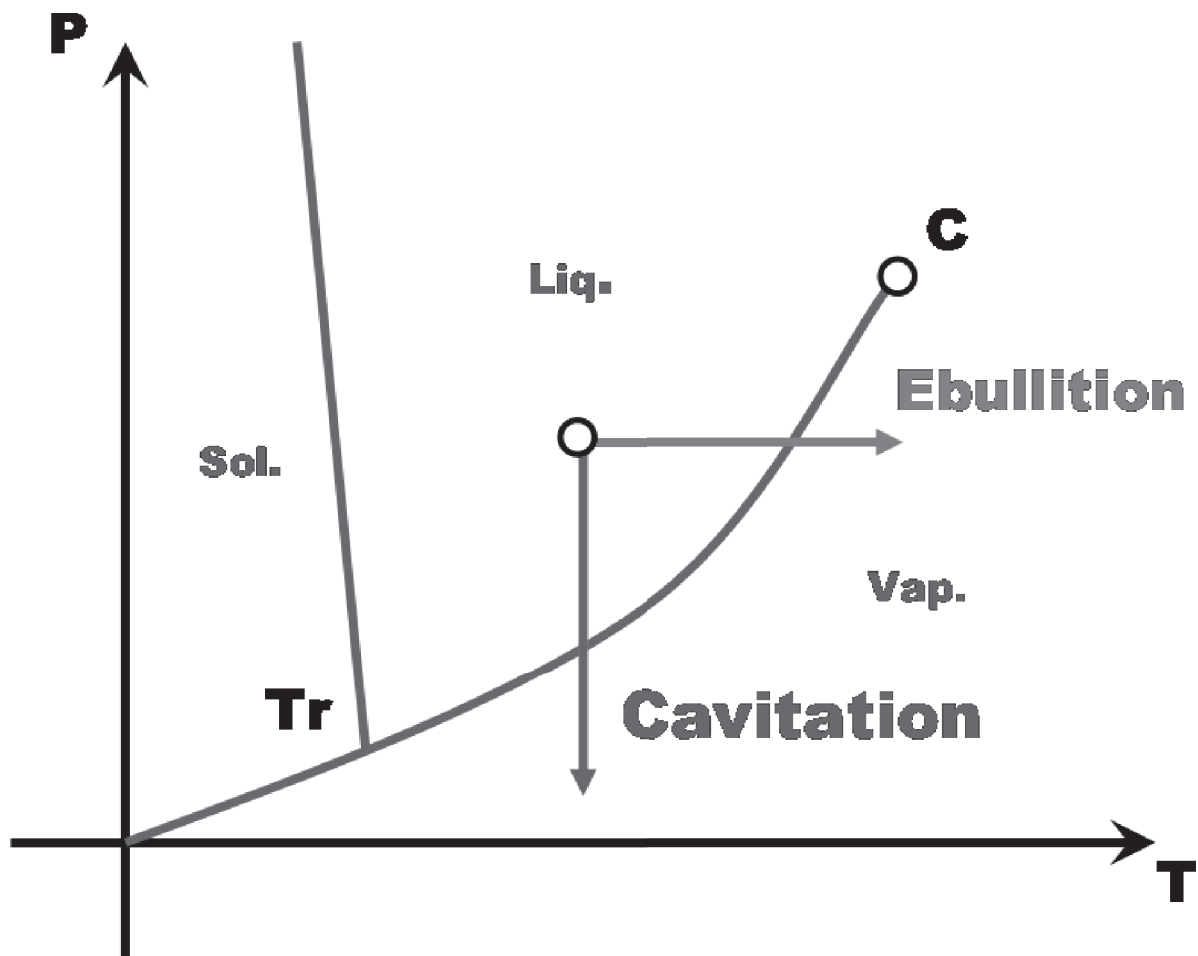
C'est ce principe en particulier qui est utilisé par les HIFU pour produire une lésion. En focalisant plusieurs faisceaux ultrasonores de haute énergie en un point donné du tissu, l'augmentation de température sera maximale au niveau de ce point et pourra entraîner une lésion thermique si la température atteinte et le temps d'application sont suffisants pour entraîner une nécrose tissulaire. Ainsi l'un des principaux avantages des HIFU est qu'ils la destruction focale d'une zone de tissu au niveau du point de focalisation (entre 1 et 15 cm selon les sondes utilisées), sans entraîner de lésions dans les tissus traversés.

Effets mécaniques des HIFU

Indépendamment de l'élévation de la température directement lié au frottement entre les particules, une partie de l'effet des HIFU est la conséquence des modifications de pression au niveau du tissu déclenchées par l'onde ultrasonore. Le principal effet des HIFU résultant de ces variations de pression est la cavitation.

La cavitation est définie par la formation de « cavités » gazeuses au sein d'un tissu solide, entraînée par la modification de l'état d'un corps chimique sous l'effet non pas d'une modification de température (ou pas seulement), mais par la modification de la pression de celui-ci. Ainsi la Figure 9 illustre la différence entre le phénomène d'ébullition et celui de cavitation. L'existence de ce phénomène de changement d'état est également potentialisée par la présence dans les tissus de microbulles.^{99, 100}

Figure 9 : Courbe montrant les différents états de l'eau en fonction de la pression et de la température



Légende : Si on considère un point donné des conditions ci-dessus pour laquelle l'eau est en phase liquide (o), il existe 2 possibilités pour amener cette eau à un état gazeux : soit par un phénomène thermique pur en augmentant la température jusqu'à l'ébullition, soit en diminuant de façon rapide et brutale la pression du liquide jusqu'à l'apparition un phénomène appelé « cavitation »

On décrit habituellement deux modèles théoriques de cavitation. D'une part la « cavitation stable », liée à une oscillation stable des microbulles, périodique, durable et non associée à l'explosion des microbulles. L'obtention d'un modèle de ce type est particulièrement utile pour certaines applications des ultrasons comme facilitateur thérapeutique par exemple pour permettre le franchissement de la barrière hémato-encéphalique pour un traitement oncologique.^{101, 102} D'autre part, lors d'une « cavitation inertielle », l'apparition et l'expansion rapide de bulle de cavitation suivie de leur implosion conduit à l'émission d'ondes de choc, de lumière (sonoluminescence), à la formation de « microjets » et à l'augmentation brutale de la

température locale. Ce phénomène peut induire une fragmentation tissulaire ou la formation de radicaux libres.¹⁰³ Il est important de noter que ces 2 modèles coexistent fréquemment au sein d'une zone de cavitation et que l'on peut agir sur différents paramètres afin que l'un des 2 modèles prédomine.

1.2.4. La focalisation dynamique

1.2.4.1. Définition de la focalisation ultrasonore

Le phénomène de focalisation peut schématiquement être divisés en 2 types principaux : fixe ou dynamique. Dans le cas d'une focalisation « fixe », la focalisation des ultrasons utilise le même principe que celui d'une lentille concave en optique. En effet, en répartissant le ou les éléments sur un transducteur de forme concave, les ultrasons produits par les différents éléments piézoélectriques vont naturellement converger en un point unique appelé « point focal », situé au centre de la sphère théorique dont est issue le transducteur. Une solution équivalente consiste à produire les ultrasons à l'aide d'une source plane placée devant une lentille convergente. L'un des avantages de cette solution est la haute précision de la focale et la simplicité de son utilisation, toutefois le principal inconvénient de cette solution en thérapeutique est l'impossibilité d'adapter la distance de tir à la localisation de la lésion à traiter. Ainsi, les systèmes utilisant ce type de focale « fixe », nécessitent de déplacer la sonde ou le patient entre les tirs pour atteindre des cibles à des positions différentes.⁹⁴ Il est à noter que les sondes à focale fixe sont généralement composées de céramiques piézoélectriques très robustes, tandis que les réseaux d'éléments privilégient la technologie piézo-composite plus fragile.

A l'inverse, il est possible d'utiliser une focalisation dynamique dont le principe est la modulation de la distance focale d'un transducteur HIFU via l'activation déphasée des multiples éléments de la sonde. La focalisation dynamique nécessite donc une sonde avec de multiples éléments qui doivent pouvoir être contrôlés indépendamment les uns des autres.

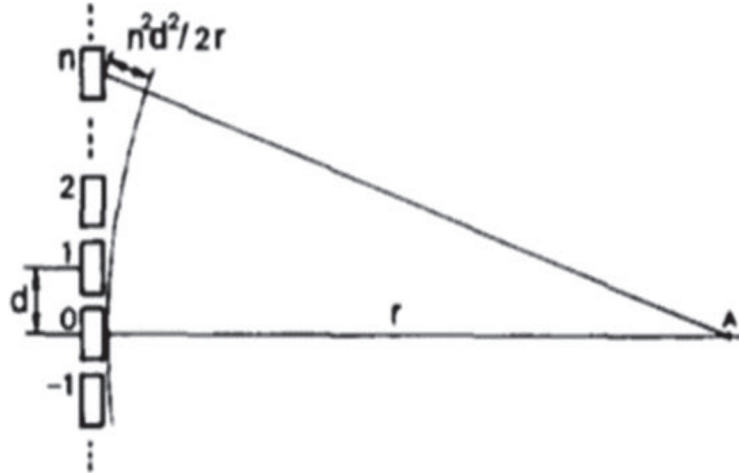
1.2.4.2. Concepts physiques de la focalisation dynamique

Si l'on considère une succession de N transducteurs (unité piézoélectriques) alignés dans une sonde linéaire et séparés régulièrement d'une distance d , une cible focale A et un rayon « r » séparant le point A du transducteur le plus proche de celui-ci (Figure 10). On peut estimer

selon une approximation paraxiale que la distance R_n entre le transducteur N et le point A peut-être définie par la formule suivante :¹⁰⁴

$$R_n = r + \frac{n^2 d^2}{2r}$$

Figure 10 : Modélisation du délai à appliquer aux différents transducteurs d'une sonde linéaire pour réaliser une focalisation dynamique des ultrasons.



Référence : Manes et al. Synchronous dynamic focusing for ultrasound imaging. IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control (1988)¹⁰⁴

Ainsi pour focaliser au point A, il faut donc utiliser au niveau du transducteur N un délai τ_n qui peut s'exprimer par la formule suivante, ou ϑ représente la vitesse de propagation de l'onde dans le milieu :¹⁰⁴

$$\tau_n = \frac{n^2 d^2}{2Pr}$$

En fonction du point focal choisi, de la vitesse de propagation de l'onde dans le milieu (qui doit être connue au préalable) et de la distance entre les différents éléments piézoélectriques d'une sonde, on peut donc calculer le délai de focalisation à appliquer au niveau de chaque transducteur pour que les différentes ondes frappent le point focal choisi en même temps et dépose ainsi un maximum d'énergie à cet endroit.

En pratique il est possible d'utiliser la combinaison d'une focalisation dynamique et d'une sonde de forme concave afin d'optimiser le dépôt de l'énergie.⁹⁴

L'un des inconvénients de la focalisation dynamique obtenue au moyen d'éléments répartis uniformément sur la surface du transducteur est la création de « lobes secondaires » autour de la cible et qui peuvent être à l'origine d'un manque de précision du tir et donc d'effets indésirables. Ces lésions peuvent être calculées en simulation et sont visibles sur la Figure 11. Pour limiter au maximum ce phénomène, certains auteurs proposent une répartition non périodique ou semi-aléatoire des éléments à la surface de la sonde.¹⁰⁵ D'autres auteurs ont par ailleurs montrés que la répartition aléatoire des éléments sur la surface du transducteur permettait aussi la focalisation en dehors du plan focal naturel de la sonde, avec tout l'intérêt que cela suppose en terme d'applications cliniques.¹⁰⁶

1.2.5. L'atténuation acoustique

L'atténuation acoustique définit la perte d'énergie que subit un faisceau ultrasonore lors de sa propagation dans un milieu donné. Il s'agit de l'un des paramètres les plus importants des ultrasons thérapeutiques, car il détermine la quantité d'énergie qui sera déposée dans les tissus et donc l'étendue de la zone traitée en fonction de la puissance utilisée, ainsi que la probabilité d'obtention d'une destruction tissulaire autour de cette zone.

L'atténuation des ondes dans les tissus est gouvernée par deux effets : la diffusion et l'absorption. Les petites particules composant le milieu vont diffuser l'onde, tandis que l'absorption est générée par des forces de friction. Deux types de diffusions sont observées selon la taille des diffuseurs par rapport à la longueur d'onde ultrasonore : la diffusion est multidirectionnelle dans les cas où la taille des diffuseurs est petite au regard de la longueur d'onde, tandis que la diffusion sera rétrograde lorsque la taille des diffuseurs est du même ordre ou plus grand que celui de la longueur d'onde. L'atténuation varie également en fonction de la température du milieu traversé.¹⁰⁷

L'atténuation s'exprime en Neper (Np) ou en Décibel (Db) par centimètre (cm) ou par mètre (m) et elle varie en fonction de la fréquence d'émission des ultrasons. La relation entre fréquence et atténuation est non linéaire et s'exprime sous la forme :

$$\alpha(f) = a * f^{-b}$$

Où : α est l'atténuation de l'onde (ou coefficient d'atténuation) en Np/cm (ou Np/m),
 « a » le coefficient d'atténuation en Np/cm/MHz ou N/m/MHz,
 f la fréquence en MHz, et b le coefficient de non linéarité.

La Figure 11 montre, grâce à un logiciel de simulation informatique (CIVA®), la variation de la taille et de l'aspect des lésions théoriques obtenue par HIFU pour une séquence de tir donnée (fréquence, durée et puissance fixées) pour 3 tissus hypothétiques d'atténuation croissante. On observe ainsi que les lésions sont d'autant plus épaisses et larges que l'atténuation est importante dans le tissu. A l'inverse, pour des atténuations faibles, les lésions seront plus fines et plus petites. Il est donc très important de connaître les propriétés acoustiques du tissu cible lorsque l'on se propose d'envisager un traitement par HIFU et en particulier de connaître le coefficient d'atténuation du tissu en question. En l'absence de données permettant de connaître les propriétés acoustiques de la cible, une estimation de l'atténuation devra être réalisée au moyen d'éventuelle simulation informatique en ayant si possible tendance à surestimer l'atténuation des tissus pour limiter le risque de surtraitement et donc de potentielles complications.

Figure 11 : Simulation de lésions HIFU avec une même séquence de tir pour 3 tissus d'atténuation croissante



Légende : on peut voir sur la figure de gauche que les lésions créées dans un tissu de faible atténuation sont très petites mais très précises, tandis que la figure de droite montre que les lésions créées dans un tissu très atténuant seront beaucoup plus volumineuses, confluentes et seront associées à un important phénomène de lobes secondaires.

Source : Laurie Brunel (EDAP-TMS)

La Fondation IT'IS de Zurich propose sur son site internet des estimations de coefficients d'atténuation pour de nombreux tissu biologiques en fonction de la fréquence utilisée. Un exemple de ces coefficients d'atténuation à 1 et 3 MHz est présenté dans le Tableau 1.

Cet exemple nous montre la grande variabilité des coefficients d'atténuation et également l'impact de la variation de fréquence sur l'atténuation.

Tableau 1 : Atténuation à 1 et 3 MHz en fonction du tissu, documentée dans la littérature (IT'IS Foundation).

Tissu	Atténuation à 1 MHz (Np/m)	Atténuation à 3 MHz (Np/m)
Colon	5,7	17,22
Cartilage	0,4	1,3
Sang total	2,4	7,5
Rein	2,8	8,6
Myocarde	3,9	15,6
Tissu adipeux	4,4	14,4
Œsophage	5,7*	17,2*
Intestin grêle	5,7*	17,2*
Colon	5,7*	17,2*
Utérus	8,1	14,4
Placenta	8,4	36,2
Glande mammaire	8,6	44,8
Prostate	9,3	28
Os (corticale)	54	163,7
<i>*Les valeurs données pour le tube digestif et en particulier le colon sont issues de la publication de Dussik et al en 1958¹⁰⁸</i>		

1.3. Utilisation des HIFU en médecine

1.3.1. Revue de la littérature sur l'utilisation actuelle des HIFU en dehors de la gynécologie

Au fur et à mesure de leur étude et de la mise en évidence de leurs propriétés, les HIFU ont peu à peu pris un rôle de plus en plus important dans la médecine actuelle. Leur capacité à créer de la chaleur et des lésions tissulaires en profondeur sans lésion du tissu superficiel fait des HIFU un traitement minimalement invasif de choix pour remplacer certaines procédures chirurgicales lorsque celles-ci sont trop complexes ou lorsque les risques ou effets secondaires d'une telle chirurgie sont trop importants.

Ils permettent souvent des traitements en ambulatoire, sous anesthésie locale, locorégionale voire sous de courtes anesthésies générales superficielles. La nécessité d'un guidage de la procédure par une imagerie de qualité est fortement impliquée dans la lenteur du développement des applications cliniques des HIFU. Aujourd'hui, 2 types de guidages sont principalement proposés pour le ciblage et le suivi per-procédure des traitements HIFU : l'IRM et l'échographie. A l'époque de la description des HIFU, les capacités diagnostiques de l'échographie étaient extrêmement limitées et l'IRM n'existait pas. Si l'IRM est aujourd'hui l'une des techniques de références dans le monitoring du traitement par HIFU c'est notamment grâce à ses capacités à produire une véritable cartographie thermique d'un volume cible. Cette capacité d'observer la corrélation entre la zone ciblée et la zone traitée, ainsi que de suivre les variations de température du volume ciblé comme du tissu environnant fait une technique de choix dans cette indication. Toutefois, la lenteur d'acquisition ainsi que le coût de la machine en font surtout une méthodologie adaptée à la recherche, qui peine à s'imposer en pratique clinique. A l'inverse, la cartographie thermique par échographie est difficile, et la visualisation des lésions réalisées n'est pas toujours possible selon les caractéristiques du tissu traité. Toutefois, la forte amélioration du matériel d'échographie en 2D puis en 3D ces dernières années, la possibilité d'un suivi en temps réel de la procédure et son coût très inférieur à l'IRM en font la technique de choix en pratique clinique.⁹⁴ La possibilité d'une fusion d'un volume IRM acquis au préalable et d'une image échographique en temps réel per-procédure est également un nouvel axe de développement permettant d'améliorer les performances et la résolution de l'échographie dans le suivi des traitements par ultrasons focalisés.

Depuis la toute première description du concept d'ultrasons focalisés par Lynn *et al* en 1942, plusieurs champs de la médecine se sont appliqués à utiliser les HIFU à but thérapeutique.¹⁰⁹ L'un des premiers domaines à avoir testé les HIFU reste la neurologie avec la publication d'un certain nombre de travaux sur modèles animaux visant à mieux comprendre le fonctionnement cérébral notamment chez le chat et le lapin dès 1956.¹¹⁰⁻¹¹³ Dans ces travaux, la délivrance des HIFU à l'intérieur du crâne était rendu possible par l'exérèse d'un fragment d'os pour réaliser une fenêtre ultrasonore. Malgré quelques résultats préliminaires intéressants, la complexité de la procédure, son caractère invasif et les limites de l'imagerie

cérébrale de l'époque n'avaient pas permis aux HIFU de s'imposer sur les traitements médicaux dans ce domaine.⁹⁴

L'une des premières utilisations réussies des Ultrasons focalisés en pratique clinique concerne le traitement du glaucome en ophtalmologie dès 1982, avec la publication d'une première série de 1117 patients par Silverman *et al* en 1991.¹¹⁴ Dans cet essai, il est rapporté un taux de diminution de la pression intraoculaire de 70% dès le premier traitement et jusqu'à 79,3% lorsqu'un 2^e traitement était proposé en cas d'échec du premier, avec seulement 2 à 3% de complications relativement mineures. De façon étonnante, ce traitement n'a pas trouvé l'écho qu'on aurait pu attendre de résultats initiaux si intéressants et il faudra attendre 2014 pour voir réapparaître ce traitement dans une nouvelle étude pilote réalisée au sein du LabTAU (Florent APTEL *et al*).¹¹⁵

L'urologie est probablement le domaine dans lequel les HIFU sont aujourd'hui le plus utilisés en pratique clinique. La lithotritie extra-corporelle a été l'une des premières utilisations des ultrasons focalisés et reste toujours utilisée dans de nombreux centres à travers le monde. A la différence de la plupart des traitements HIFU, l'objectif du traitement n'est pas un effet thermique, mais plutôt la destruction d'une lithiase par un effet mécanique induit par la répétition d'ondes de choc au point focal. Cette technique a montré dès ses débuts des résultats très intéressants avec des taux de succès autour de 70%.¹¹⁶ L'association d'une meilleure sélection des patients et du développement d'outils de plus en plus performants a sans cesse permis l'augmentation du taux de succès de la procédure qui atteindrait aujourd'hui 88% des cas avec un taux de complication passant de 8 à 1,6% des procédures.¹¹⁷ Cependant, « sa popularité » tend à décroître ces dernières années, en raison du développement de l'urétéroscopie et selon certains auteurs en raison d'une forme de méconnaissance des règles de bonnes pratiques associées à cette machine par les urologues.¹¹⁸

Toujours dans le domaine de l'urologie, le traitement des cancers de prostate localisés est aujourd'hui l'une des pathologie dans lesquelles les HIFU sont le plus utilisés. Depuis les premiers travaux sur modèle animaux réalisés au LabTAU en 1993, plusieurs publications ont montré l'efficacité du traitement complet de la prostate dans les cancers localisés.^{119, 120} Dans leur première série de 44 patients en 1998, Gelet *et al* rapportaient un taux de réponse

complète de plus de 61% et un taux de complication en baisse au cours du temps passant de 20 à 16%.¹²⁰ Dans une revue de 2017, Chaussy *et al* estimait à plus de 65000 le nombre de patients traités dans le monde par HIFU pour un cancer de prostate.¹²¹ Dans le cas des traitements complets, les séries avec des taux de suivi supérieurs à 10 ans montrent des survies globales à 10 ans pour les bas risque et les hauts risque de 99 à 100% et de 92 à 96% respectivement, en notant toutefois un taux de survie sans métastase à 10 ans de 86% chez les patients à haut risque.^{121, 122} Sur une revue systématique de la littérature datée de 2017, Golan *et al* rapportent que les traitements partiels de la prostate par HIFU en cas de cancers localisés pourraient constituer une alternative intéressante aux traitements complets avec peut-être une diminution des effets secondaires.¹²³ Cependant l'hétérogénéité des études fait interpréter avec prudence ces résultats. Enfin, une autre revue semble montrer que les traitements complets de la prostate dans les cancers localisés ont une efficacité similaire à la chirurgie chez les patients à bas risque, tandis que la chirurgie reste plus efficace pour les patients à haut risque et à risque intermédiaire.¹²⁴ Ainsi les HIFU trouveraient particulièrement leur place dans ces indications et/ou chez les patients âgés pour qui la chirurgie est contre-indiquée.

Les HIFU ont également été utilisés en clinique dans d'autre champ de la cancérologie, notamment les tumeurs malignes du foie, qu'elles soient primitives ou secondaires. Dans le cadre des lésions hépatiques, plusieurs équipes ont rapporté des travaux montrant l'efficacité des HIFU dans cette indication. Kennedy *et al* rapportaient l'utilisation d'une sonde d'HIFU transparietale pour le traitement des tumeurs hépatiques dès 2004. Au sein du LabTAU, Dupré *et al* ont rapporté les effets d'une sonde intra-abdominale différente permettant soit la destruction échoguidée des métastase hépatiques des cancers digestifs soit de faciliter leur résection chirurgicale si nécessaire.^{125, 126} D'autres équipes, ont également rapporté le traitement de lésions hépatiques en transpariétal, par guidage échographique et/ou IRM.¹²⁷⁻¹²⁹ Il existe également des publications encourageantes sur l'efficacité possible des HIFU dans les cancers du pancréas localement avancé pour le contrôle local de la maladie, ce qui est d'autant plus intéressant que la chimiothérapie et la chirurgie montrent d'importantes limites dans ces indications.¹³⁰ Certaines études préliminaires semblent également montrer un intérêt à l'utilisation des HIFU pour les traitements des cancer du rein localisés ou localement avancés, bien que le faible nombre de patients inclus et l'absence de bras de comparaison

justifient la poursuite des évaluations.^{131, 132} Il existe également des arguments en faveur d'une bonne efficacité des HIFU dans la prise en charge des tumeurs bénignes de la thyroïde avec une efficacité similaire au traitement par radiofréquence ou micro-ondes.¹³³ Cependant, les données sur l'utilisation des HIFU dans les tumeurs malignes de la thyroïde restent trop limitées pour apprécier leur utilité éventuelle dans cette indication. Les HIFU pourraient également trouver une place intéressante dans le traitement des tumeurs osseuses primitives avec des taux de réponse complète de 86% sur une série de patients non opérables, et des taux de complications assez modérés.^{134, 135} Les HIFU ont également une efficacité non-négligeable dans le contrôle des douleurs associées aux métastases osseuses avec une efficacité proche de 64%.¹³⁶ Il existe également un rôle des ultrasons focalisés dans la prise en charge des tumeurs cérébrales. Ainsi, bien que les travaux visant à la destruction par HIFU de tumeurs cérébrales par voie transcrânienne soient assez décevants, plusieurs travaux récents, notamment au sein de notre laboratoire, rapportent une très bonne efficacité de l'utilisation de transducteurs implantables pour augmenter temporairement la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique aux traitements oncologiques notamment dans le glioblastome.^{102, 137} Dans le même domaine, certains auteurs pensent que l'utilisation d'HIFU guidés par IRM pourraient être une alternative à la chirurgie dans le traitement de certaines formes de maladie de Parkinson par destruction ciblée de certaines zones du thalamus.¹³⁸ L'utilisation des HIFU guidés par IRM pourrait également être utile pour le traitement des tremblements essentiels.¹³⁹ D'autres travaux, résumés dans une revue de 2016, montrent également le rôle que les ultrasons focalisés pourraient avoir dans l'immunothérapie et la vaccination.¹⁴⁰

Ainsi, depuis leur première description en 1942, les HIFU ont peu à peu trouvé une place dans l'arsenal thérapeutique en pratique médicale. Leur place exacte dans la stratégie thérapeutique reste souvent à définir dans la plupart de ces domaines, et rares sont les indications où le traitement HIFU est indiscutable et/ou fait l'unanimité. Toutefois, le nombre de publications sur le sujet est en augmentation constante depuis plus de 20 ans, ce qui permet de supposer que les indications des HIFU en médecine vont probablement se développer et se préciser dans les prochaines années.

1.3.2. Utilisation des HIFU en gynécologie-obstétrique

La gynécologie obstétrique est un champ dans lequel les ultrasons diagnostiques ont rapidement trouvé leur place notamment avec le dépistage des malformations congénitales

et le suivi des grossesses. Ceci explique probablement pourquoi cette spécialité est également très impliquée dans l'utilisation des ultrasons thérapeutiques. Dans cette partie nous allons décrire la place actuelle des HIFU thérapeutiques en gynécologie obstétrique.

1.3.2.1. Place des HIFU en obstétrique

En obstétrique, bien que nous ne soyons encore qu'aux portes de l'application clinique, il faut citer le rôle que les HIFU pourraient jouer en tant que traitement non invasif des anomalies placentaires. Les travaux de Shaw *et al* ont montrés sur plusieurs expérimentation in-vivo chez l'animale que le traitement par HIFU était une technique faisable et sûre pour obtenir l'occlusion irréversible de certain vaisseaux placentaires sans compromettre la vitalité foétale ou la santé maternelle.¹⁴¹ Ainsi, ces travaux suggèrent que les HIFU pourraient être un traitement de choix traitement des anomalies vasculaires des grossesses gémeillaires de type syndrome du transfuseur-transfusé.¹⁴²

Des travaux similaires ont également été réalisé en collaboration entre la LabTAU et notre service de la Croix-Rousse par Jonathan Caloone, Cyril Huissoud et David Mélodelima. En effet, notre équipe a également montré sur un modèle simien qu'il était possible de créer une lésion placentaire ciblée au niveau du placenta par voie transpariétale en utilisant une sonde torique.¹⁴³ D'autres études sont également en cours dans le service pour poursuivre ces travaux

Toujours en obstétrique, il existe plusieurs travaux très prometteurs sur l'utilisation des HIFU pour le traitement des placentas accrés en post-partum. En effet, il est aujourd'hui admis que lorsqu'une patiente présente un placenta accréta il faut si possible réaliser une césarienne avant le début du travail et laisser le placenta en place. Actuellement si la patiente ne désire plus de grossesse, une hystérectomie lui est proposée, tandis que si elle souhaite obtenir une nouvelle grossesse, une prise en charge conservatrice consistant à attendre la résorption spontanée du placenta peut constituer une alternative.¹⁴⁴ Le problème de cette stratégie est qu'elle est souvent longue et extrêmement inconfortable pour la patiente, qui présente des pertes malodorantes et abondantes pendant plusieurs semaines. Ainsi un traitement précoce par HIFU en post-partum immédiat pourrait permettre une destruction accélérée du placenta et diminuer la durée du processus de résorption en la réduisant à 35-40 jours selon une étude récente sur 12 patientes.¹⁴⁵

1.3.2.2. Place des HIFU en sénologie

En sénologie, où l'impact psychologique des cicatrices cutanées est particulièrement important, plusieurs équipes se sont également intéressées à l'utilisation des HIFU pour la destruction de certaines lésions mammaires. En effet, de par sa localisation superficielle et du fait de l'absence d'organes vitaux dans sa proximité immédiate, la glande mammaire est particulièrement adaptée à l'utilisation des HIFU.

Dès 2001, Hynynen *et al* ont rapporté l'efficacité et la sécurité du traitement de fibroadénome du sein par une sonde d'HIFU guidée par IRM sur une série de 11 patientes, avec une diminution significative de la taille à 6 mois.¹⁴⁶ Certaines équipes ont même montré une non-infériorité des HIFU pour le traitement des cancers du sein de petite taille avec des survies sans récurrence de plus de 90%.^{147, 148}

Une étude italienne publiée en 2013 de Napoli *et al* sur 10 patientes avec HIFU avant chirurgie sur des cancers canaux localisés de moins de 2cm, montre un taux de réponse complète de 90% avec une marge de 5mm de cellules indemnes autour de la zone cible.¹⁴⁹ Ainsi, même si d'autres études de plus grands effectifs sont nécessaires pour le confirmer, il semble que les HIFU apparaissent comme une alternative de choix au traitement chirurgical dans les cancers du sein de petite taille et les lésions bénignes.¹⁵⁰ Une première série de cas française est actuellement en cours dans notre service pour le traitement des adénofibromes.

1.3.2.3. Place des HIFU en gynécologie pelvienne

En gynécologie pelvienne, les HIFU thérapeutiques sont particulièrement développés dans 2 pathologies utérines : les fibromes utérins et l'adénomyose utérine.

HIFU et fibromes utérins

L'efficacité de HIFU sur les fibromes utérins est aujourd'hui bien connue, avec de nombreuses publications portant sur des traitements extracorporels transpariétaux à la fois échoguidés ou guidés par IRM. C'est en 2002, que Wang *et al* ont rapportés (en chinois) la première série de 6 patientes traitées par HIFU échoguidés pour un fibrome de l'utérus.¹⁵¹ Mais c'est surtout les équipes utilisant les HIFU guidés par IRM qui ont produit les premières publications internationales à partir de 2003.¹⁵²⁻¹⁵⁴

Dans la première étude de Hindley *et al* sur 108 patientes : 79,3% des patientes rapportaient une amélioration des symptômes et de la qualité de vie, malgré une diminution modérée du volume moyen (13%).¹⁵³ Depuis 2009, l'agence américaine du médicament « FDA » (Food Drug Association) autorise l'utilisation des HIFU sous contrôle IRM dans le traitement des fibromes y compris chez les femmes désirant de futures grossesses.¹⁵⁵

Il faut attendre 2009 pour voir à nouveau des articles proposant un traitement des fibromes par HIFU échoguidés, à nouveau grâce au travail des équipes chinoises, montrant que cette technique était également efficace, sûre et bien tolérée par les patientes.^{156, 157}

Concernant l'efficacité des HIFU guidés par IRM à un an, une revue de 2015 rapporte un taux de diminution du volume à compris entre 9 et 30% selon les études, avec un taux de retraitement de 4 à 30%, tandis qu'une méta-analyse de 2011 faisait état d'une efficacité de 87.6% sur les symptômes.^{158, 159} Concernant l'efficacité des HIFU échoguidés sur les fibromes, une revue de la littérature publiée en 2013 montrait des réductions de volume moyen à un an comprises entre 50 et 78.9% pour des améliorations de symptômes allant jusqu'à 89% à 6 mois.¹⁶⁰ Une autre étude récente rapporte un taux de réintervention inférieur à 10% après 2 ans de suivi.¹⁶¹ Il est aujourd'hui démontré que l'utilisation de l'échographie pour guider le traitement HIFU permet un gain de temps significatif par rapport à l'IRM avec des durées de traitement moyennes respectives de 114 et 174 minutes.¹⁶²

De façon intéressante, plusieurs critères ont été identifiés pour prédire l'efficacité du traitement HIFU. Ainsi, les fibromes qui présentent un signal hyper-intense en séquence T2, une forte prise de contraste en T1 (flux sanguin et volume sanguin) et/ou un marqueur de perméabilité élevé en IRM (K^{trans}) donnent des résultats moins bons après traitement par HIFU en termes de volume de déperfusion précoce, de diminution du volume à distance et d'efficacité sur les symptômes.^{163, 164} Ainsi, les fibromes plus « cellulaires » et en particulier les fibromes « fortement perfusés » seraient moins sensibles aux HIFU, probablement du fait d'un refroidissement plus important et d'une moindre atténuation au sein de ces fibromes.¹⁶⁴ De façon plus intuitive, les fibromes « antérieurs », « intra-muraux » et « de taille inférieure à 5cm », et les patientes « minces » et avec un utérus « antéversé » sont autant de critères associés à une bonne efficacité du traitement par voie transpéritéale car plus accessibles.^{165,}

Pour compenser les problèmes liés à l'hypervascularisation, mais également pour accélérer la procédure et potentialiser l'efficacité des HIFU sur les fibromes, certaines équipes ont proposé d'utiliser des microbulles d'hexafluorure de soufre (SONOVUE®) injectées en intravasculaire en cours de traitement. Ces techniques sont utilisées de longue date pour réaliser une cartographie de la vascularisation en temps réel lors d'une échographie, et permettent donc de mieux apprécier l'effet des HIFU, notamment sur la perfusion du fibrome. Cependant, en créant une interface hautement atténuante au sein des vaisseaux situés dans le champ de focalisation, ces microbulles créent également une sorte de mur sonore, responsable d'un intense dépôt d'énergie à ce niveau, parfois même en avant du point focal. Le contenu gazeux de ces microbulles décuple cet effet « thermique », en ajoutant une intense cavitation locale et un important phénomène d'ondes de chocs comme décrit plus haut. Malgré les inquiétudes logiquement provoquées par ces phénomènes intenses et difficilement contrôlables, plusieurs études notamment 2 randomisées et contrôlées rapportent des résultats très rassurants en termes de sécurité et un bénéfice en termes d'efficacité par rapport à la procédure standard.¹⁶⁷⁻¹⁶⁹

D'autres équipes, se basant sur la vascularisation périphérique des fibromes et sur l'efficacité des techniques d'embolisation, proposent un traitement uniquement périphérique des fibromes par HIFU, visant principalement à obtenir une dévascularisation de celui-ci.¹⁷⁰ Ils rapportent de premiers résultats relativement similaires à ceux des traitements habituels mais des temps de traitement beaucoup plus courts, avec une durée moyenne autour de 4 minutes seulement.¹⁷⁰ Une étude de 2014, montrait par ailleurs que les HIFU, même médiés par IRM présentaient un rapport coût-efficacité similaire, et même légèrement inférieur au 2 techniques de référence que sont la myomectomie et l'embolisation des artères utérines, ce qui serait probablement encore plus vrai pour les techniques guidées par échographie.¹⁷¹

Ainsi, pour ce qui est du traitement des fibromes utérins, les HIFU ont réellement su trouver leur place dans l'arsenal thérapeutique en permettant d'offrir, notamment aux patientes jeunes désireuses d'une grossesse, une alternative au traitement chirurgical ou à l'embolisation des artères utérines. Il existe en effet à ce jour des données nombreuses et rassurantes sur les grossesses après traitement par HIFU pour fibromes, sans argument pour craindre particulièrement une augmentation des complications obstétricales à type de rupture utérine ou d'implantation placentaire, bien que ces évènements assez rares justifient

des données plus importantes pour mettre en évidence une différence significative si elle existait.¹⁷² De façon étonnante, malgré un niveau de preuve assez consistant sur le plan scientifique, aucune équipe française ne propose aujourd'hui ce traitement aux patientes pour lequel aucune prise en charge n'est prévue par la sécurité sociale.

HIFU et adénomyose utérine

Comme nous l'avons vu plus avant dans cette thèse, l'adénomyose est définie par la présence de glandes et/ou de stroma endométrial dans le myomètre, responsables d'une inflammation et d'une hypertrophie myométriale réactionnelle. Ces anomalies peuvent être focalisées ou diffuses, et parfois réaliser des plages pseudo-tumorales ou kystiques appelées « adénomyomes ». Il est classique d'évoquer ce diagnostic en même temps que celui d'endométriose : soit parce qu'il s'agirait de 2 pathologies qui présentent une association significative (comme c'est en particulier le cas pour les formes diffuses et « intrinsèques »), soit parce qu'il s'agirait d'une forme clinique de l'endométriose profonde de l'utérus (en particulier pour les atteintes focales « extrinsèques »). Ainsi, il est intéressant de constater qu'il existe actuellement un fort rationnel scientifique en faveur de l'efficacité des HIFU dans cette indication lorsqu'on veut évaluer l'efficacité des HIFU dans d'autres localisations de l'endométriose comme les atteintes recto-sigmoïdiennes.

Yang *et al* sont les premiers à avoir débuté en 2002 une étude clinique sur le traitement de lésions d'adénomyose en HIFU, qu'ils ont publiée en 2009. Ils ont alors démontré la possibilité de créer des lésions HIFU avant hystérectomie pour adénomyose focale chez 30 patientes, en utilisant une sonde de 20 mm de diamètre spécifiquement produite par la firme HAIFU® (Chongqing, China) qui pouvait venir directement au contact de l'utérus.¹⁷³ En 2008, Fukunishi *et al* rapportaient le traitement de 20 patientes avec une adénomyose à l'aide d'un appareil HIFU guidé par IRM, avec une amélioration significative des symptômes à 6 mois.¹⁷⁴ L'équipe de Zhou *et al* ont quant-à-eux évalué dans le même temps l'efficacité d'un traitement transpariétal en utilisant un appareil HIFU échoguidé chez 78 patientes présentant une adénomyose avec dysménorrhées et ménorragies. Avec un suivi médian de 24 mois pour 69 patientes, ils rapportaient une amélioration des symptômes chez 89.9% des patientes (n=62).¹⁷⁵ Dans cette étude, une IRM réalisée à J1 montrait des lésions de nécrose de coagulation chez 87% des patientes avec 68% des patientes qui présentaient un ratio de

déperfusions de la lésion d'adénomyose supérieur à 50%.¹⁷⁵ Le traitement HIFU était bien supporté en dehors de douleurs légères dont l'EVA restait inférieure à 4 et aucun événement indésirable grave n'était rapporté. Une équipe coréenne rapporte également une très grosse étude rétrospective sur 346 patientes traitées pour adénomyose dans un seul centre, montrant une amélioration symptomatique à 12 mois chez près de 60% des patientes avec une amélioration significative de la qualité de vie globale.¹⁷⁶ Le Tableau 2 montre une revue de l'efficacité du traitement à moyen et à long terme dans 4 études prospectives avec des taux compris entre 83 et 100% jusqu'à plus de 3 ans.

Comme dans le cas des fibromes utérins, plusieurs équipes se sont intéressées aux facteurs prédictifs de l'efficacité de la procédure. Dans leur série de plus de 208 patientes suivies pendant un minimum de 40 mois, Liu *et al* montrent que le ratio de Volume Non Perfusé (NPV) post-traitement est corrélé comme l'âge au taux d'efficacité de la procédure à long terme.¹⁷⁷ De même, Zhang *et al* ont montré que les patientes présentant une adénomyose focale répondaient significativement mieux que celles présentant une adénomyose diffuse en IRM.¹⁷⁸

Tableau 2 : Efficacité à moyen et long terme du traitement HIFU de l'adénomyose sur les dysménorrhées.

Auteurs : année (Ref.)	Interventions	Patients	Suivi	Taux d'efficacité
Fukunishi H. <i>et al.</i> : 2008 ¹⁷⁴	MRgHIFU	20	6	100%
Zhou M. <i>et al.</i> : 2011 ¹⁷⁵	USgHIFU	69	24.2	89.9%
Shui L. <i>et al.</i> : 2015 ¹⁷⁹	USgHIFU	203	24	82.3%
Liu X. <i>et al.</i> : 2016 ¹⁷⁷	USgHIFU	208	40	83.2%

Légende : MRgHIFU : HIFU guide par IRM, USgHIFU : HIFU guidé par échographie / Efficacité : taux d'amélioration des dysménorrhées (EVA pré-traitement VS EVA post-traitement) sur le nombre total de patientes traitées / essais prospectifs seulement

Concernant la sécurité et la tolérance du traitement, les principales complications graves rapportées concernaient des brûlures cutanées et des atteintes neurologiques des racines

sacrées (principalement des douleurs du sacrum et une hypoesthésie ou des douleurs des membres inférieurs) qui n'étaient pas rares.^{174, 175} Toutefois, avec l'amélioration du matériel et l'expertise des praticiens, le taux de complication rapporté dans la littérature semble diminuer fortement dans les grandes séries récentes. Ainsi, Liu *et al* et Lee *et al* rapportent un taux de complications graves inférieur à 1% des procédures, avec pour la grande majorité une disparition spontanée dans les 2 semaines suivant le traitement.^{176, 177} La société HAIFU® (Chongqing, China) rapporte le traitement de 10310 patientes pour adénomyose entre 2011 et 2015 avec son modèle « JC », pour un taux de complication global de 23% des patientes traitées. L'analyse de ces effets secondaires retrouve des douleurs pelviennes dans 22% des cas, des pertes vaginales dans 11% des cas et des douleurs sacrées dans 6% des cas. Sur l'ensemble des patientes, 13 (0,1%) ont rapporté un déficit sensitif et ou d'une douleur d'un membre inférieur, qui se sont résorbés spontanément pour l'ensemble d'entre elles entre 2 semaines et 2 mois après le traitement. Il est également rapporté 21 brûlures cutanées (0.2%) et 2 plaies digestives (0.02%), classées comme les complications les plus graves, les 2 dernières ayant nécessité une intervention chirurgicale.¹⁸⁰

En définitive dans l'adénomyose, les HIFU, qu'ils soient appliqués au moyen d'un dispositif guidé par IRM ou par échographie, semblent être une alternative sûre et assez efficace au traitement chirurgical de référence qu'est l'hystérectomie. Comme les autres traitements « conservateurs » de l'adénomyose, à l'image de l'endométréctomie ou des techniques d'embolisation des artères utérines, les HIFU présentent une efficacité significative mais imparfaite. La persistance de symptômes douloureux tels que les dysménorrhées ou les dyspareunies après traitement complet d'une adénomyose dans certaines études pourrait également être liée à la méconnaissance de lésions d'endométrioses pelviennes qui lui sont souvent associées.¹⁸⁰ Ainsi, toute patiente traitée pour une adénomyose et à plus forte raison en cas de résistance au traitement devrait se voir proposer un bilan diagnostique d'endométriose.

HIFU et endométriose

La seule application des HIFU rapportée dans l'endométriose non utérine concerne le traitement des lésions d'endométriose de paroi par HIFU guidé par échographie. En effet, Luo *et al* ont déjà rapporté une série de 32 patientes présentant une endométriose pariétale

qu'ils ont traitée à l'aide du modèle JC-200 de la marque HAIFU® (Chongqing, Chine). Dans cette étude rétrospective, les auteurs rapportaient une diminution significative du volume des lésions 6 mois après le traitement par HIFU par rapport au volume initial (respectivement $1,33 \pm 0,31$ cc vs $2,80 \pm 0,12$ cc, $p < 0,05$), ainsi qu'une amélioration significative des symptômes douloureux à 6 mois (EVA post-HIFU : 1.80 ± 0.3 ; contre EVA pré-HIFU = 6.80 ± 2.64).¹⁸¹

De même, Zhu *et al* montrent dans un essai comparatif rétrospectif non randomisé sur 51 patientes une absence de différence significative sur les symptômes douloureux à 1, 3, 6 et 12 mois post-traitement entre les HIFU échoguidés et le traitement chirurgical, avec l'avantage pour la chirurgie d'une absence de lésion palpable résiduelle, mais l'avantage pour les HIFU d'une absence de cicatrice, de saignements nuls et d'une durée d'hospitalisation plus courte.¹⁸² L'équipe de Zhao rapporte également des résultats similaires sur une série rétrospective de 54 patientes.¹⁸³

1.4. Objectifs généraux de la thèse

Nous avons donc vu dans la première partie de cette introduction que l'endométriose profonde recto-sigmoïdienne est une pathologie qui provoque des symptômes douloureux qui impactent la qualité de vie des patientes. Lorsque les patientes ne sont pas soulagées efficacement par les traitements médico-hormonaux ou lorsqu'elles envisagent une grossesse, le traitement de référence qui leur est proposé est la résection chirurgicale des lésions. Ce traitement lourd et invasif, est responsable chez ces patientes jeunes d'un nombre important de complications ou d'effets indésirables à court et à long terme, en particulier pour les lésions rectales.

Dans la deuxième partie de cette introduction, nous avons vu que les HIFU sont une alternative minimalement invasive à la chirurgie qui permet une destruction thermique et mécanique de lésions situées en profondeur sans abimer le tissu environnant. Ce traitement semble montrer un intérêt dans plusieurs champs de la médecine notamment en oncologie. L'utilisation des HIFU en gynécologie dans la prise en charge des fibromes utérins est aujourd'hui très répandue dans le monde et de nombreuses publications rapportent son efficacité et son innocuité. Enfin, l'efficacité très encourageante des HIFU dans l'adénomyose et l'endométriose pariétale, dont l'histologie et les mécanismes physiopathologiques sont

proches de ceux de l'endométriose profonde, en fait un candidat sérieux pour le traitement de l'endométriose recto-sigmoïdienne.

Notre laboratoire, le LabTAU, est impliqué depuis toujours dans le développement des ultrasons thérapeutiques et dans l'implémentation des HIFU dans la pratique clinique. Dans cette démarche, le LabTAU a contribué à la création de la société Technomed® et est resté très proche de la compagnie après sa fusion avec EDAP, qui produit aujourd'hui le dispositif FocalOne® utilisé pour le traitement transrectal des cancers localisés de la prostate et dont le LabTAU a contribué au développement.

Ainsi, au cours de cette thèse, nous avons tout d'abord testé cliniquement la faisabilité et la sécurité de l'utilisation du dispositif FocalOne® pour le traitement des lésions d'endométriose recto-sigmoïdienne par voie transrectale (Chapitre 2). Dans un deuxième temps, nous avons réalisé une étude sur pièces anatomiques pour d'une part mettre en évidence les limites techniques de la sonde FocalOne® pour le traitement de lésions recto-sigmoïdienne chez la femme, et d'autre part tester une autre sonde développée dans le LabTAU de plus petite taille et montée sur un endoscope souple comme alternative à la sonde FocalOne® (Chapitre 3). Dans un troisième temps, nous avons analysé les données d'imagerie de la première phase de l'étude clinique ci-dessus pour proposer un algorithme de sélection des patientes visant à augmenter le taux de faisabilité du traitement (Chapitre 4). Dans un quatrième temps, nous avons réalisé une seconde étude clinique non interventionnelle visant à déterminer les propriétés acoustiques de l'intestin normal et des lésions d'endométriose recto-sigmoïdienne sur pièces de résections recto-sigmoïdienne (Chapitre 5). Enfin, nous avons mis au point un modèle murin d'endométriose sous cutanée puis évalué in-vivo l'efficacité clinique et histologique des HIFU (Sonde FocalOne®) sur l'endométriose en fonction de la puissance acoustique utilisée (Chapitre 6).

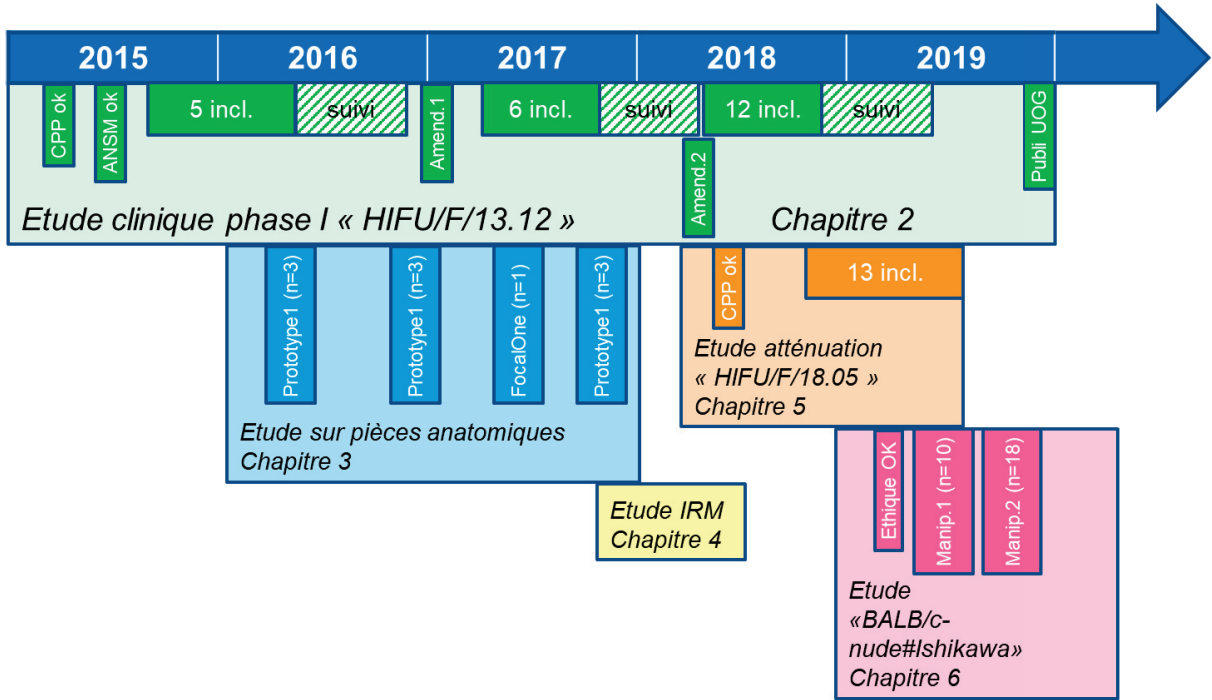
1.5. Cadre temporel de la thèse

Les travaux rapportés dans cette thèse s'étendent sur toute la durée de l'étude clinique de phase I (« HIFU/F/13.12 ») entre sa validation par le comité de protection des personnes (CPP) en Mars 2015 et l'acceptation du manuscrit en décembre 2019.

Pour aider le lecteur à mettre en perspective les différents résultats présentés dans ce travail aussi bien entre eux et que par rapport à cette étude clinique, nous proposons une frise

chronologique qui schématise la durée de chacune des parties et qui est présentée sur la Figure 12. Le numéro du chapitre correspondant est indiqué pour chaque composante de cette thèse.

Figure 12 : Frise chronologique de la thèse.



Légende : CPP : comité de protection des personnes / ANSM : agence de sécurité du médicament / Amend. = amendement / Incl. = inclusions / Publi. = Publication / Manip. = manipulation

2. Evaluation de la faisabilité d'un traitement transrectal par HIFU échoguidés de l'endométriose profonde postérieure recto-sigmoïdienne chez l'humain à l'aide du dispositif FocalOne®

2.1. Introduction du chapitre

La prise en charge de l'endométriose recto-sigmoïdienne est un véritable défi pour l'équipe multidisciplinaire de prise en charge de l'endométriose. En effet, tandis que la majorité des patientes souffrant d'endométriose ovarienne, superficielle ou d'endométriose urinaire vont être relativement bien améliorées par un traitement médical hormonal lorsqu'il obtient une aménorrhée durable, les patientes souffrant d'une endométriose profonde postérieure ont souvent des symptômes résistants au traitement, notamment les dyspareunies profondes. De même, alors que la grande majorité des patientes présentant une endométriose extra-digestive lorsqu'elle nécessite une prise en charge chirurgicale, va pouvoir bénéficier d'un traitement par coelioscopie en ambulatoire, les patientes présentant une atteinte digestive vont souvent justifier une intervention plus longue, une hospitalisation de 7 à 10 jours, et un taux plus important d'iléostomie de protection et de laparotomie.⁸⁰ Les complications précoces sont dominées par les lâchages de sutures et les fistules recto-vaginales qui surviennent dans 3,7% et 4,3% des cas respectivement, tandis qu'une iléostomie est réalisée dans 20% des cas environ.^{184, 185} Les complications à long terme notamment urinaires et digestives sont un peu moins bien évaluées dans la littérature mais sont encore plus invalidantes et persistent souvent longtemps après la chirurgie.^{88, 185, 186}

Dans un premier temps il est important de toujours interroger les patientes à la recherche de signes évocateurs d'une atteinte digestive et en particulier de douleurs à l'exonération et de rectorragies cataméniales.^{41, 66, 67} Lorsqu'une chirurgie est envisagée, il est indispensable d'affirmer ou d'éliminer de façon quasi-certaine une atteinte rectale ou sigmoïdienne pour planifier au mieux l'intervention et informer clairement la patiente sur le type de chirurgie et les suites opératoires attendues. Lorsqu'une atteinte rectale ou sigmoïdienne est suspectée, il est souvent difficile pour l'équipe pluridisciplinaire et pour la patiente de choisir la stratégie thérapeutique, d'autant plus que les atteintes sont volumineuses ou multiples et que le désir de grossesse de la patiente est au premier plan. La lourdeur du traitement, le risque de complications, la nécessité éventuelle d'une dérivation digestive et le retard à la mise en route

d'un projet obstétrical sont autant d'arguments qui peuvent conduire l'équipe et la patiente à éviter ou différer la prise en charge chirurgicale, au détriment parfois d'un contrôle efficace des symptômes cliniques. Dans ce cadre en particulier, une alternative mini-invasive peu risquée et conservatrice au traitement chirurgical serait hautement souhaitable pour les patientes.

Nous avons vu plus haut que les ultrasons thérapeutiques, depuis leur première descriptions en 1942 par Lynn *et al*, ont peu à peu pénétré de nombreux champs de la médecine, avec des indications de plus en plus large au grès des innovation technologiques et des progrès des outils diagnostiques et en particulier de l'échographie.¹⁰⁹ En concentrant l'énergie d'ultrasons de haute intensité, il est donc possible de créer une lésion élémentaires au niveau du point focal.⁹⁵ La juxtaposition dans l'espace de plusieurs lésions élémentaires créés par chaque tir d'HIFU conduit à la coagulation et la nécrose d'un volume cible de tissu, sans altérer les tissus environnants. Comme nous l'avons vu plus haut, ce traitement est communément utilisé dans le traitement du cancer localisé de la prostate.^{187, 188} FocalOne® est un dispositif combinant une sonde d'HIFU transrectal guidée par échographie et reliée à un système de refroidissement à eau et une console informatique, le tout intégré à une table d'examen permettant l'installation du patient. C'est la 3^e génération de sonde d'HIFU transrectal de la compagnie EDAP-TMS. La Figure 13 montre l'ensemble des composants du dispositif FocalOne®.

Les nombreuses publications montrant l'efficacité des HIFU, notamment dans le cadre des fibromes et de l'adénomyose nous ont conduit à évoquer leur utilisation dans l'endométriose comme alternative au traitement chirurgical. Il nous a semblé que les lésions recto-sigmoïdiennes, de par leur fréquence, et de par la complexité de leur prise en charge chirurgicale pourrait être un candidat idéal. Enfin, le dispositif FocalOne®, avec sa sonde transrectale (TR-HIFU) contrôlée par échographie avec possibilité d'utilisation de la technologie de fusion d'image « échographique et IRM », semblait être la solution la plus adaptée à la localisation profonde de ces lésions.

L'utilisation d'un nouveau dispositif médical chez l'homme en pratique clinique obéit à une législation extrêmement stricte. Le dispositif FocalOne®, spécifiquement développé pour le traitement du cancer de la prostate chez l'homme, a validé chacune des étapes précliniques

ainsi que différentes études cliniques avant de pouvoir être utilisé en pratique courante. Malgré une localisation souvent plus profonde des lésions rectales et malgré des variations anatomiques importantes entre le bassin féminin et le bassin masculin, il nous a semblé envisageable de tester la sonde originale de FocalOne® directement chez la femme sans modifications préalables, qui auraient alors nécessité de revalider un certain nombre d'étapes de sécurité. La proximité géographique d'EDAP-TMS (Vaulx-en-Velin, France) et le partenariat existant avec le LabTAU ont également beaucoup facilité la mise en place de cette étude.

Dans notre première étude clinique, l'objectif principal était donc d'évaluer la faisabilité de l'utilisation de la sonde transrectale échoguidée de FocalOne® pour cibler les lésions d'endométriose recto-sigmoïdienne et effectuer un traitement HIFU. Nos objectifs secondaires étaient l'évaluation de la sécurité de la procédure, ainsi que la mise en évidence d'arguments en faveur d'une efficacité morphologique et clinique des HIFU sur l'endométriose digestive.

2.2. Matériel et méthode

2.2.1. Type d'étude

Nous avons réalisé une étude clinique de phase I, prospective non randomisée, non contrôlée et monocentrique. Toutes les patientes ont été prises en charge, traitées et suivies au sein du service de gynécologie de l'hôpital de la Croix-Rousse (Hospices Civils de Lyon, France. Université Lyon 1). Il s'agissait d'une étude interventionnelle de faisabilité impliquant un dispositif médical validé pour l'utilisation en pratique clinique (marquage CE) dans une indication autre que l'endométriose. Ce protocole était donc soumis à la législation française sur la recherche impliquant la personne humaine (RIPH) de type 1.

2.2.2. Population de l'étude

Dans une première étude, onze patientes ont été incluses entre septembre 2015 et juillet 2017. Dès l'ouverture de l'étude, l'inclusion était proposée à toutes les patientes avec une endométriose profonde qui présentaient l'ensemble des critères d'inclusion et qui ne présentaient aucun critère de non inclusion.

Les critères d'inclusion étaient initialement : la présence d'une lésion d'endométriose profonde postérieure (EPP) symptomatique isolée avec infiltration de la musculature digestive

du rectum et/ou du sigmoïde isolée avec atteinte rectale ou sigmoïdienne à l'imagerie peropératoire, résistante au traitement médical et donc considérée comme candidate au traitement chirurgical. Les critères d'exclusion étaient initialement : l'âge de moins de 35ans, les patientes enceintes ou ayant encore un projet obstétrical à court ou à long terme, l'absence de maîtrise du Français, les antécédents de chirurgie rectale ou sigmoïdienne, l'existence d'une anatomie anorectale anormale ou une maladie inflammatoire chronique de l'intestin et également les patientes insuffisantes respiratoires, insuffisantes cardiaques, coronariennes, avec une hypertension sévère ainsi que celles allergiques au latex ou à l'hexafluorure de soufre (SONOVUE®).

Devant les difficultés d'inclusion (5 patientes incluses entre le 22 septembre 2015 et le 25 avril 2016), une modification substantielle du protocole a été déposée auprès de l'ANSM pour demander la modification des critères d'inclusion et d'exclusion afin de permettre l'inclusion des patientes de plus de 25 ans, ne présentant pas de grossesse en cours (test de grossesse négatif en préopératoire) et n'ayant pas de projet de grossesse dans les 3 mois qui suivent la procédure HIFU (délai de réalisation de l'IRM de contrôle post-opératoire). Devant l'absence de complications majeures pendant la procédure et sur une période de 6 mois après le traitement des 5 premières patientes, la modification des critères d'inclusion a été acceptée par l'ANSM en novembre 2016.

Une seconde série de 12 patientes a été incluse et traitée entre avril 2018 et octobre 2018. Les critères d'inclusion comprenaient toujours la présence d'une lésion d'EPP symptomatique isolée avec infiltration de la musculature digestive, résistante au traitement médical et donc des patientes considérées comme candidates au traitement chirurgical, mais les critères étaient cette fois étendus à l'ensemble des femmes âgées de 18 ans ou plus. Suite à l'analyse des échecs de la première série de patientes, les patientes présentant une lésion sigmoïdienne ou rectale haute à plus de 15cm de la marge anale ont été exclues. Les autres critères d'exclusion restaient inchangés.

La notice d'information était donnée par le médecin investigateur à la patiente. L'investigateur informait également la patiente, répondait à ses questions et s'assurait de sa bonne compréhension de l'étude. Après un délai de réflexion, la patiente donnait son accord pour participer à l'étude en signant un consentement libre et éclairé qui était remis au médecin

investigateur. Une patiente était incluse dans l'étude uniquement si elle correspondait à tous les critères d'inclusion et à aucun critère de non inclusion, et seulement après signature du consentement libre et éclairé en double exemplaire.

2.2.3. Caractéristiques du dispositif focale One

La société EDAP TMS, commercialise des dispositifs médicaux utilisant les ultrasons focalisés transrectaux pour le traitement des cancers localisés de la prostate. Le Focal One® (Figure 13), est la troisième génération de ce dispositif après « Ablatherm® Maxis » commercialisé en 2000 et « Ablatherm® Imagerie Intégrée » commercialisé en 2005. Il a été développé conjointement par l'INSERM (LabTAU, Unité 1032), les Hospices Civils de Lyon (service d'urologie de l'Hôpital Edouard Herriot) et la société EDAP TMS (Vaulx-en-Velin, France). Il est commercialisé en France depuis juin 2013 et aux Etats-Unis depuis juin 2018.

Figure 13 : vue d'ensemble du dispositif Focal One®



Ce dispositif a été créé dans l'objectif de permettre un traitement modulable des cancers localisés de la prostate, avec en particulier la possibilité de limiter le traitement HIFU aux zones cancéreuses intra-prostatiques (traitement « focal ») afin de limiter les effets secondaires urinaires et sexuels des traitements totaux de la prostate. De ce fait, la sonde du FocalOne® a surtout été développée pour s'adapter à l'anatomie du pelvis masculin et au traitement d'un volume situé en avant du rectum entre 2 et 7 cm au-dessus de la marge anale.

Ce dispositif récent intègre plusieurs avancées technologiques avec d'une part la Fusion échographie/IRM, qui permet la comparaison en temps réel des images de l'IRM préopératoire et celles de l'échographie per opératoire en vue d'optimiser la localisation des cibles en échographie et d'autre part échographie de contraste avec SONOVUE® dans le but de faciliter la planification du traitement et le contrôle post-opératoire de la lésion.

Comme nous l'avons vu plus haut (Chapitre 1.3.2.), le traitement HIFU des adénocarcinomes prostatiques a prouvé sa précision et son efficacité avec plus de 20 ans d'expérience et des résultats de survie spécifique et de survie sans métastases proches de ceux des standards du traitement du cancer localisé de la prostate^{156, 189-192}. Une prise en charge par la CPAM a été obtenue récemment dans le cancer de prostate validant officiellement l'intérêt de cette procédure (Arrêté du 7 mai 2014).

La sonde endorectale du FocalOne® d'un transducteur d'échographie diagnostique semi-sphérique de 25mm de diamètre permettant l'acquisition d'une image bidimensionnelle dans le plan perpendiculaire au grand axe de la sonde passant par le milieu du transducteur. Autour de cet élément diagnostique, on trouve un transducteur sphérique tronqué de 70mm de hauteur par 42mm de largeur et composé de 16 éléments piézo-composites annulaires concentriques (Figure 15). Ce transducteur HIFU est couplé à un amplificateur multicanal qui, en variant les phases d'excitation électrique des différents éléments, permet de déplacer axialement le point de focalisation selon les principes de la focalisation dynamique décrits plus avant dans cette thèse. Ainsi, grâce à la focalisation dynamique, le FocalOne® peut atteindre une cible située entre 32mm et 67mm de profondeur. La tige de la sonde est un cylindre métallique rigide de 25mm de diamètre. Les dimensions de la sonde du FocalOne® sont représentées sur la Figure 14, tandis qu'une vue de la tête de la sonde est visible sur la Figure

15. Les caractéristiques physiques du transducteur de FocalOne® sont rassemblées dans le Tableau 3.

Figure 14 : Coupe sagittale et transversale de la sonde FocalOne®, illustrant ses dimensions

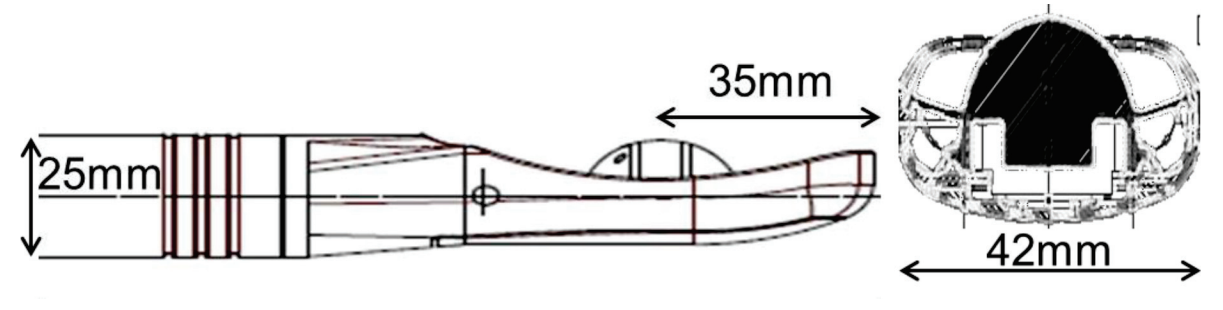


Figure 15 : Tête de la sonde du FocalOne®, vue de Face



Légende : La sonde endorectale contient un transducteur HIFU (partie périphérique lisse et noire) pour délivrer les ultrasons thérapeutiques et un transducteur diagnostic (bille noire centrale) permettant de localiser et de suivre les zones à traiter avant et pendant le traitement HIFU.

Tableau 3 : Principales caractéristiques physiques du transducteur HIFU de la sonde FocalOne®

Fréquence du transducteur HIFU	3 MHz
Diamètre	57.5mm
Distance focale naturelle	60mm
Troncature	35mm
Diamètre d'ouverture	24.8mm
Tache focale sur l'axe longitudinal	Axe X: 0.58mm (-6dB)
Tache focale sur l'axe transversal	Axe Y: 1mm (-6dB)
Tache focale sur l'axe acoustique	Axe Z : 6.4mm (-6dB) à la focale naturelle

Les traitements ayant été réalisés à visée curative chez des patientes vivantes en remplacement de la chirurgie, aucune analyse histologique a posteriori de l'efficacité du traitement n'est disponible.

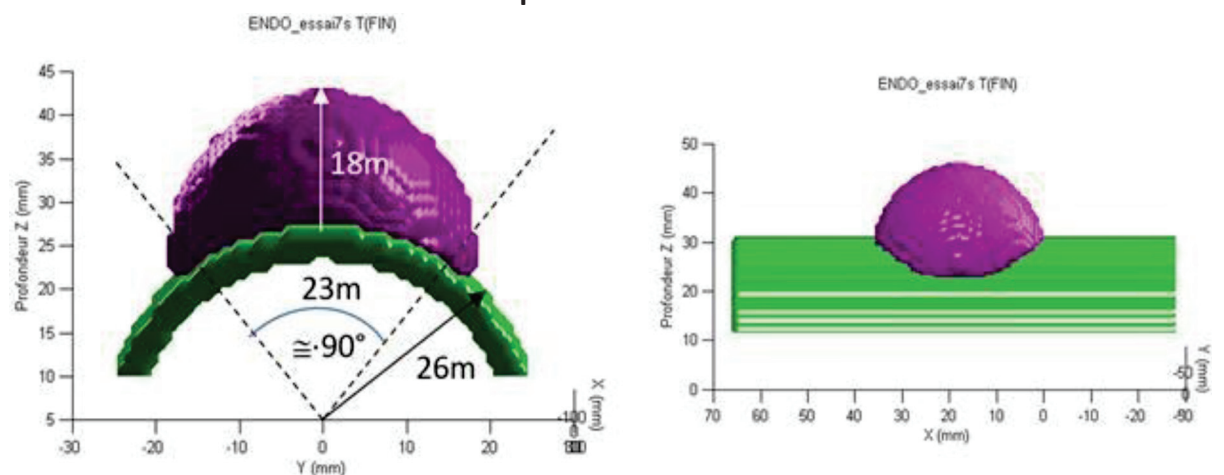
2.2.4. Modélisation de l'atténuation des nodules d'endométriose et paramétrage du dispositif FocalOne®

Comme nous l'avons décrit plus avant, l'efficacité thérapeutique des HIFU est dépendante de la dose d'énergie ultrasonore déposée dans les tissus. Ce dépôt d'énergie est lui-même gouverné par 3 paramètres principaux que sont la puissance acoustique, la durée du tir et l'atténuation acoustique. Lorsque nous avons mis au point la première étude clinique de faisabilité, nous n'avions que peu de données sur l'atténuation acoustique de l'intestin normal et aucunes sur celle des nodules d'endométriose. Ainsi, les conditions d'expositions nécessaire pour traiter les nodules d'endométriose recto-sigmoïdienne ont dû être estimées par simulation numérique au sein du LabTau. Ces travaux de simulation ont été confié au Dr Françoise Chavier (LabTau, INSERM-1032, Lyon) qui avait déjà contribué par son expertise à

la détermination des conditions d'expositions des traitements focalisés par HIFU des cancers localisés de la prostate par FocalOne® en collaboration avec la compagnie EDAP-TMS®.

La modélisation informatique du traitement était basée sur un nodule théorique maximal de 35x35x15 mm soit 11 cc environ posé sur la surface concave d'une paroi rectale également théorique (Figure 16). Nous avons réalisé plusieurs simulations numériques pour des traitements thermiques de nodules théoriques pour des volumes compris entre 1 et 11 cm³. La séquence thérapeutique permettant le meilleur compromis entre ablation complète du nodule et préservation du rectum a été déterminée en faisant des hypothèses sur les paramètres acoustiques des tissus traités et environnants.

Figure 16 : Représentation d'un nodule d'endométriase théorique à l'aide du logiciel Ablasim® de simulation de traitement par HIFU.



légende : sur le graphique de gauche, un nodule théorique de 15mm d'épaisseur est représenté posé sur une paroi intestinale théorique de 3mm d'épaisseur distendu par le ballonnet de la sonde du FocalOne®. Sur le graphique de droite, le même nodule et la paroi digestive représentés « à plat ».

La nature exacte du nodule d'endométriase, et en particulier son atténuation acoustique, restait le point le plus incertain en raison de l'absence de données publiées concernant les caractéristiques acoustiques sur les lésions d'endométriase et la potentielle variation de ces caractéristiques en fonction de l'ancienneté des lésions, de la période du cycle menstruel ou du traitement hormonal suivi par les patientes. Une partie des données a donc été extrapolée en s'appuyant sur les caractéristiques acoustiques publiées concernant le traitement par HIFU

des fibromes.¹⁸⁹ Compte tenu de ces incertitudes, des valeurs comprises entre 2 et 9 Np.m⁻¹ à la fréquence de 3 MHz⁻¹ ont été utilisées pour l'atténuation des nodules endométriosiques et le risque de présence de microbulles liées à la vascularisation du nodule était considérée comme négligeable (la cavitation était donc considérée comme nulle).¹⁹³ Ainsi, nous avons conclu que la puissance acoustique nominale HIFU correspondant à 50% de celle utilisée dans les traitements des cancers de la prostate était probablement sûre dans toutes les conditions testées. Cette dose correspondait en pratique à la dose prévue pour le traitement des cancers de prostate en poursuite évolutive ou en récurrence locale chez des patients ayant préalablement reçu un traitement par radiothérapie et/ou curiethérapie. En simulant cette dose nominale pour les valeurs d'atténuation proposée ci-dessus, on obtenait des intensités acoustiques au niveau du point focal pouvant varier entre 413 à 3592 W/cm².

2.2.5. Evaluation pré-thérapeutique

Bilan d'imagerie pré-thérapeutique

Pour pouvoir être incluses dans l'étude clinique de phase I, les patientes devaient réaliser au préalable une rectosonographie en 3D ainsi qu'une IRM pelvienne. Pour les 11 premières patientes, une écho-endoscopie rectale a également été réalisée.

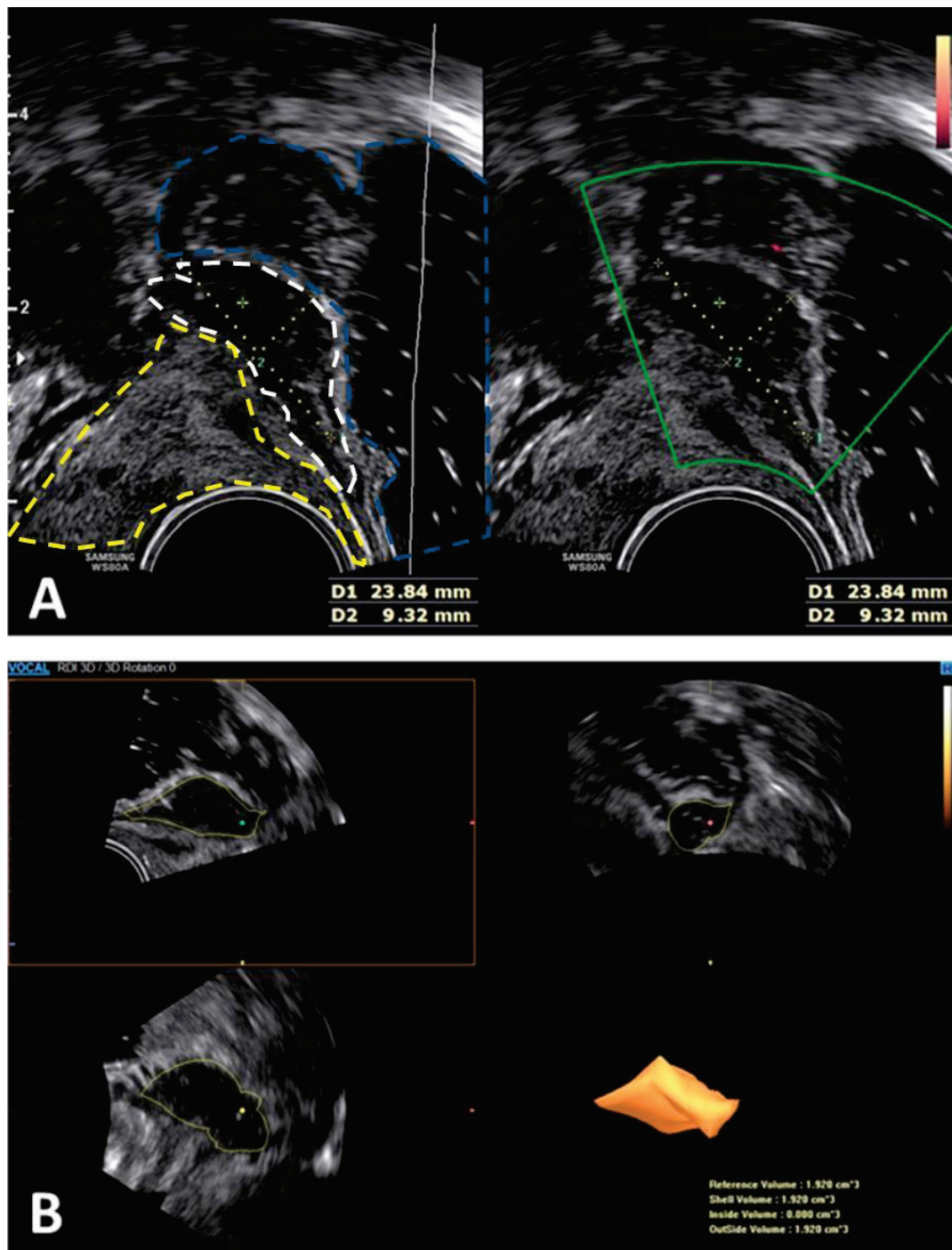
Dans cette étude de faisabilité, nous avons utilisé la procédure de la 3D-RSG, une technique d'échographie par voie vaginale associant la technologie 3D et l'utilisation d'eau comme contraste intra-rectal décrit il y a quelques années par notre équipe et décrite plus en détail dans l'introduction de cette thèse¹⁹⁴. Grâce à cette technique, il était possible de s'assurer de la visibilité du nodule en échographie et de définir les caractéristiques des lésions avec des modalités proches de celle utilisées avant et pendant le traitement par la sonde FocalOne®. L'acquisition des images en rectosonographie bidimensionnelle se fait dans le plan sagittal. Toutefois, l'acquisition d'images en 3D permettait la reconstruction du plan dit « C », correspondant au plan de coupe transversal et donc à celui du plan d'acquisition de la sonde diagnostique du FocalOne®.

Chaque patiente incluse dans l'étude se voyait donc proposer la réalisation d'une rectosonographie lors de l'inclusion, avec mesure de l'épaisseur, de la hauteur et la largeur

ainsi que du calcul du volume du nodule. Du fait de son accessibilité, de sa bonne tolérance par les patientes et de son faible coût, cet examen était renouvelé à 1, 3 et 6 mois après la procédure HIFU.

Comme nous l'avons vu plus avant, l'invasion du tube digestif était affirmée lorsqu'une lésion nodulaire hypoéchogène infiltrait la musculature du rectum ou du sigmoïde, entraînant l'épaississement et la déformation de la musculature par rapport à la musculature normale.¹⁹⁵ Le rectum était examiné à partir du canal anal jusqu'au sigmoïde, qui était suivi aussi loin que possible. Un exemple de nodule d'endométriose recto-sigmoïdienne en rectosonographie 2D et 3D de l'une des patientes incluses dans l'étude est visible sur la Figure 17.

Figure 17 : Nodule d'endométriose du haut rectum en rectosonographie 3-D :



Légende : A : Coupe sagittale du haut rectum en rectosonographie 2D. Sur l'image de gauche, la musculature hypoéchogène est épaissie par un volumineux nodule d'endométriose transpériétal de 24x9mm (en blanc). Le vagin et la base du col sont entourés de jaune et la lumière du rectum est visible en bleu. L'image de droite montre un nodule peu ou pas vascularisé au Doppler (cadre vert). B : Rectosonographie en 3D, en mode « triplan », avec reconstruction volumique du même nodule en mode « VOCAL® » (1.9cm³)

L'IRM pelvienne était réalisée en utilisant des séquences en pondération T2 et T1, sans et avec suppression du signal de la graisse. Des séquences de diffusion étaient également réalisées. Dans notre centre de la Croix-Rousse, nous avons l'habitude de proposer systématiquement une opacification vaginale par du gel d'échographie et une opacification rectale par du gel d'échographie et de l'eau bien que ces mesures ne soient aujourd'hui qu'une option dans les recommandations nationales.⁵¹ Dans la mesure du possible, l'examen est réalisé à vessie semi-remplie. Comme nous l'avons vu dans l'introduction, le diagnostic d'endométriose intestinale était retenu en IRM lorsqu'il était visualisé une masse hypo-intense en T2 mal limitée et fixée à la paroi intestinale. Des foci hyperintenses en T1 pouvaient être visualisés.⁴⁸ L'extension locorégionale des lésions, leurs limites en hauteur et en profondeur, leur taille et leur volume étaient définis sur la séquence T2 à l'aide d'une coupe sagittale passant par l'anus et éventuellement à l'aide d'une seconde coupe para-sagittale passant par le centre du nodule.

La localisation anatomique spécifique de la lésion était précisée en 3D-RSG et sur IRM selon la classification anatomique de la Société Nationale de Gastroentérologie (SNFGE) qui est présentée dans le Tableau 4¹⁹⁶

Tableau 4 : Classification anatomique du rectosigmoïde selon la SNFGE

Appellation	Distance par rapport à la marge anale	Distance par rapport au bord supérieur du sphincter anal
Bas rectum	0 à 5 cm	0 à 2 cm
Moyen rectum	5 à 10 cm	2 à 7 cm
Haut rectum	10 à 18 cm	7 à 15 cm
Sigmoïde	> 18 cm	> 15 cm

Questionnaires pré-thérapeutiques

À l'inclusion, chaque patiente complétait un auto-questionnaire validé dans l'endométriose, similaire à une échelle visuelle analogique (EVA), évaluant les symptômes gynécologiques et intestinaux (ANNEXE 3).¹⁹⁷ Elle complétait également une version française validée du questionnaire MOS 36-Short Form (SF-36) pour évaluer sa qualité de vie « générique » avant traitement (ANNEXE 4).¹⁹⁸⁻²⁰⁰ Le SF-36 fournit un profil de qualité de vie réparti selon les huit dimensions suivantes : l'activité physique (Physical Function: PF), les restrictions liées à l'état physique (Role Physical: RP), la douleur physique (Bodily Pain: BP), la santé globale (General Health: GH), la vitalité (Vitality: VT), les relations sociales (Social Function: SF), les restrictions liées à la santé émotionnelle (Role Emotional: RE) et celles liées à la santé mentale (Mental Health: ME). Deux scores globaux étaient également calculés à partir des dimensions précédentes : le score physique global (PCS: Physical Composite Score) et le score mental global (MCS: Mental Composite Score).

Les 12 dernières patientes du protocole, qui faisaient partie de la deuxième série de patientes, ont également complété la version courte du score EHP5 (endometriosis health profile short-version score) de qualité de vie « spécifique » de l'endométriose, le score de constipation KESS (symptom scoring system for constipation) ainsi que le score d'évaluation de la fonction sexuelle féminine « FSFI » (female sexual function index).²⁰¹⁻²⁰³

2.2.6. Protocole de l'étude

Les patientes étaient hospitalisées la veille de l'intervention et réalisaient une préparation intestinale par lavement (Dihydrogénophosphate de sodium 23,66g / Hydrogénophosphate de sodium 10,4g, Normacol[®]). Le traitement par HIFU était effectué au bloc opératoire, dans des conditions d'asepsies chirurgicales, sous rachianesthésie. La patiente était installée en décubitus latéral droit sur la table du FocalOne[®]. La sonde endorectale était recouverte d'un ballon rempli d'un liquide de refroidissement dégazéifié (Ablasonic[®]) permettant de faciliter la transmission des ultrasons, de refroidir la sonde et le rectum ainsi que de maintenir un contact étroit avec la paroi rectale.

Deux étapes indispensables étaient considérées pour évaluer la « faisabilité » de la procédure. La première étape consistait à localiser et évaluer le volume de la lésion d'endométriose avec la sonde diagnostique du FocalOne[®] après l'acquisition automatisé du nodule par le dispositif.

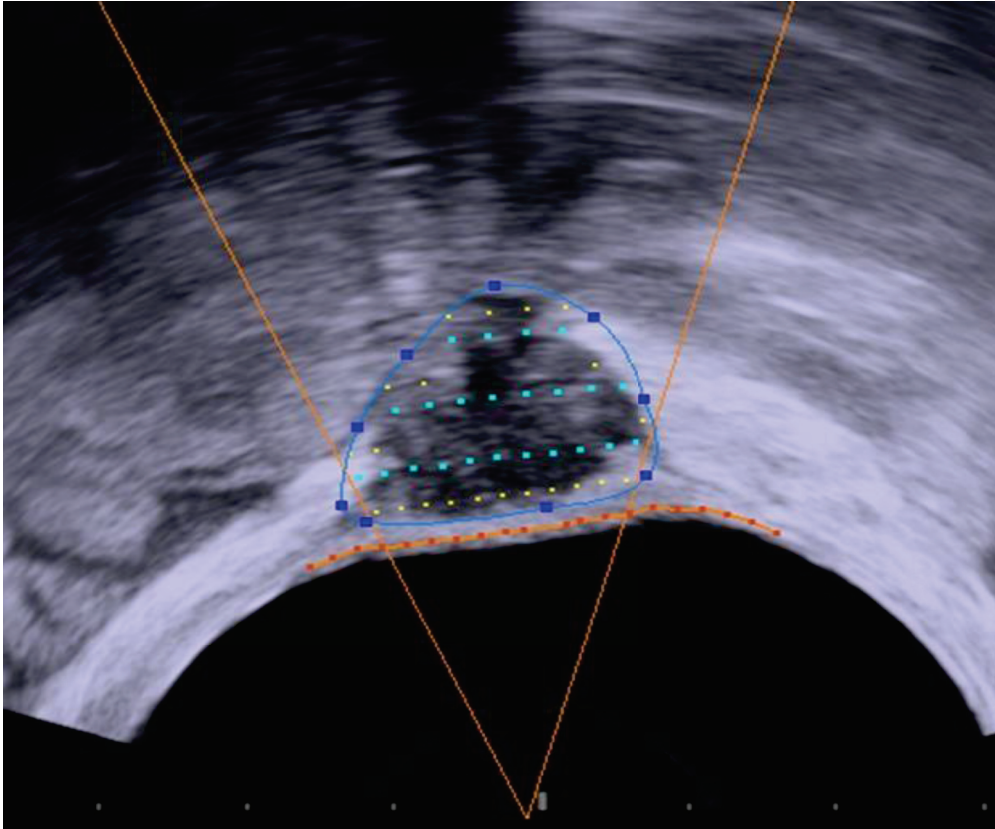
La deuxième étape consistait à planifier le traitement HIFU en repérant le nodule d'endométriose sur les différentes coupes successives espacées de 1,7mm obtenues suite à l'acquisition. Sur chaque tranche, l'opérateur définissait manuellement le contour de la zone à traiter qui correspondait aux limites de la lésion d'endométriose. Le logiciel FocalOne® répartissait alors automatiquement les foyers des tirs HIFU afin de couvrir entièrement la zone cible. La même procédure était effectuée sur chaque coupe transversale, afin de couvrir tout le volume de la lésion d'endométriose (Figure 18). Une fois les cibles HIFU définies sur l'ensemble du volume de la lésion, le traitement pouvait être débuté.

Durant le traitement, la distance focale était pilotée électroniquement par le logiciel le long de l'axe acoustique selon les principes de la focalisation dynamique, tandis que l'appareil contrôlait la position de la sonde en tournant la tête de la sonde dans le plan transversal et en reculant progressivement la sonde sur l'axe longitudinal. L'axe de la sonde restait toujours fixe dans le plan sagittal pour ne pas blesser la patiente.

La distribution et le nombre de tirs HIFU par section dépendaient directement de la taille et de la forme du nodule d'endométriose. Afin de prévenir le risque de fistule recto-vaginale, une marge de sécurité de 3 mm par rapport à la paroi interne du rectum était systématiquement respectée, comme cela est recommandé dans le traitement du cancer de la prostate quitte à respecter une partie du nodule situé au contact de la muqueuse le cas échéant (Figure 18).

Le protocole a fait l'objet d'une publication spécifique dans le journal « Ultrasound in Obstetrics & Gynecology », sous la forme d'une lettre à l'éditeur intitulée « Transrectal high-intensity focused ultrasound as focal therapy for posterior deep infiltrating endometriosis » (ANNEXE 1).²⁰⁴ Il a également été référencé sur le site ClinicalTrial.gov sous le numéro NCT03613298.

Figure 18 : Planification du traitement HIFU d'un nodule d'endométriose rectale par le dispositif FocalOne®



Légende : Nodule d'endométriose en coupe transversale vu par la sonde diagnostique du FocalOne®. Le chirurgien a repéré les contours du nodule sur cette coupe (bleu foncé) ainsi que la limite interne de la paroi rectale qui détermine une zone de sécurité de 3mm au contact du ballonnet (ligne orange). Le logiciel du FocalOne® a alors réparti 3 lignes de cibles qui constitueront autant de tir HIFU lors du traitement (points bleu-clairs).

2.2.7. Critères de jugements utilisés

Le critère d'évaluation principal de cette étude était la faisabilité qui était définie à la fois comme la capacité à détecter la lésion d'endométriose à l'aide du transducteur diagnostique du FocalOne® et comme la capacité d'atteindre l'ensemble des conditions de sécurité pour permettre le traitement par HIFU transrectale. Les critères de sécurité associaient : une distance sonde-nodule de plus de 32 mm (focale minimale du FocalOne®), une absence d'interposition d'intestin normal entre la sonde et le nodule ainsi que la possibilité d'un traitement au moins partiel en respectant une marge de sécurité de 3 mm entre le volume cible et la limite endoluminale de la muqueuse intestinale.

La sécurité du traitement par HIFU transrectal était évaluée par la collecte systématique de l'ensemble des événements indésirables observés au cours du suivi, qui étaient classés à la fois selon MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) et selon la classification de Clavien-Dindo. La classification MedDRA est une classification exhaustive des complications qui sont classées selon les grands systèmes anatomiques et fonctionnels du corps humain.²⁰⁵ Cette classification ne préjuge pas de la gravité des complications. A l'inverse, la classification de Clavien-Dindo est une classification chirurgicale introduite en 2004 qui permet de décrire la gravité des complications en fonction de la prise en charge qu'elles entraînent.²⁰⁶ Ainsi selon cette classification, un événement indésirable est dit de Grade I s'il ne justifie aucun traitement ou seulement la prescription d'un traitement symptomatique. Il est dit de grade II s'il nécessite un traitement médical non autorisé dans le grade I. Le grade III concerne les complications nécessitant un geste chirurgical endoscopique ou radiologique (IIIB si anesthésie générale nécessaire). En cas de transfert en soins intensifs la complication est classée de grade IV, tandis qu'un décès est classé V. La classification de Clavien-Dindo est détaillée dans le Tableau 5. Il est souvent admis que les événements indésirables sont « graves » ou « sévères » s'il sont classés entre les grades III et V, bien que cette distinction soit discutée par ses auteurs.²⁰⁷

Tableau 5 : Classification des événements indésirables selon Clavien et Dindo.

Grade I	Tout événement post-opératoire indésirable ne nécessitant pas de traitement médical, chirurgical, endoscopique ou radiologique. Les seuls traitements autorisés sont les antiémétiques, antipyrétiques, antalgiques, diurétiques, électrolytes et la physiothérapie.
Grade II	Complication nécessitant un traitement médical n'étant pas autorisé dans le grade 1.
Grade III	Complication nécessitant un traitement chirurgical, endoscopique ou radiologique.
IIIA	Sans anesthésie générale
IIIB	Sous anesthésie générale
Grade IV	Complication engageant le pronostic vital et nécessitant des soins intensifs
IVa	Défaillance d'un organe
IVb	Défaillance multi-viscérale
Grade V	Décès

L'efficacité clinique était quant à elle évaluée à l'aide des procédures d'imagerie et des questionnaires décrits ci-dessus (sous-chapitre 2.2.5).

2.2.8. Suivi des patientes

Toutes les patientes ont été systématiquement contactés entre le 8^e et le 12^e jour postopératoire pour leur permettre de signaler tout effet indésirable. Elles étaient ensuite suivies en postopératoire pendant 6 mois.

Les patientes étaient revues en consultation à 1 mois, 3 mois et 6 mois après le traitement. A cette occasion, un examen clinique était réalisé et elles étaient invitées à compléter à nouveau les questionnaires d'évaluation des symptômes gynécologiques et intestinaux (EVA) ainsi que les questionnaires de qualité de vie décrits ci-dessus (ANNEXE 3 et ANNEXE 4).

Un contrôle échographique par rectosonographie 3D était à nouveau réalisé à 3 et 6 mois après traitement HIFU. L'IRM était contrôlée une seule fois, 6 mois après le traitement.

2.2.9. Considérations éthiques

En raison de l'utilisation d'un dispositif médical déjà validé pour l'utilisation en pratique clinique (marquage CE) mais pas dans l'indication du traitement des endométrioses rectosigmoïdiennes, ce protocole était soumis à la législation française sur la recherche impliquant la personne humaine (RIPH) de type 1.

Après une information éclairée lors d'une consultation dédiée et après la remise d'une lettre d'information, toutes les patientes ont signé un consentement libre et éclairé préalablement à leur entrée dans l'étude. L'étude clinique a été approuvée par un comité d'éthique régional français (CPP SUD EST II, référence 2014-045-2) sous le numéro EudraCT 2014-A01728-39 et déclarée auprès de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament Française (ANSM) et de la Commission Nationale Informatique et Liberté française (CNIL). L'accord du CPP SUD-EST II est présenté en ANNEXE 5.

2.2.10. Analyses statistiques

Toutes les données des patientes ont été collectées et anonymisées sur une feuille de calcul Microsoft Excel (Microsoft Office®, Redmond, Washington, USA). Des analyses statistiques et des graphiques ont été créés avec le logiciel IBM SPSS Statistics v 24 (IBM, Armonk, N.Y, USA). En ce qui concerne l'analyse des données descriptives : les moyennes, les écarts-types et les intervalles de confiance à 95% ont été utilisés pour estimer la fiabilité des données. Le test de

Mann-Whitney-Wilcoxon a été utilisé pour comparer les données appariées pré- et postopératoires (incluant la taille des lésions, les questionnaires VAS et SF-36 des patients) et pour évaluer l'influence de la localisation de la lésion ou le caractère complet / partiel du traitement sur les différents critères de jugements. L'analyse du critère d'évaluation principal a été réalisée en intention de traiter. Pour les critères d'évaluation secondaires, les patientes avec des données manquantes ont été exclues de l'analyse pour le critère d'évaluation concerné. Une valeur de p inférieure à 0,05 était considérée comme significative. Aucune taille d'échantillon ou calcul de puissance n'a été calculé, car la limitation du nombre de patiente dans cette étude pilote était imposée par le comité d'éthique (D'abord dix puis jusqu'à vingt procédures effectivement réalisées).

2.3. Résultats

2.3.1. Caractéristiques des patientes

Entre juin 2015 et octobre 2018, vingt-trois patientes ont été incluses consécutivement dans l'étude. Aucune patiente éligible n'a refusé d'entrer dans l'étude. Les caractéristiques des patientes sont résumées dans le Tableau 6.

L'âge moyen des patientes étaient de 33,4 ans et 35% avaient au moins un antécédent de chirurgie pour endométriose. 34,8% des nodules concernaient le moyen rectum et 55,2% le haut rectum. Seules 3 patientes présentaient un nodule du sigmoïde, et du fait de la modification des critères d'inclusions toutes ont été incluses dans la première série de 11 patientes.

La procédure était réalisée sous rachianesthésie dans 22 cas (95,7%), tandis qu'une patiente a subi une anesthésie générale après refus d'une rachianesthésie (4,3%). La durée moyenne du traitement était de 55,6 minutes (ET \pm 21,6) de l'insertion au retrait de la sonde HIFU transrectale. Toutes les patientes étaient de retour à leur domicile le lendemain de l'intervention.

Tableau 6 : Caractéristiques des patientes

Caractéristiques	N = 23 patientes (20 traitées)
Age (années)*	33.4 ± 5.9 (34) [26-45]
IMC	22.1 ± 3.2 (21.3) [17.3-30.4]
Gestité (nombre de grossesse)	1 ± 1.3 (0) [0-5]
Parité (nombre d'accouchements>22SA)	0.45 ± 0.8 (0) [0-2]
Antécédent de chirurgie pour endométriose †	7 (35%)
Péritonéale superficielle	3 (13%)
Endométriome	2 (8.7%)
Vessie / cul de sac vésico-utérin	2 (8.7%)
Torus / LUS	2 (8.7%)
Localisation du nodule : †	
Moyen rectum	8 (34.8%); 7 traitées
Haut Rectum	12 (52.2%); 12 traitées
Sigmoïde	3 (13%); 1 traitée
* Moyenne ± ET. (médiane) [min-max] / † n (%) / LUS = Ligaments utérosacrés	

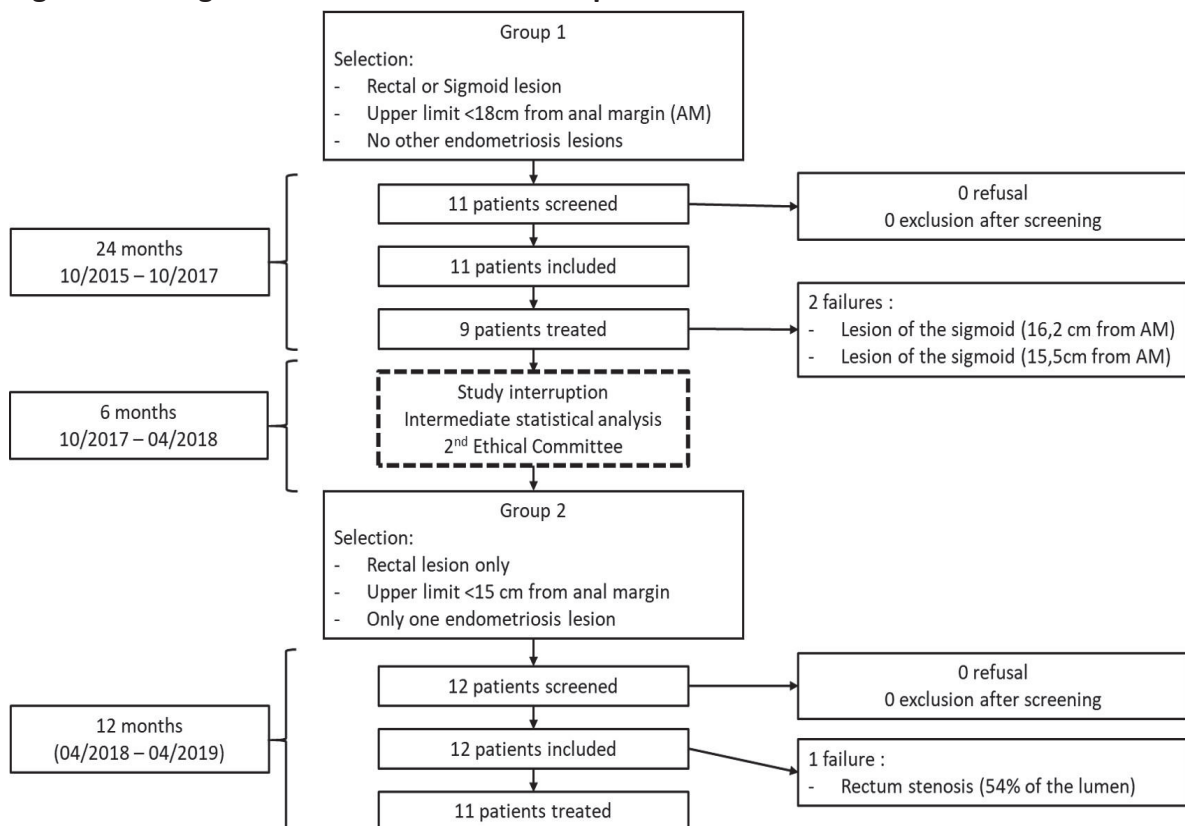
2.3.2. Résultats pour la faisabilité

Nous avons pu détecter la lésion d'endométriose chez les vingt-trois patientes, soit un taux de détection de 100%. Vingt des 23 patients remplissaient toutes les conditions de sécurité pour permettre un traitement HIFU, ce qui représentait un taux de faisabilité de 87,0%. Un traitement complet de la lésion était possible pour 13 patientes (65%). Sept autres patientes ont reçu un traitement partiel d'environ 50% du nodule (35%).

Les 2 premiers échecs ont été rapportés chez des patients présentant une lésion du sigmoïde avec des limites supérieures situées respectivement à 16,2 et 15,5 cm de la marge anale (ou plutôt de la partie haute du haut rectum selon les stricts critères de la SNFGE qui fixe le début du sigmoïde à 18cm de la marge anale). Le troisième échec était lié à une sténose du rectum estimée à 54% de la lumière sur la rectosonographie et l'IRM pelvienne avec contraste intra-rectal. La Figure 19 présente le diagramme de flux de l'étude.

Chaque tir HIFU durait une seconde et sa puissance acoustique variait en fonction de la distance focale. La fréquence de tir était fixe à 3 MHz. La durée cumulée moyenne de tir HIFU était de 210 secondes par patiente (SD +/- 114s) avec une puissance acoustique moyenne délivrée de 50,9 W (SD +/- 11,8). Nous avons essayé d'utiliser le contraste échographique intravasculaire par microbulles (SONOVUE®) lors des 6 premières procédures. Nous n'avons visualisé aucune variation de contraste objective avant ou après le traitement HIFU. Ainsi, pour éviter des risques inutiles pour les patientes, nous n'avons pas utilisé le SONOVUE® pour les procédures suivantes.

Figure 19 : Diagramme de flux de l'étude de phase I



2.3.3. Résultats morphologiques

En 3D-RSG préopératoire, les mesures moyennes de la hauteur, de la largeur, de l'épaisseur et du volume de la lésion étaient respectivement de 24.0mm (ET ± 6), 13.2 (ET +/- 4,3), 10,3 (ET +/- 5.4) et 2,4 cm³ (ET ± 2,5). En IRM préopératoire, les mesures moyennes de la hauteur, de la largeur, de l'épaisseur et du volume de la lésion étaient respectivement de 28,2 mm (ET ± 7,2), 25,1 (ET +/- 5,9), 11,9 (ET +/- 4,5) et 4,2 cm³ (ET ± 2,9).

Une réduction modérée du volume moyen des nodules en 3D-RSG était retrouvée à 3 et 6 mois après traitement par HIFU transrectaux (-0,8 cc, p = 0,16 et -0,6, p = 0,25 respectivement) qui n'étaient pas significatives. Seule la diminution de la largeur à 6 mois était significative (-5,5mm, p=0.04).

Les mêmes résultats ont été rapportés en IRM postopératoire à 6 mois avec une réduction modérée de la hauteur, de la largeur et du volume (-3,3 mm, p = 0,1; -2,4 mm, p = 0,025 et -0,2 cm³, p = 0,13 respectivement), mais qui n'était significatif que pour la largeur. Toutes les mesures de taille et de volume des nodules, avant et après le traitement HIFU, en 3D-RSG et IRM sont reportées dans le Tableau 7. Un exemple de nodule d'endométriose rectal montrant une diminution de la taille et du volume entre avant et après traitement HIFU est rapporté sur la Figure 20.

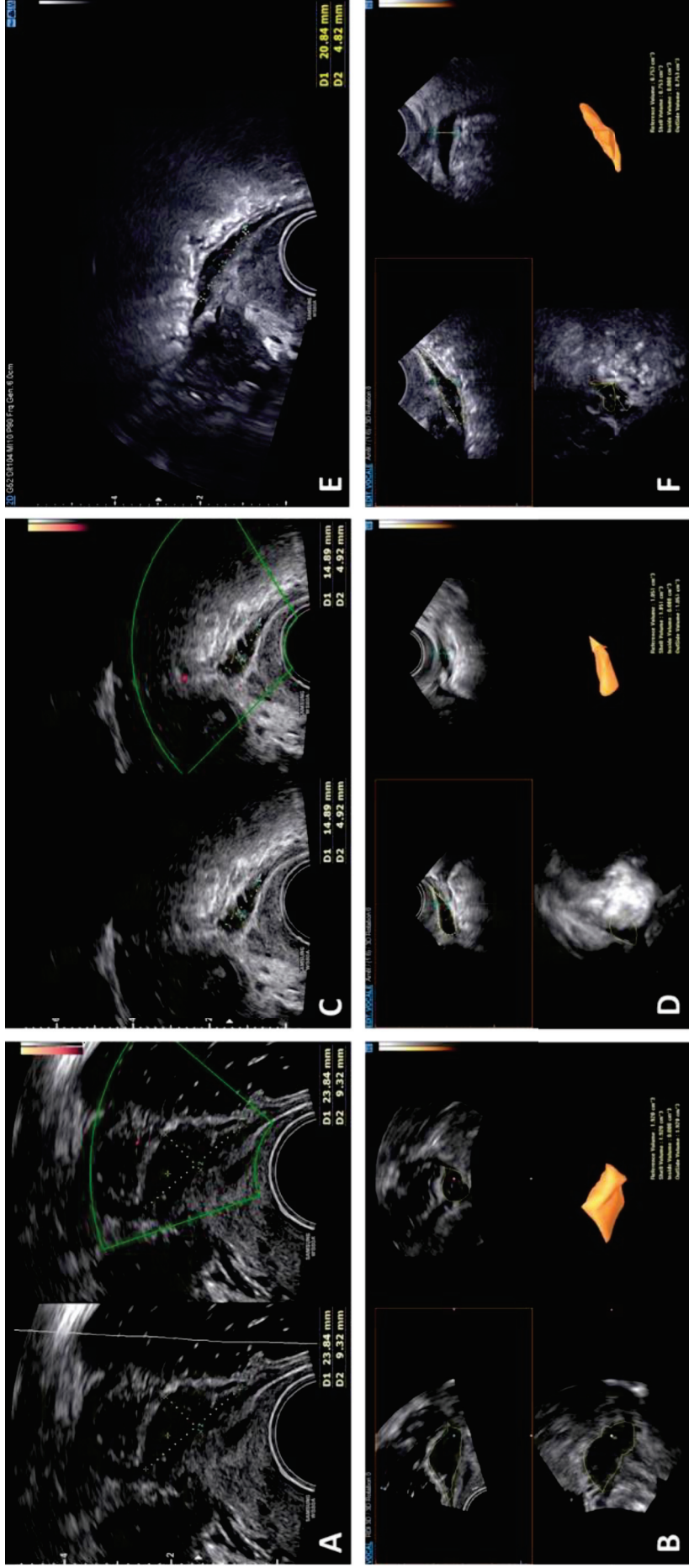
Tableau 7 : Comparaison des résultats pré-opératoire (M0) et post-opératoires en 3D-RSG à 3 mois (M3) et 6 mois (M6) et en IRM à 6 mois (M6) - données appariées

N=20	3D-RSG					IRM		
	M0	M3	M3-M0	M6	M6-M0	M0	M6	M6-M0
Hauteur(mm)	24,0 (6,0)	20,9(8,5)	-3,1	20,9(5,1)	-3,1	28,2 (7,2)	24,9 (8,4)	-3,3
Largeur (mm)	13,2 (4,3)	9,4(3,5)	-3,8	7,7 (2,6)	-5,5*	25,1(5,9)	22,7 (6,0)	-2,4*
Epaisseur (mm)	10,3 (5,4)	7,8(8,8)	-2,5	10,1 (6,1)	-0,2	11,9 (4,5)	10,4 (4,9)	-1,5
Volume (cm ³)	2,4(2,5)	1,7 (1,3)	-0,8	2,0 (1,4)	-0,6	4,2 (2,9)	4,0 (2,4)	-0,2

M0: "pré-HIFU", M3: "3 mois post-HIFU", M6: "6mois post-HIFU"

Comparaison Pré-HIFU et post-HIFU (Test de Mann-Withney-Wilcoxon) : * p-value <0.05

Figure 20 : Exemple d'un nodule avec une diminution de taille et de volume en entre avant et après le traitement par HIFU à 1 et 6 mois.



Légende : La ligne du Haut présente la taille du nodule et la ligne du bas présente le volume du nodule : avant (A et B) et après le traitement par HIFU à 1 mois (C et D) et 6 mois (E et F).

2.3.4. Résultats cliniques

2.3.4.1. Efficacité sur les symptômes cliniques

L'évolution pré et postopératoire des symptômes gynécologiques et intestinaux est résumée dans le Tableau 8 et dans la Figure 21.

Sur le plan des symptômes gynécologiques, les patientes présentaient en moyenne une EVA avant le traitement par HIFU à 7,0 pour les dysménorrhées et à 5,6 pour les dyspareunies. Sur le plan des symptômes digestifs, les patientes rapportaient une EVA moyenne avant traitement de 3,9 pour la diarrhée, de 5,9 pour la constipation, de 1,1 pour les rectorragies, de 4,4 pour les faux-besoins de défécation, de 6,8 pour les ténésmes et de 4,8 pour les dyschésies (douleurs à la défécation)

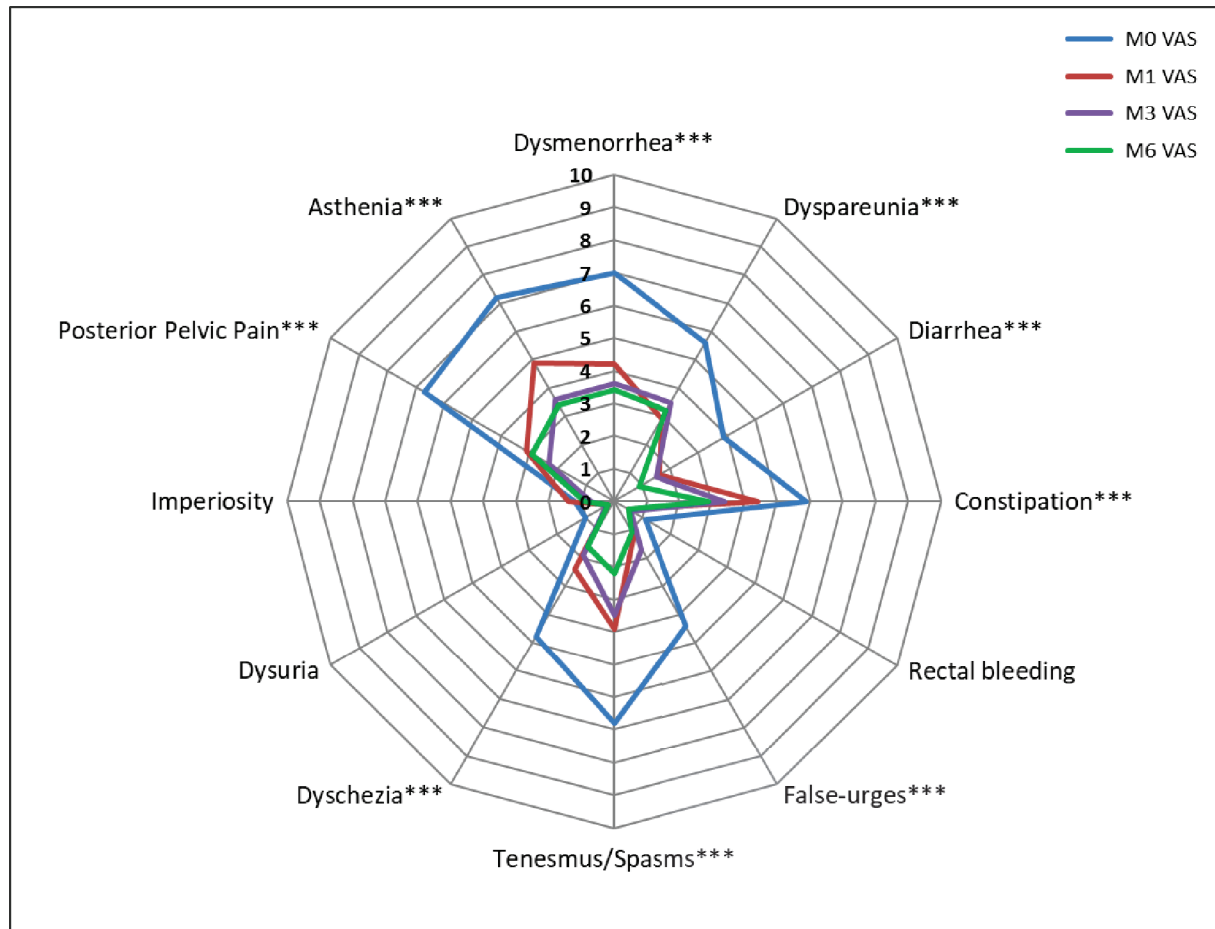
À 1 mois, 3 mois et 6 mois, il y avait une réduction significative du score EVA pour la dysménorrhée par rapport au score EVA préopératoire. C'était également le cas pour les dyspareunies, les diarrhées, la constipation, les faux besoins de défécation, le ténésme, les dyschésies et l'asthénie. Il n'y avait pas de différence significative entre avant et après le traitement par HIFU dans le cas des rectorragies et des symptômes urinaires liés à l'endométriose. Aucune variation significative des symptômes entre 1 et 6 mois après l'intervention n'a été observée ni dans un sens ni dans l'autre.

Tableau 8 : Comparaison de l'intensité des symptômes cliniques (EVA) en préopératoire (M0) et en post-opératoire à 1 mois (M1), 3mois (M3) et 6mois (M6) – Données appariées

Parameters (n=20)	Pre-op VAS (M0)	Postop VAS (M1)	Postop VAS (M3)	Post-op VAS (M6)
Mean.± SD. (median) [min-max]		Delta VAS M1—M0	Delta VAS M3—M0	Delta VAS M6—M0
Dysmenorrhea	7.0 ± 3.0 (7.5) [0-10]	4.2 ± 2.9 (5.5) [0-7] -2.8; p=0.003	3.6 ± 3.3 (3.5) [0-9] -3.4; p=0.002	3.4 ± 3.3 (3.0) [0-9] -3.6; p=0.004
Dyspareunia	5.6 ± 3.2 (7.0) [0-10]	2.9 ± 3.2 (2.5) [0-9] -2.7; p=0.008	3.5 ± 2.8 (4.0) [0-9] -2.1; p=0.012	3.2 ± 2.9 (3.5) [0-9] -2.4; p=0.006
Diarrhea	3.9 ± 3.8 (5.0) [0-10]	1.6 ± 2.4 (0.0) [0-7] -2.3; p=0.008	1.5 ± 2.5 (0.0) [0-7] -2.4; p=0.012	0.9 ± 1.5 (0.0) [0-5] -3; p=0.006
Constipation	5.9 ± 3.5 (6.5) [0-10]	4.4 ± 3.2 (4.0) [0-10] -1.5; p=0.024	3.4 ± 2.8 (3.0) [0-9] -2.5; p=0.015	2.9 ± 3.2 (2.0) [0-9] -3; p=0.002
Rectal bleeding	1.1 ± 2.8 (0.0) [0-9]	0.5 ± 1.9 (0.0) [0-8] -0.6 p=0.102	0.6 ± 2.4 (0.0) [0-10] -0.5; p=0.414	0.5 ± 1.9 (0.0) [0-8] -0.6; p=0.102
False-urges	4.4 ± 3.7 (4.5) [0-10]	1.2 ± 2.3 (0.0) [0-7] -3.2; p=0.009	1.7 ± 2.8 (0.0) [0-9] -2.7; p=0.026	1.1 ± 2.3 (0.0) [0-7] -3.3; p=0.007
Tenesmus	6.8 ± 3.5 (8.0) [0-10]	3.9 ± 3.1 (4.0) [0-8] -2.9; p=0.016	3.5 ± 3.4 (3.0) [0-10] -3.3; p=0.021	2.2 ± 2.9 (2.0) [0-9] -4.6; p=0.015
Dyschezia	4.8 ± 3.8 (6.5) [0-10]	2.4 ± 3.0 (1.0) [0-7] -2.4; p=0.005	1.9 ± 2.6 (0.5) [0-9] -2.9; p=0.005	1.6 ± 2.3 (0.0) [0-7] -3.2; p=0.003
Dysuria	1.0 ± 2.5 (0.0) [0-9]	0.2 ± 0.7 (0.0) [0-3] -0.8; p=0.102	0.3 ± 1.2 (0.0) [0-5] -0.7; p=0.109	0.2 ± 0.7 (0.0) [0-3] -0.8; p=0.109
Imperiosity	1.2 ± 2.7 (0.0) [0-8]	1.4 ± 1.8 (0.0) [0-5] +0.2; p=0.574	0.7 ± 1.6 (0.0) [0-5] -0.5; p=0.465	0.9 ± 2.1 (0.0) [0-8] -0.3; p=0.683
Posterior Pelvic Pain	6.7 ± 2.6 (7.5) [0-10]	3.1 ± 3.0 (2.5) [0-7] -3.6; p=0.002	2.2 ± 2.8 (1.0) [0-9] -4.5; p=0.002	2.9 ± 2.9 (3.0) [0-8] -3.8; p=0.002
Asthenia	7.2 ± 2.5 (8.0) [0-10]	4.9 ± 2.3 (5.0) [0-7] -2.3; p=0.002	3.6 ± 3.0 (3.0) [0-9] -3.6; p=0.003	3.4 ± 3.1 (3.0) [0-8] -3.8; p=0.002

*p < or = 0.05 / VAS: Visual Analogue Scale / SD: Standard Deviation / Pre-op: preoperative / Post-op: post-operative
Pre-HIFU versus post-HIFU comparison (Mann-Withney-Wilcoxon Test)

Figure 21 : Comparaison de l'intensité des symptômes en préopératoire (M0) et en postopératoire à 1 mois (M1), 3mois (M3) et 6 mois (M6).



Légende : VAS = EVA (échelle visuelle analogique) / ***=significatif à M1, M3 et M6

2.3.4.2. Efficacité sur la qualité de vie

Avant traitement, les patientes présentaient une altération globale de la qualité de vie en dehors d'une fonction physique (PF) assez bien conservée (en moyenne à 81,2 avant HIFU). En effet, les patientes présentaient en moyenne un score de restrictions liées à l'état physique (RP) de 30,9, un score de douleur physique (BP) de 27,5 ; un score de restrictions liées à la santé émotionnelle (RE) de 27,5 ; un score de vitalité (VT) de 32,9 ; un score de restriction liée à la santé mentale (MH) de 44,2 et un score de santé générale (GH) de 37,6. Le score physique global moyen avant traitement était de 42,9 tandis que le score mental composite prétraitement moyen était de 30,8. Le score SF-36 global avant traitement HIFU était de 340 en moyenne.

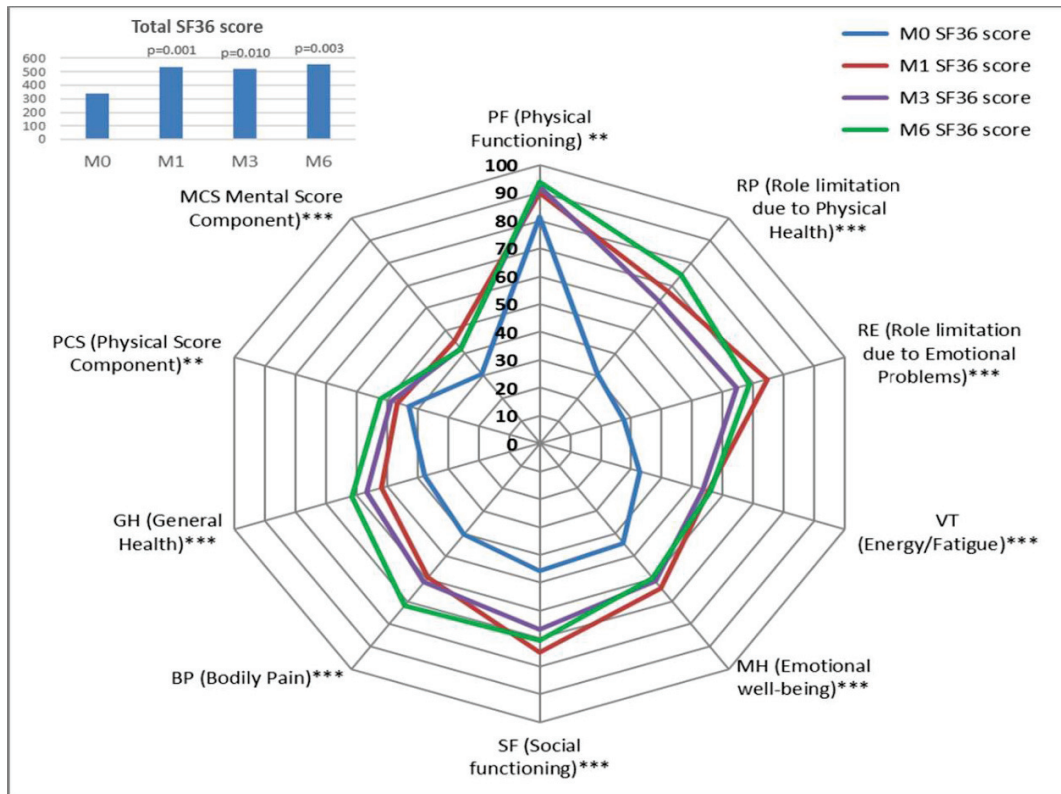
À un mois, toutes les composantes du score SF-36 étaient significativement améliorées à l'exception de la fonction physique (PF). À 3 et 6 mois, toutes les composantes du score SF-36 étaient significativement améliorées. Concernant les scores composites, nous retrouvons une amélioration statistiquement significative du score composite mental (MCS) et du score SF36 globale à 1 mois de 14,5 points (+ 47,1%; p = 0,001) et +198 points (+ 58,2%; p = 0,001) respectivement et à 6 mois de +10,2 points (+35,4%; p = 0,017) et de +217 points (+ 63,8%; p = 0,003) respectivement. Le score physique global (PCS) montrait une tendance à l'amélioration à 1 mois qui devenait significative à 3mois avec +5.9 points (+12,6% ; p=0.017) et à 6 mois avec +9,3 points (+ 21,7%; p = 0,002). Les résultats du score SF36 avant et après traitement sont présentés dans le Tableau 9 et sur la Figure 22.

Tableau 9 : Comparaison entre les scores SF-36 de qualité de vie préopératoire (M0) et post-opératoire à 1 mois (M1), 3mois (M3) et 6 mois(M6) -- données appariées

Parameters (n=20) Moyenne.± ET (médiane) [min-max]	Score pré-HIFU (M0)	Score post-HIFU(M1) Différence M1—M0	Score post-HIFU (M3) Différence M3—M0	Score post-HIFU (M6) Différence M6—M0
PF (Physical Function)	81.2 ± 19.5 (85) [40-100]	90.0 ± 8.8 (95) [75-100] +8.8; p=0.062	92.1 ± 9.0 (90) [75-100] +10.9; p=0.007	93.8 ± 8.0 (100) [75-100] +12.6; p=0.011
RP (Role Physical)	30.9 ± 31.3 (25) [0-100]	67.6 ± 37.3 (75) [0-100] +36.7; p=0.021	63.2 ± 39.6 (75) [0-100] +32.3; p=0.032	75.0 ± 37.5 (100) [0-100] +44.1; p=0.010
RE (Role Emotional)	27.5 ± 35.8 (0) [0-100]	74.5 ± 30.1 (67) [0-100] +47; p=0.004	64.7 ± 46.4 (100) [0-100] +37.2; p=0.015	68.6 ± 39.9 (100) [0-100] +41.1; p=0.010
VT (Vitality)	32.9 ± 15.1 (35) [5-60]	55.3 ± 17.1 (60) [20-80] +22.4; p=0.004	53.5 ± 22.6 (60) [5-80] +20.6; p=0.009	55.9 ± 23.7 (65) [15-95] +23; p=0.007
MH (Mental Health)	44.2 ± 20.3 (44) [12-92]	64.2 ± 18.8 (56) [20-96] +20; p=0.001	61.2 ± 19.4 (64) [28-84] +17; p=0.017	59.8 ± 21.5 (64) [24-88] +15.6; p=0.019
SF (Social Function)	45.6 ± 18.2 (50) [13-75]	75.0 ± 17.7 (75) [38-100] +29.4; p=0.002	66.9 ± 25.0 (75) [13-100] +21.3; p=0.019	70.6 ± 22.9 (75) [38-100] +25; p=0.013
BP (Bodily Pain)	40.4 ± 14.7 (45) [13-68]	59.3 ± 22.7 (58) [23-90] +18.9; p=0.009	61.5 ± 27.3 (70) [23-90] +21.1; p=0.013	71.8 ± 20.1 (78) [35-100] +31.4; p=0.001
GH (General Health)	37.6 ± 18.0 (35) [10-75]	51.8 ± 16.7 (50) [20-85] +14.2; p=0.009	56.8 ± 19.9 (60) [15-95] +19.2; p=0.005	61.5 ± 22.1 (65) [20-100] +23.9; p=0.004
PCS (Physical Composite Score)	42.9 ± 6.7 (43) [29-55]	46.8 ± 5.3 (48) [31-53] +3.9; p=0.193	48.8 ± 6.8 (51) [37-60] +5.9; p=0.017	52.2 ± 6.2 (51) [42-64] +9.3; p=0.002
MCS (Mental Composite Score)	30.8 ± 10.5 (28) [15-55]	45.3 ± 9.4 (48) [22-60] +14.5; p=0.001	41.9 ± 12.3 (45) [17-56] +11.1; p=0.020	41.7 ± 12.8 (47) [21-57] +10.9; p=0.017
Total SF-36	340 ± 121 (355) [130-592]	538 ± 129 (561) [248-674] +198; p=0.001	520 ± 163 (518) [197-720] +180; p=0.010	557 ± 156 (629) [300-761] +217; p=0.003

ET : écart type / Comparaison Pre-HIFU versus post-HIFU (Test de Mann-Withney-Wilcoxon) : **valeur en gras** = p-value <0.05

Figure 22 : Comparaison entre les scores SF-36 de qualité de vie préopératoire (M0) et post-opératoire à 1 mois (M1), 3mois (M3) et 6 mois (M6)



Légende : ***=significatif à M1, M3 et M6 / ** significatif à M3 et M6

2.3.4.3. Efficacité sur les autres questionnaires (série 2)

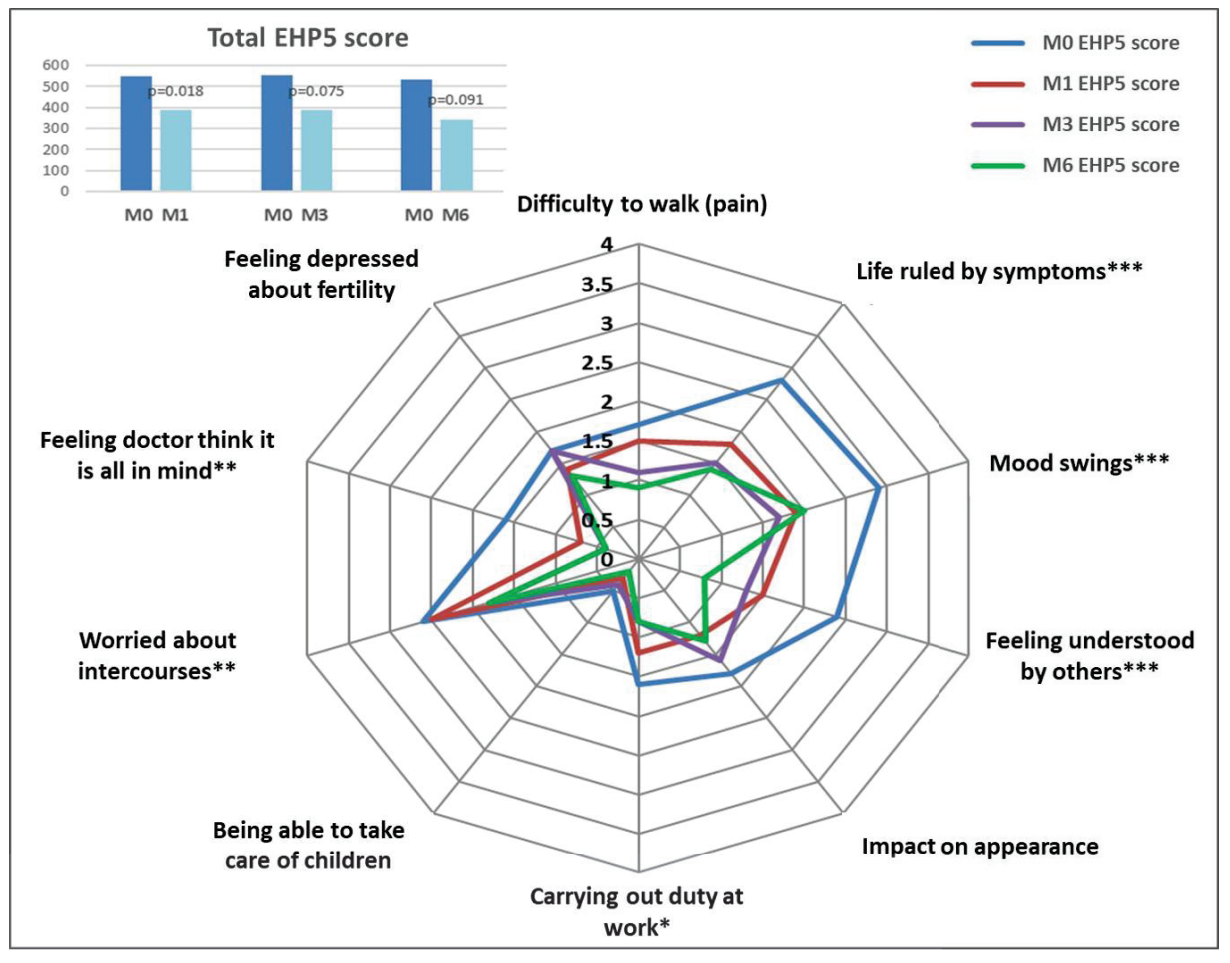
Le scores de qualité de vie spécifique de l'endométriose EHP-5, le score de sexualité FSFI et le score de constipation KESS n'ont été évalués que sur les 12 dernières patientes et ne sont donc disponibles avant et après traitement que pour les 10 dernières patientes traitées (Les 2 patientes non traitées ont été exclues).

Concernant la qualité de vie spécifique, le score EHP-5 montre une amélioration significative sur les critères suivants « vie réglée sur les symptômes » (Q12), « les sautes d'humeurs » (Q13), « le fait de se sentir compris par les autres » (Q14), « l'exécution de tâches au travail » (Q16), « l'inquiétude vis-à-vis des rapports sexuels » (Q18) et « le sentiment que les médecins pensent que tout est dans la tête » (Q19). Concernant les 3 autres critères (« les difficultés à marcher à cause de la douleur » (Q11) ; « l'impact sur l'apparence » (Q15) et « la capacité à s'occuper des enfants » (Q17) on observait une tendance à l'amélioration qui n'était pas significative. Toutefois, l'amélioration du score EHP-5 à 6 mois (-205points, -38%) n'était pas significative ($p=0,12$). L'ensemble des scores de chaque critère de EHP-5 est rapporté dans le Tableau 10 et la Figure 23.

Tableau 10 : Score de qualité de vie spécifique d'endométriose EHP-5.

EHP5 item	moyenne ± ET(médiane) [Min-Max]			p-value (vs M0)
Q11: Difficulty to walk (pain) (N=11)				
M0	1.7 ± 1.2	(2)	[0-3]	
M1	1.5 ± 1.1	(1)	[0-3]	p=0.527
M3	1.1 ± 1.0	(1)	[0-3]	p=0.084
M6	0.9 ± 0.9	(1)	[0-2]	p=0.101
Q12: Life ruled by symptoms (N=11)				
M0	2.8 ± 0.6	(3)	[2-4]	
M1	1.8 ± 1.0	(2)	[0-3]	p=0.018
M3	1.5 ± 1.0	(2)	[0-3]	p=0.008
M6	1.4 ± 1.1	(1)	[0-4]	p=0.008
Q13 : Mood swings (N=11)				
M0	2.9 ± 0.8	(3)	[1-4]	
M1	1.9 ± 0.5	(2)	[1-3]	p=0.009
M3	1.7 ± 0.9	(2)	[0-3]	p=0.018
M6	2.0 ± 0.9	(2)	[1-3]	p=0.020
Q14: Feeling understood by others (N=11)				
M0	2.4 ± 0.9	(2)	[1-4]	
M1	1.5 ± 1.2	(1)	[0-4]	p=0.030
M3	1.3 ± 1.2	(1)	[0-4]	p=0.025
M6	0.8 ± 0.9	(1)	[0-2]	p=0.007
Q15: Impact on appearance (N=11)				
M0	1.8 ± 1.3	(2)	[0-4]	
M1	1.2 ± 1.2	(1)	[0-3]	p=0.068
M3	1.6 ± 1.0	(2)	[0-3]	p=0.726
M6	1.3 ± 1.3	(1)	[0-3]	p=0.161
Q21: Carrying out duty at work (N=11)				
M0	1.6 ± 1.0	(2)	[0-3]	
M1	1.2 ± 0.9	(1)	[0-3]	p=0.236
M3	0.8 ± 1.1	(0)	[0-3]	p=0.030
M6	0.8 ± 1.3	(0)	[0-4]	p=0.102
Q22: Being able to take care of children (N=11)				
M0	0.5 ± 1.0	(0)	[0-3]	
M1	0.3 ± 0.6	(0)	[0-2]	p=0.180
M3	0.4 ± 0.8	(0)	[0-2]	p=0.157
M6	0.2 ± 0.4	(0)	[0-1]	p=0.102
Q23: Worried about intercourses (N=11)				
M0	2.6 ± 1.2	(3)	[1-4]	
M1	2.5 ± 1.6	(3)	[0-4]	p=0.317
M3	1.8 ± 1.6	(2)	[0-4]	p=0.007
M6	1.8 ± 1.4	(2)	[0-4]	p=0.014
Q24: Feeling doctor think it is all in mind (N=9)				
M0	1.6 ± 1.3	(2)	[0-3]	
M1	0.7 ± 1.0	(0)	[0-3]	p=0.071
M3	0.4 ± 0.5	(0)	[0-1]	p=0.028
M6	0.4 ± 0.5	(0)	[0-1]	p=0.028
Q25: Feeling depressed about fertility (N=9)				
M0	1.7 ± 1.1	(2)	[0-3]	
M1	1.4 ± 1.6	(1)	[0-4]	p=0.595
M3	1.7 ± 0.9	(2)	[0-3]	p=1.000
M6	1.3 ± 1.5	(1)	[0-4]	p=0.581
EHP-5 : Total score (N=6)				
M0	538 ± 171	(550)	[275-775]	
M1	371 ± 102	(388)	[225-475]	p=0.043
M3	383 ± 127	(388)	[225-550]	p=0.138
M6	333 ± 184	(338)	[125-600]	p=0.116

Figure 23 : Score de qualité de vie spécifique EHP-5

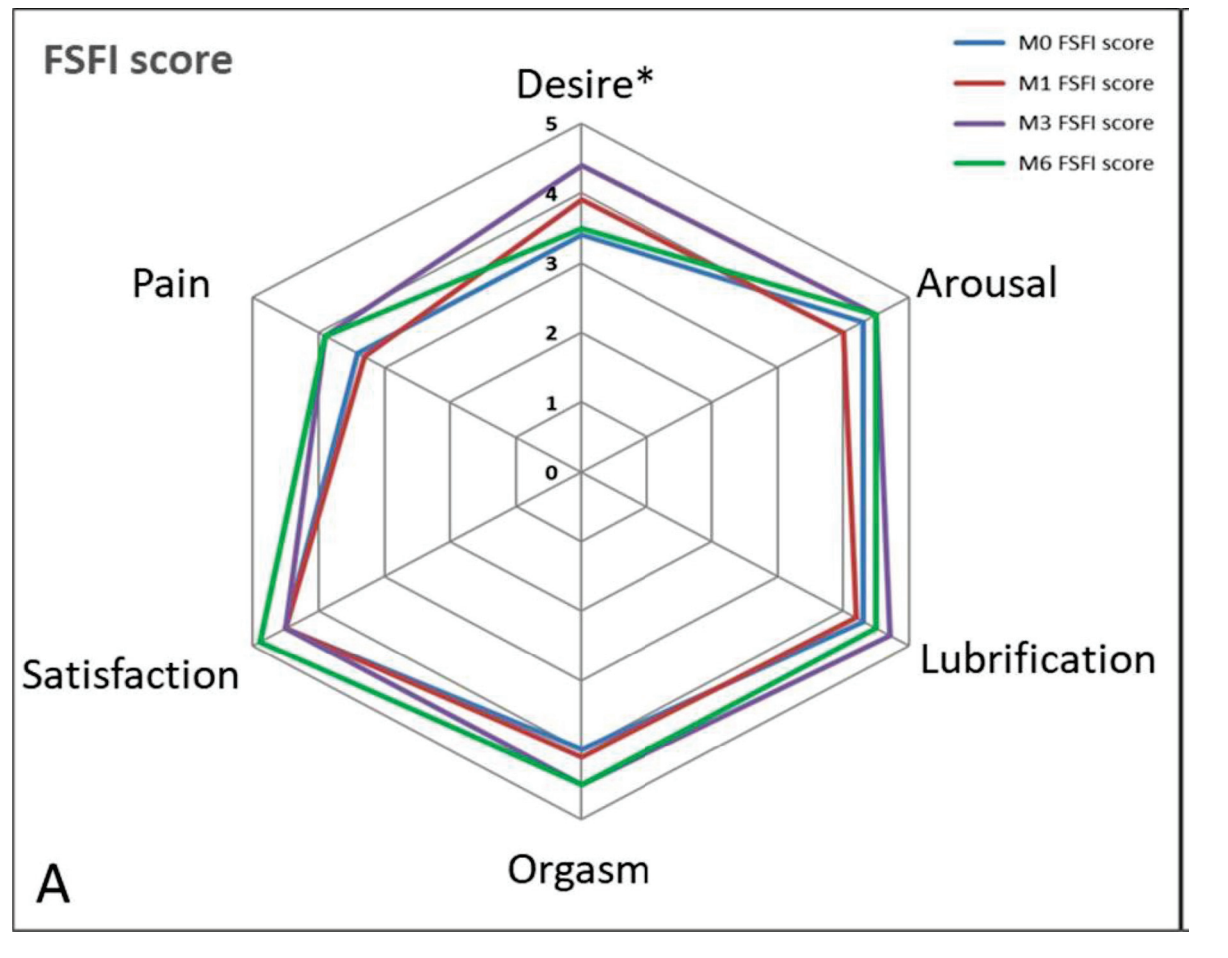


Le score de sexualité FSFI (sur 10 patientes) ne montrait pas d'amélioration significative au fil du temps, en dehors d'une amélioration significative du désir à 3 mois (4,4 contre 3,4, $p=0.03$) qui n'était pas retrouvé à 6 mois ($p=0.7$). On retrouvait également une tendance à l'amélioration du score de douleur à 6 mois (3,9 contre 3,4 ; +0,5) qui n'était pas significative ($p = 0,22$). Les résultats des différents items du score FSFI sont rapportés dans le Tableau 11 et la Figure 24.

Tableau 11 : Score de sexualité féminine FSFI

FSFI item	mean ± SD (médian) [Min-Max]			p-value (vs M0)
Score de désir (Desire) (N=11)				
pré-op	3.4 ± 2.0	(3)	[1-6]	
1 mois	3.9 ± 1.6	(4)	[1-6]	p=0.131
3 mois	4.4 ± 1.4	(5)	[2-6]	p=0.031
6 mois	3.5 ± 1.7	(4)	[1-5]	p=0.719
Score d'excitation (Arousal) (N=11)				
pré-op	4.3 ± 1.4	(5)	[2-6]	
1 mois	4.0 ± 2.3	(5)	[0-6]	p=0.606
3 mois	4.5 ± 1.6	(5)	[1-6]	p=0.518
6 mois	4.5 ± 1.6	(5)	[1-6]	p=0.720
Score de lubrification (N=11)				
pré-op	4.3 ± 1.7	(5)	[2-6]	
1 mois	4.2 ± 2.5	(6)	[0-6]	p=0.915
3 mois	4.7 ± 1.7	(6)	[1-6]	p=0.157
6 mois	4.5 ± 1.7	(5)	[1-6]	p=0.480
Score d'orgasme (Orgasm)(N=11)				
pré-op	4.0 ± 1.7	(4)	[1-6]	
1 mois	4.1 ± 2.5	(5)	[0-6]	p=0.886
3 mois	4.5 ± 1.9	(5)	[0-6]	p=0.509
6 mois	4.5 ± 1.3	(5)	[2-6]	p=0.262
Score de satisfaction (N=11)				
pré-op	4.5 ± 1.6	(5)	[2-6]	
1 mois	4.5 ± 2.5	(6)	[0-6]	p=0.916
3 mois	4.5 ± 2.2	(6)	[0-6]	p=0.932
6 mois	4.9 ± 1.5	(5)	[1-6]	p=0.234
Score de douleur (Pain) (N=11)				
pré-op	3.4 ± 1.6	(3)	[1-6]	
1 mois	3.3 ± 2.1	(3)	[0-6]	p=0.763
3 mois	3.9 ± 1.7	(4)	[1-6]	p=0.196
6 mois	3.9 ± 1.6	(4)	[1-6]	p=0.223
Score FSFI Total (N=11)				
pré-op	23.8 ± 8.6	(27)	[11-33]	
1 mois	24.0 ± 12.7	(29)	[1-35]	p=0.646
3 mois	26.5 ± 8.9	(31)	[5-35]	p=0.284
6 mois	25.8 ± 8.1	(29)	[7-35]	p=0.504

Figure 24 : Comparaison des scores de sexualité féminine FSFI avant et après traitement HIFU.

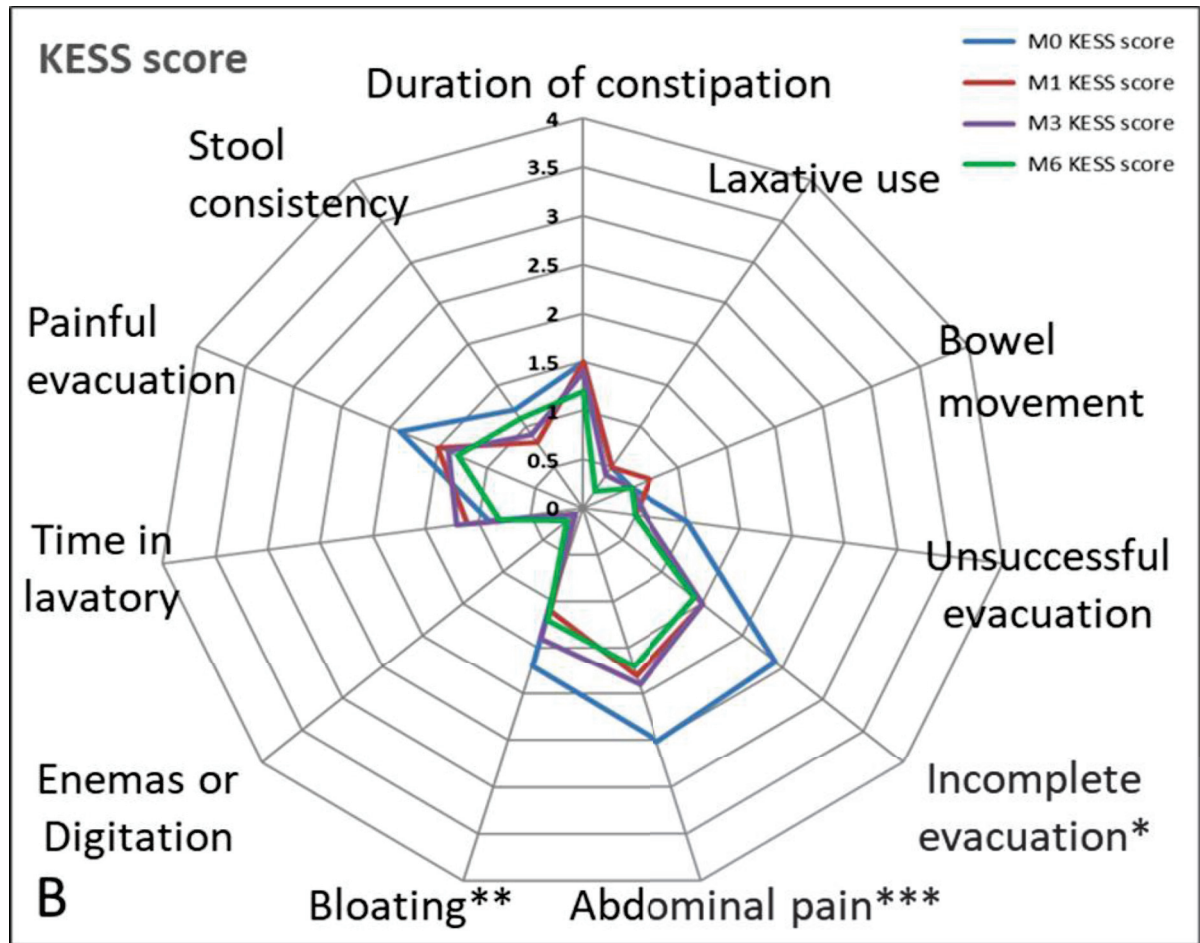


Comme cela était retrouvé pour l'EVA lié à la constipation, le score de KESS global montrait une amélioration significative de la qualité de vie liée à la constipation entre avant le traitement HIFU et 6 mois post-traitement (10,1 vs 14,1, $p = 0,026$). Cette amélioration était particulièrement retrouvée au niveau des items « évacuation incomplète » (1,7 contre 2,4 ; $p=0,03$), « douleur abdominale » (1,7 contre 2,5 ; $p=0,02$) et « ballonnements intestinaux » (1,2 contre 1,7 ; $p= 0,03$). Les scores de qualité de vie liée à la constipation de KESS avant et après traitement sont rapportés dans le Tableau 12 et la Figure 25.

Tableau 12 : Score de KESS (Qualité de vie liée à la constipation).

KESS item	Time of evaluation	mean ± SD (médian) [Min-Max]			p-value (vs M0)
Q01 (N=11) Duration of constipation	M0	1.5 ± 1.4	(1)	[0-4]	
	M1	1.5 ± 1.1	(1)	[0-4]	p=0.783
	M3	1.4 ± 1.2	(1)	[0-4]	p=0.705
	M6	1.2 ± 1.2	(1)	[0-3]	p=0.680
Q02 (N=11) Laxative use	M0	0.5 ± 1.0	(0)	[0-3]	
	M1	0.5 ± 1.0	(0)	[0-3]	p=1.000
	M3	0.4 ± 0.7	(0)	[0-2]	p=0.564
	M6	0.2 ± 0.6	(0)	[0-2]	p=0.180
Q03 (N=11) Bowel movement	M0	0.5 ± 0.7	(0)	[0-2]	
	M1	0.7 ± 0.9	(0)	[0-2]	p=0.157
	M3	0.5 ± 0.7	(0)	[0-2]	p=1.000
	M6	0.5 ± 0.7	(0)	[0-2]	p=1.000
Q04 (N=11) Unsuccessful evacuation	M0	1.0 ± 0.8	(1)	[0-2]	
	M1	0.5 ± 0.8	(0)	[0-2]	p=0.084
	M3	0.6 ± 0.8	(0)	[0-2]	p=0.102
	M6	0.5 ± 0.5	(1)	[0-1]	p=0.059
Q05 (N=11) Incomplete evacuation	M0	2.4 ± 1.4	(3)	[0-4]	
	M1	1.5 ± 1.4	(1)	[0-4]	p=0.074
	M3	1.5 ± 1.1	(2)	[0-4]	p=0.054
	M6	1.4 ± 1.1	(1)	[0-3]	p=0.039
Q06 (N=11) Abdominal pain	M0	2.5 ± 1.0	(2)	[1-4]	
	M1	1.8 ± 0.9	(2)	[1-3]	p=0.035
	M3	1.9 ± 0.9	(2)	[0-3]	p=0.034
	M6	1.7 ± 0.8	(2)	[1-3]	p=0.020
Q07 (N=11) Bloating	M0	1.7 ± 0.9	(1)	[1-3]	
	M1	1.1 ± 0.7	(1)	[0-2]	p=0.038
	M3	1.4 ± 0.5	(1)	[1-2]	p=0.102
	M6	1.2 ± 0.6	(1)	[0-2]	p=0.034
Q08 (N=11) Enemas/digitation	M0	0.1 ± 0.3	(0)	[0-1]	
	M1	0.1 ± 0.3	(0)	[0-1]	p=1.000
	M3	0.1 ± 0.3	(0)	[0-1]	p=1.000
	M6	0.2 ± 0.4	(0)	[0-1]	p=0.317
Q09 (N=11) Time in lavatory	M0	0.9 ± 0.5	(1)	[0-2]	
	M1	1.1 ± 0.9	(1)	[0-3]	p=0.317
	M3	1.2 ± 0.8	(1)	[0-3]	p=0.083
	M6	0.8 ± 0.6	(1)	[0-2]	p=0.564
Q10 (N=11) Painful evacuation	M0	1.9 ± 1.3	(2)	[0-3]	
	M1	1.5 ± 1.0	(1)	[0-3]	p=0.163
	M3	1.4 ± 0.9	(1)	[0-3]	p=0.196
	M6	1.3 ± 0.6	(1)	[0-2]	p=0.191
Q11 (N=11) Stool consistency	M0	1.2 ± 1.0	(1)	[0-3]	
	M1	0.8 ± 1.0	(1)	[0-3]	p=0.046
	M3	0.9 ± 0.8	(1)	[0-3]	p=0.257
	M6	1.1 ± 0.8	(1)	[0-3]	p=0.564
KESS: Total score (N=11)	M0	14.1 ± 6.4	(13)	[2-22]	
	M1	11.1 ± 5.4	(10)	[1-19]	p=0.028
	M3	11.3 ± 4.7	(11)	[3-19]	p=0.021
	M6	10.1 ± 3.8	(10)	[5-15]	p=0.026

Figure 25 : Comparaison du score de KESS (qualité de vie liée à la constipation) avant et après traitement par HIFU.



2.3.5. Sécurité et complications

Aucune complication supérieure au grade II (selon la classification de Clavien-Dindo) n'a été rapportée ni au décours immédiat du traitement ni pendant la période de suivi de 6 mois. Parmi les 20 patientes traitées, 14 (70%) ont signalé des événements indésirables mineurs ou modérés. Les principaux effets secondaires précoces signalés étaient des rectorragies modérées dans 4 cas (20%) et des douleurs modérées de localisations variables telles que l'abdomen, le bassin, le dos ou le vagin chez 5 patientes (25%). Les effets secondaires à moyen terme rapportés étaient une douleur anale modérée chez 5 patientes (25%) et des ballonnements dans 2 cas (10%) qui ont duré jusqu'au 12^e jour postopératoire au maximum. Une patiente a présenté une fuite de liquide céphalo-rachidien à J1 en lien avec la rachianesthésie et a justifié un traitement par bloodpatch (classé grade II). L'ensemble des complications selon MedDRA, avec leur classification Clavien-Dindo et leur prise en charge, est reporté dans le Tableau 13.

Deux patientes ont justifié une ré-hospitalisation dans les 6 mois suivant le traitement par HIFU. Une patiente a été hospitalisée au 63^e jour post-opératoire pour crises abdominales douloureuses non fébriles (EVA à 7) et vomissements au décours d'un séjour à l'étranger. L'ensemble des explorations était négatif (scanner abdominal, bilans biologiques) et les symptômes ont régressé sous antalgiques de palier 2 et antiémétiques autorisant un retour au domicile au 3^e jour. Une autre patiente a été hospitalisée au 87^e jour pour un syndrome inflammatoire biologique (CRP, hyperleucocytose) sans fièvre expliqué par une angine virale. Les deux hospitalisations n'ont pas été considérées comme en lien avec la procédure.

Tableau 13 : Ensemble des événements indésirables potentiellement liés à la procédure

Effets indésirables (n=20)	Nb. Evènements par patientes		Traitements	Grade Clavien-Dindo
	Nb. De Cas	Patientes (%)		
Global	41	14 (70%)		
Trouble gastro-intestinaux	21	11 (55%)		
Constipation	6	6 (30%)	Aucun / Laxatifs	I
Douleur anale	5	5 (25%)	Aucun/Antalgiques	I
Rectorragie	4	4 (20%)	Aucun	I
Distension abdominale	2	2 (10%)	Aucun	I
Douleur abdominale	1	1 (5%)	Antalgique	I
Diarrhée	1	1 (5%)	Anti-diarrhée	I
Ténesmes	1	1 (5%)	Antalgique	I
Gène anorectale	1	1 (5%)	Aucun I	I
Troubles de l'appareil reproducteur	8	6 (30%)		
Douleur pelvienne	3	3 (15%)	Antalgique	I
Métrorragies	2	2 (10%)	None	I
Vulvovaginal pain	1	1 (5%)	None	I
Dyspareunies	1	1 (5%)	None	I
Pertes vaginales	1	1 (5%)	None	I
Troubles généraux et musculosquelettiques	7	6 (30%)		
Fatigue	2	2 (10%)	Aucun	I
Lombalgie	2	2 (10%)	Antalgique	I
Douleur du Flanc	1	1 (5%)	Antalgique	I
Perte de poids	1	1 (5%)	Aucun	I
Trouble de la marche	1	1 (5%)	Aucun	I
Trouble du rein et des voies urinaires	3	3 (15%)		
Pollakiurie	1	1 (5%)	Aucun	I
Inconfort urinaire	1	1 (5%)	Aucun	I
Difficultés à la miction	1	1 (5%)	Aucun	I
Trouble du système nerveux	1	1 (5%)		
Hypoesthésie transitoire du membre inf.	1	1 (5%)	Aucun	I
Complications liées à la procédure	1	1 (5%)		
Fuite de liquide céphalo-rachidien (LCR)	1	1 (5%)	Blood patch	II

2.4. Discussion

Synthèse des principaux résultats

À notre connaissance, il s'agit du premier essai clinique faisant état d'un traitement par HIFU transrectal chez des patientes présentant une endométriose profonde postérieure avec atteinte du rectosigmoïde. Le dispositif FocalOne® a montré une bonne faisabilité pour la détection des lésions (100%) ainsi que pour le traitement de ces lésions (87%). Aucune complication majeure n'a été observée au cours des 6 mois suivant le traitement. Nous rapportons une amélioration significative des symptômes gynécologiques et intestinaux, ainsi qu'une amélioration de la qualité de vie des patientes. Cette amélioration clinique n'est cependant associée qu'à une tendance en faveur d'une diminution de la taille et du volume des lésions à l'imagerie, qui n'était pas significative sur notre population.

Discussion sur les modifications morphologiques des nodules dans les traitements HIFU

A la différence de notre série où la diminution de la taille des nodules est peu franche, une modification morphologique est décrite habituellement dans le cancer de la prostate ou plus récemment dans les nodules d'endométriose pariétale.^{181, 208} En effet, comme nous l'avons vu plus avant dans cette thèse, Luo *et al* dans une série de 32 patientes présentant une endométriose pariétale ont en effet rapporté une diminution significative du volume des lésions au sixième mois post-HIFU par rapport au volume initial (respectivement $1,33 \pm 0,31$ cc vs $2,80 \pm 0,12$ cc, $p < 0,05$).¹⁸¹ L'équipe de Zhao *et al* dans une autre série rétrospective comparant traitement HIFU et traitement chirurgical rapporte cependant que malgré une efficacité sur les symptômes douloureux comparables pour les 2 traitements, un nodule reste souvent palpable au décours du traitement HIFU.¹⁸³

Dans le cas du traitement transrectal par HIFU des nodules d'endométriose que nous rapportons ici, nous proposons les 2 hypothèses suivantes pour expliquer cette absence de diminution de volume : d'une part le traitement partiel du volume du nodule chez plusieurs patientes (35%) qui pourrait « diluer » l'efficacité morphologique et d'autre part la dose volontairement réduite d'HIFU utilisée pour des raisons de sécurité devant la méconnaissance des caractéristiques acoustiques des nodules d'endométriose digestive avant cette étude.

Cependant, la modification morphologique n'était pas l'objectif principal de l'étude et ne reste qu'un moyen de démontrer que l'énergie est bien concentrée dans la lésion ciblée. L'existence d'une tendance à la diminution du volume des nodules, qui est d'ailleurs significative pour ce qui est de l'épaisseur, montre qu'il est assez probable que l'on soit capable d'observer une modification significative dans une série de plus grand effectif par simple augmentation de la puissance. Malgré tout, l'objectif principal du traitement par HIFU du point de vue des patientes restera l'amélioration des symptômes douloureux en évitant les risques d'une intervention chirurgicale, et jamais la disparition du nodule.

Discussion sur la faisabilité et les cas d'échecs de traitement

Bien que toutes les lésions de l'endométriose aient été visualisées en préopératoire avec le transducteur diagnostique, 3 patientes n'ont pas pu recevoir de traitement et 7 traitements n'ont été réalisés que partiellement. De notre point de vue, il semble que ces difficultés étaient principalement liées à la morphologie de la sonde FocalOne®. En effet, l'appareil a été initialement conçu pour le traitement du cancer de la prostate, qui est située juste au-dessus du canal anal et en regard du bas rectum.¹⁸⁸ À l'inverse, les lésions d'endométriose rectosigmoïde sont situées au-dessus du cul de sac vaginal postérieur, et donc au niveau du rectum moyen ou au-dessus. La mobilisation de la sonde du FocalOne® était alors souvent restreinte par le sacrum des patientes qui jouait le rôle d'une butée en hauteur et en arrière. La focale naturelle relativement élevée du FocalOne® (60 mm) et sa focale dynamique minimale située à 32 mm du centre de la tête de sonde accentuait ce phénomène en nécessitant un retrait de la tête de sonde important, lui aussi limité par le sacrum en arrière.

Pour d'autres études, il semble important dans un premier temps de limiter pour l'instant les critères d'inclusion aux patientes qui pourraient être entièrement traitées avec la sonde actuelle du FocalOne®. Ainsi, il semble logique d'exclure en particulier les lésions sigmoïdiennes ainsi que les lésions du haut rectum situées au-dessus de 15 cm de la marge anale. Les patientes présentant une sténose significative du rectum en regard de la lésion devraient également être exclues, justifiant peut-être la réalisation systématique d'une échographie rectale préopératoire comme cela avait été proposé initialement. Une étude plus poussée des échecs et des traitements partiels semble également justifiée pour rechercher plus précisément les facteurs anatomiques des patientes et morphologiques des nodules

associés aux chances de succès ou aux risques d'échecs lors du traitement. Cette étude sera réalisée au chapitre suivant de notre thèse. Enfin, ces difficultés limitant l'accès de certaines patientes à ce traitement prometteur suggèrent à plus long terme de proposer une modification structurelle de la sonde FocalOne® afin de l'adapter spécifiquement au traitement de lésions situées en profondeur dans un pelvis féminin.

L'un des autres paramètres qui limite également le traitement complet de certain nodule est la nécessité de conserver une marge de sécurité de 3 mm entre la lumière digestive et la zone de tir comme cela est recommandé dans le cas de la prostate. Ainsi, le traitement FocalOne® ne paraît pas adapté aux traitements complets des nodules atteignant la muqueuse. Cependant, nous pensons que ces résultats très positifs sur les symptômes semblent montrer qu'un traitement partiel peut tout à fait améliorer la qualité de vie de la patiente. Des études plus importantes sont obligatoires pour évaluer l'impact de ce traitement partiel sur l'efficacité ou la récurrence. On peut également imaginer qu'après le traitement « en profondeur » d'un nodule par HIFU, on puisse proposer plus à distance un traitement plus superficiel en endoscopie par exemple.

Discussion concernant l'efficacité clinique des symptômes

Bien qu'il s'agisse en premier lieu d'une étude de faisabilité, nous rapportons une efficacité significative du traitement HIFU transrectal dans l'endométriose recto-sigmoïdienne à la fois sur l'amélioration de la qualité de vie et sur l'amélioration des symptômes à 1 mois postopératoires et qui se confirme également 6 mois après le traitement.

Ces résultats sont conformes à ceux publiés sur l'endométriose pariétale dans les études rapportées plus haut, qui montrent également une amélioration significative de la douleur postopératoire.^{181, 182} Selon Guan *et al*, le traitement HIFU entraînerait une nécrose cellulaire responsable de la perte de fonction de l'endomètre ectopique entraînant ainsi une amélioration des symptômes.²⁰⁹

Le côté subjectif de l'estimation des symptômes et la qualité de vie par les patientes reste l'une des principales limites de cette étude non contrôlée, qui n'a pas été conçue pour prouver l'efficacité clinique du traitement. La possibilité d'un effet placebo ne peut donc pas être exclue, d'autant plus que nous n'avons pas prouvé de réduction significative de la taille des

nodules. Pour limiter les effets de cette subjectivité, nous avons choisi d'utiliser des échelles visuelles analogiques (EVA) et des questionnaires sur la qualité de vie déjà validés dans l'endométriose (SF36, score EHP-5, score FSFI et score KESS).^{197, 198}

Dans les suites de cette étude de faisabilité, il nous semble important de confirmer l'efficacité clinique sur un plus grand nombre de patientes tout en essayant d'affirmer l'efficacité morphologique qui démontrerait la causalité entre diminution du volume et amélioration des symptômes. Une alternative à la démonstration d'une efficacité morphologique serait l'élimination de l'effet placebo qui serait rendue possible par la réalisation d'une étude clinique comparative randomisée contre placebo. La randomisation des patientes entre traitement HIFU et « faux-traitement » par FocalOne® éliminerait la possibilité d'un effet placebo, et pourrait même être réalisée en « double aveugle » s'il était possible de créer une « fausse procédure de traitement » non détectable par le chirurgien.

Discussion concernant la sécurité

L'une des hypothèses qui nous a conduit à tester l'efficacité du traitement HIFU pour l'endométriose rectosigmoïde était de trouver une alternative moins lourde par rapport au traitement de référence, qui reste à ce jour la chirurgie. Dans notre étude, nous n'avons pas rapporté de complications majeures au cours des 6 mois de suivi post-traitement et seulement des effets indésirables mineurs.

Ce taux d'effets indésirables et leur bénignité sont donc cohérents avec les travaux de Zhu *et al* et Luo *et al* concernant le traitement HIFU échoguidé des nodules d'endométriose pariétale. En effet, ces deux équipes n'ont également signalé aucune complication sévère après six mois de suivi.^{181, 182}

La morbidité du traitement HIFU transrectal des cancers localisés de la prostate est également associée à une faible morbidité dans la littérature. Il est donc assez logique que le risque de complications ait été faible dans notre étude puisque que l'intensité utilisée était deux fois plus faible que celle habituellement utilisées pour le traitement des lésions prostatiques. Ainsi, le risque de fistules recto-urétrales secondaire aux traitements HIFU de la prostate dans la littérature est peu élevé avec un taux variant de 0,13% à 0,6% selon les séries et il a tendance

à être encore plus faible avec le FocalOne® (0,2%) qui est la dernière génération du dispositif.^{122, 208, 210}

Ainsi, sur un petit nombre de patientes, le traitement par TR-HIFU semble être une technique sûre pour traiter les lésions d'endométriose profonde postérieure étendue au rectosigmoïde. Cette constatation nous encourage à poursuivre d'abord des études sur un plus grand nombre de patientes et secondairement à envisager une étude d'escalade de dose visant à augmenter l'efficacité du traitement. Toutefois, une meilleure connaissance des propriétés acoustiques de l'intestin normal et surtout des nodules d'endométriose paraît un préalable indispensable pour augmenter l'intensité acoustique du traitement en sécurité.

2.5. Conclusions du chapitre

Pour conclure ce chapitre, on peut probablement affirmer que le traitement par TR-HIFU des lésions d'endométriose rectosigmoïde est une technique faisable dont la sécurité et l'efficacité restent à démontrer sur de plus grandes séries.

Cependant, la faible morbidité observée et l'efficacité significative rapportées dans cette étude sur les symptômes intestinaux et gynécologiques ainsi que sur la qualité de vie sont très prometteuses et nous encouragent à poursuivre les investigations sur cette nouvelle méthode de prise en charge de l'endométriose recto-sigmoïdienne.

Ce chapitre et cette étude ont fait l'objet d'une publication spécifique dans le journal « Ultrasound in Obstetrics & Gynecology », sous la forme d'un article original intitulé « Transrectal high-intensity focused ultrasound (HIFU) for the management of rectosigmoid deep infiltrating endometriosis: results of phase I clinical trial », publié en ligne le 1^{er} décembre 2019 (ANNEXE 2).²¹¹

3. Etude sur pièce anatomique des limites techniques de la sonde FocalOne® pour le traitement des lésions recto-sigmoïdiennes chez la femme et évaluation d'une sonde de plus petite taille montée sur un endoscope comme alternative à cette dernière (prototype CardioUSgHIFU).

3.1. Introduction du chapitre

Comme nous l'avons vu au chapitre précédent, le traitement HIFU échoguidé par voie transrectale des lésions d'endométriose recto-sigmoïdienne est une technique prometteuse qui pourrait constituer une alternative intéressante au traitement chirurgical dans cette indication.

La sonde FocalOne® utilisée dans l'étude clinique de phase I de faisabilité et de sécurité a permis la preuve de concept et de faisabilité, mais elle a également montré un certain nombre de limites pour le traitement des lésions d'endométriose, en particulier celles situées loin de la marge anale ou en amont d'une sténose de la lumière digestive. Un tiers des patientes traitées n'ont également reçu qu'un traitement partiel correspondant à 50% du nodule environ.

Si ces constatations nous ont d'abord conduits à nous poser la question d'une meilleure sélection des patientes, en excluant de la deuxième partie de l'étude les lésions situées à plus de 15 cm de la marge anale (Partie haute du haut rectum et sigmoïde) et en faisant proposer une échoendoscopie digestive préopératoire systématique, il semble également justifié d'aborder le problème dans le sens inverse en cherchant d'une part les causes précises limitant l'utilisation de la sonde FocalOne® chez les patientes et d'autre part à proposer des modifications structurelles de la sonde actuelle pour nous permettre d'élargir les indications au maximum de patientes.

En effet, nous avons déjà vu dans cette thèse que le FocalOne® était la 3^e génération de sonde échoguidée transrectale de la compagnie EDAP-TMS, qui a été développée spécifiquement pour le traitement des cancers de la prostate et donc spécifiquement pour être utilisée dans un pelvis masculin.²¹² Or il est bien connu qu'au cours de la puberté et de la poussée de croissance de l'adolescence chez l'humain, le bassin se développe différemment entre les hommes et les femmes. Ainsi, le bassin féminin bien que souvent plus large présente souvent

une courbure sacrée moins importante que chez l'homme.²¹³ Bien qu'habituellement reliées à des considérations obstétricales évidentes, il semblerait que la courbure sacrée soit plutôt une conséquence anatomique secondaire à la verticalisation des homo-sapiens et dépendante de l'habitude d'un individu de dormir en décubitus ventral ou en décubitus dorsal.²¹⁴

Quelles que soient les conséquences de ces variations anatomiques entre l'homme et la femme, le ciblage de lésions situées plus en profondeur que la prostate (habituellement située en regard du bas rectum) va nécessairement pouvoir entraîner un certain nombre de conflits. Nous avons évoqué deux hypothèses anatomiques principales pour expliquer les difficultés à traiter l'ensemble des patientes dans l'étude clinique : d'une part un conflit avec le sacrum qui pourrait rapidement bloquer la sonde en jouant le rôle de butée en haut et en arrière du rectum, et d'autre part la difficulté de franchissement des « boucles » de la charnière recto-sigmoïdienne par une sonde rigide avec le risque d'interposition de tissu sain et/ou de gaz entre la sonde et le nodule cible. Nous avons également fait l'hypothèse que la sonde du FocalOne® présentait des caractéristiques structurelles difficilement compatibles avec un traitement de lésions situées à distance de la marge anale qui pourraient potentiellement être améliorée en associant de façon variable : un encombrement plus limité de la tête de sonde, une distance focale minimale plus courte, un diamètre plus fin ainsi qu'un corps de sonde souple et mobile.

Pour évaluer ces hypothèses et proposer des pistes d'évolution structurelles pour la sonde FocaleOne® pour le traitement de lésions recto-sigmoïdienne chez la femme, nous avons réalisé une étude sur pièces anatomiques pour d'une part mettre en évidence certaines limites anatomiques et structurelles liées la sonde actuelle du FocalOne®, et d'autre part tester une sonde développée dans le LabTAU de plus petite taille et montée sur un endoscopesouple comme alternative à la sonde FocalOne® dans cette indication.²¹⁵

3.2. Matériel et méthode

3.2.1. Population de l'étude et considérations éthiques

Dix pièces anatomiques de cadavre humain féminin adulte ont été utilisées dans le cadre de cette étude. L'ensemble des pièces anatomiques a été fourni gracieusement par le

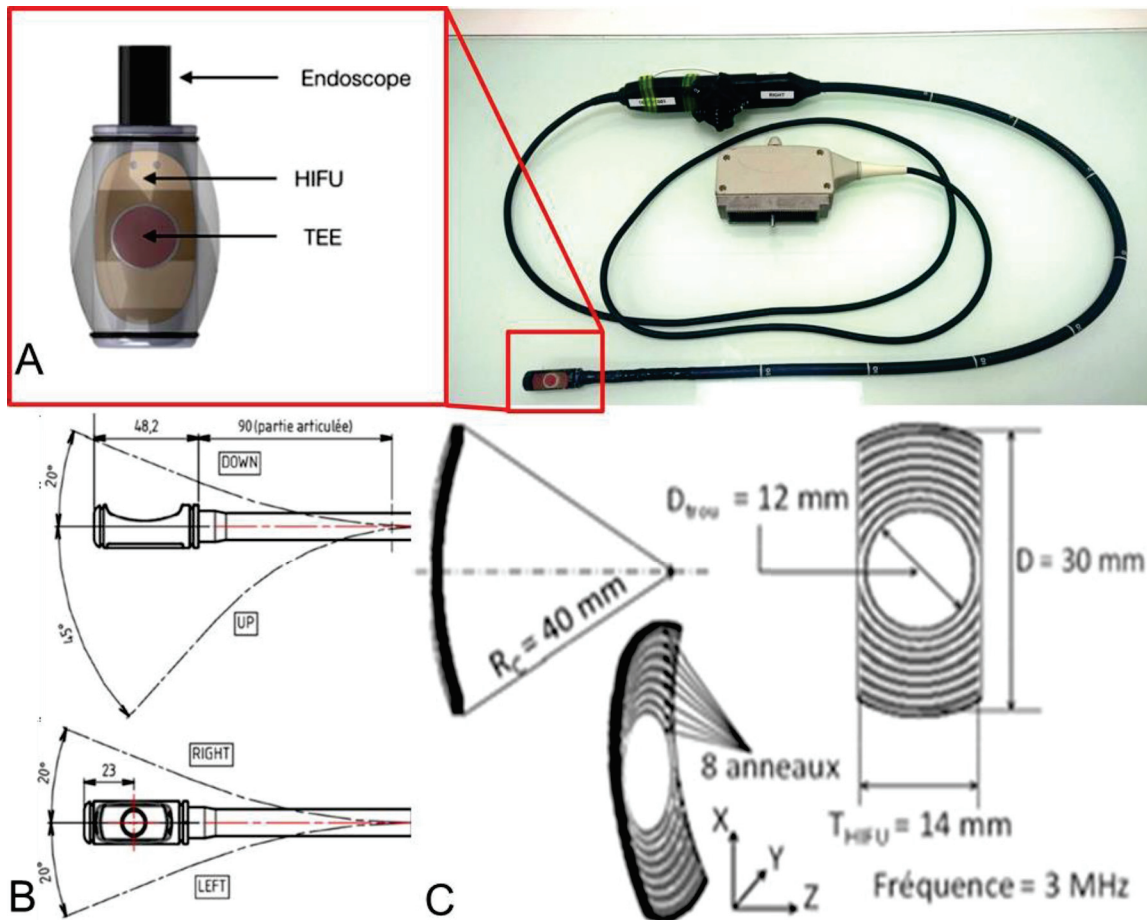
Département Universitaire d'Anatomie de Rockefeller (Faculté de Médecine Lyon Est, Université Lyon 1), dans le strict respect de la législation française en vigueur sur le don du corps (Art R 363-10 du CGST). L'ensemble des sujets considéré avait fait, préalablement au décès, une déclaration écrite daté et signée. Trois pièces anatomiques parmi elles ont été exclues du protocole en raison d'antécédents chirurgicaux limitant leur utilisation (hystérectomie).

3.2.2. Caractéristiques du prototype de sonde HIFU endoscopique

La sonde utilisée dans cette étude comme alternative à la sonde du FocalOne® pour les essais sur cadavre est un prototype initialement développé au sein du LabTAU pour la mise au point et l'évaluation du traitement trans-œsophagien de l'arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire (ACFA) en collaboration avec l'entreprise VERMON (Tours, France).^{215, 216}

Le prototype utilisé est un dispositif composé d'une sonde d'échographie diagnostique et thérapeutique montée sur un endoscope digestif d'un mètre de longueur, équipé à sa partie moyenne d'une poignée et de 2 molettes pour assurer la progression et l'orientation du dispositif (Figure 26A).

Figure 26 : Prototype de sonde endoscopique pour le traitement de la fibrillation auriculaire.



Légende : A : Vue globale de la sonde endoscopique à droite et de la tête de sonde à gauche présentant au centre un transducteur diagnostique (rond rouge) entouré d'un transducteur HIFU. La tête de sonde est fixée sur un endoscope souple de 1m, qui peut être contrôlé au moyen d'une poignée et de 2 molettes. B : Les molettes permettent l'angulation de la tête de sonde. C : Le transducteur HIFU est composé de 8 éléments piézocomposites annulaires concentriques.

L'extrémité distale est composée d'un cylindre de 48.2mm de longueur et de 9mm de rayon avec une face concave de 30mm de hauteur, associant au centre un transducteur à visée diagnostique et un transducteur HIFU à visée thérapeutique tout autour (Figure 26A).

Le transducteur thérapeutique HIFU de 3MHz de fréquence est composé d'une coupelle piézocomposite d'un rayon de courbure de 40mm (focale naturelle) sur 30mm de hauteur et 14mm de largeur, divisé en 8 anneaux concentriques pilotés indépendamment pour permettre une focalisation dynamique comprise entre 17mm (Focale Minimale) et 55 mm

(Focale maximale) (Figure 26C). Ces caractéristiques sont résumées dans le Tableau 14, et comparées à celles de la sonde FocalOne®.

Le transducteur d'échographie diagnostique est un transducteur commercial sphérique d'échographie trans-œsophagienne d'une fréquence de 5MHz, composé de 64 éléments et de 12mm de diamètre. Il fournit une image en arc de cercle dans un plan perpendiculaire à celui de l'axe principal de la sonde. Dans cette étude, la sonde était reliée à un échographe Ultrasonix RP500 (BK ultrasound system®, Peabody, MA, États-Unis) pour le traitement des images. Ce capteur diagnostique permet le repérage de la zone cible en prétraitement, mais également le contrôle post-tir des modifications liées au traitement. Ce contrôle pouvant également être complété par une analyse élastographique de la zone de traitement en pré et post-tir.

Une double tubulure passant à l'intérieur de l'endoscope est extériorisée juste en amont de la tête de sonde qui est elle-même recouverte d'un ballonnet en latex. Ce système permet à la fois de refroidir en continu le transducteur par de l'eau dégazée climatisée à 5°C et d'assurer l'absence d'interposition gazeuse entre la sonde et la paroi du rectum. Le refroidissement du liquide lui-même est assuré grâce au système Ablapack® (EDAP, Vaulx-en-Velin, France) via un bain thermostaté.

Le système de béquillage est piloté par un jeu de 2 molettes situées au milieu du corps. Il permet d'optimiser le déplacement de la sonde dans le tube digestif et d'orienter la tête de la sonde. Il autorise une angulation de 20° à l'avant et sur les côtés, et 45° vers l'arrière (Figure 26B).

L'interface utilisateur-logiciel de gestion de l'amplificateur et de l'échographe a été mise au point par notre équipe, à l'occasion des travaux sur le traitement de l'ACFA.²¹⁷ Cette interface autorise la gestion des paramètres de tirs (fréquence, cycles et durée du tir) et le choix de la focale de tir à partir des clichés échographiques de la sonde diagnostique selon les principes de la focalisation dynamique cités plus avant dans cette thèse. La température de la tête de sonde est également monitorée en temps réel via une carte d'acquisition Arduino® (Arduino Software, Italie).

Tableau 14: Comparaison des caractéristiques de la sonde FocalOne® et du prototype endoscopique.

	FocalOne®	Prototype
Frequency of therapeutic transducer	3 MHz	3MHz
Diameter	57.5mm	40mm
Natural focal distance (NF)	60mm	40mm
Minimal focal distance	32mm	17mm
Maximal focal distance	67mm	55mm
Truncation	35mm	14mm
Focal width along longitudinal dimension (-6dB, NF)	axis X: 0.58mm	axis X: 1.56 mm
Focal width along transversal dimension (-6dB, NF)	axis Y: 1mm	axis Y: 0.64 mm
Focal width along acoustic direction (-6dB, NF)	axis Z : 6.4mm	axis Z : 8.75mm

3.2.3. Elastographie : pour le suivi des lésions thermique

3.2.3.1. Nécessité de visualiser les lésions thermiques

L'un des problèmes posés par le traitement HIFU, qu'il soit guidé par IRM ou par échographie est la nécessité de monitorer en temps réel le traitement au niveau de la cible. Il est également essentiel de pouvoir contrôler au cours du traitement l'absence d'apparition de lésion en dehors de la zone de ciblage pour limiter le risque de complication.

La technique de référence pour suivre un traitement thermique par HIFU demeure la thermométrie IRM qui permet le suivi en temps réel de la température du tissu avant, pendant et après le traitement.²¹⁸ Pour augmenter la sensibilité de l'examen, notamment aux effets non thermiques des HIFU tel que la cavitation, la thermométrie peut être combinée à la cartographie acoustique passive (« écoute de la cavitation »).²¹⁹ Toutefois, l'accès à l'IRM est coûteuse et ce monitoring nécessite beaucoup de temps.

Dans le cas des ultrasons guidés par échographie, bien qu'il existe quelques travaux intéressants montrant une tendance à l'accélération des vitesses de propagation des ultrasons dans les tissus corrélée à la température, la thermométrie n'est pas encore répandue.²²⁰ Ainsi, des méthodes indirectes doivent être utilisées pour mettre en évidence les lésions thermiques

Ainsi, l'une des méthodes les plus couramment employée pour monitorer les zones traitées lors d'un traitement HIFU est la simple échographie 2D, qui utilise la propriété de certains tissus à devenir plus échogènes au décours d'un traitement par ultrasons focalisés. En effet, la combinaison variable d'une coagulation, d'une diminution de la concentration en eau liquide et de l'apparition de gaz dans la zone du traitement sont autant de paramètres qui peuvent augmenter l'écho ultrasonore au niveau de la lésion de façon temporaire ou durable.²²¹ C'est en général cette technique qui est utilisée dans le monitoring du traitement transpériétreal des fibromes par HIFU échoguidés.¹⁷²

Toutefois, cette méthode est souvent mise en défaut pour apprécier l'ensemble du volume déjà traité et les zones restant non-traitées. En effet, certains tissus sont moins sensibles à la variation d'échogénicité liée à l'apparition d'une lésion thermique, tandis que les modifications transitoires liées à la formation de gaz par ébullition ont tendance à disparaître au cours du temps et leur présence n'affirme pas la formation d'une lésion.

L'utilisation de microbulles intravasculaires de type SONOVUE® est également une alternative intéressante pour monitorer l'apparition d'une lésion thermique. En effet, l'apparition d'une nécrose et d'une coagulation va être associée à une diminution de la vascularisation locale, et donc de la circulation de microbulles dans la zone, qui affirme l'efficacité du traitement.^{167, 168}

Devant l'impossibilité d'utiliser les microbulles sur pièce anatomique et pour tenter de compléter le suivi des lésions thermiques par échographie standard dans cette étude, nous avons testé la faisabilité de l'utilisation de l'élastographie passive.

3.2.3.2. Principe de l'élastographie ultrasonore

L'élastographie est une technique visant à évaluer l'élasticité des tissus, qui est définie par « la tendance des tissus à résister à la déformation liée à une force appliquée à leur surface, et à reprendre leur forme d'origine après suppression de cette force ».²²² L'élastographie peut donc être utilisée pour observer les modifications locales de l'élasticité d'un tissu pouvant être associée à l'apparition d'une lésion thermique.²²³ Par extension, l'élastographie peut donc être utilisée pour monitorer le traitement HIFU. Des techniques utilisant l'élastographie ont été décrites à la fois en IRM et en échographie.

Le concept de l'élastographie ultrasonore est basé sur la propagation d'ondes de cisaillement dans les tissus. Ces ondes se déplacent à une vitesse très inférieure à celle des ondes dites « de compression » utilisées en échographie diagnostique et avec une fréquence très basse de l'ordre d'une centaine de Hertz. Alors que la vitesse des ondes de compression est relativement peu influencée par l'élasticité des tissus, il a été montré que la vitesse de propagation des ondes de cisaillement est fortement corrélée à l'élasticité et à la masse volumique du tissu.²²⁴

En se basant sur le principe de l'imagerie Doppler, Parker *et al* ont montré qu'il était possible en échographie de mesurer la vitesse des ondes de cisaillement circulant au sein d'un tissu.²²⁵ Ainsi, en observant les variations de vitesse de déplacement des ondes au sein d'un volume (ou d'une surface dans le cas d'une échographie 2D standard), il est possible d'en extrapoler l'élasticité du tissu sur l'ensemble de cette surface. En se basant sur les principes vus plus haut, si une lésion HIFU entraîne une modification de l'élasticité du tissu, il sera donc possible de mettre en évidence la lésion grâce à l'élastographie.

Il existe deux sources principales d'ondes de cisaillement qui peuvent être utilisées en élastographie pour mesurer l'élasticité d'un tissu : l'élastographie par force de radiation et l'élastographie passive.

Dans le cas de l'élastographie par force de radiation, on utilise une source de radiation externe ou un transducteur ultrasonore pour générer une vibration des tissus, puis on mesure la vitesse des ondes de cisaillements en chaque point du plan d'imagerie avec une sonde échographique.

L'élastographie passive est une technique plus récente qui utilise le même principe physique mais qui se base sur l'existence d'ondes de cisaillement au sein du corps humain qui sont générées naturellement par diverses sources telles que les pulsations cardiaques, le flux sanguin ou la respiration. Si cette technique semble la plus adaptée dans le cas d'un traitement *in vivo*, elle n'était évidemment pas utilisable en pratique dans le cas d'une expérience sur cadavre. Dans cette étude nous avons utilisé le principe de l'élastographie passive mais nous avons artificiellement généré les ondes de cisaillement à l'aide d'un vibreur volontairement positionné à distance de la zone de traitement.

La mesure de l'élasticité dans cette expérience est issue de plusieurs travaux du laboratoire et ont été réalisés en collaboration avec Paul Greiller, qui a en particulier développé cette méthode dans sa thèse sur l'utilisation des HIFU dans l'arythmie cardiaque.

Nous avons utilisé la méthodologie de Sapin-de-Brosse *et al* pour comparer les « cartes d'élastographie » en se basant sur un seuil de modification de vitesse des ondes de cisaillements pré et post-HIFU de 1.7. Dans notre expérience, un vibreur à tige rigide (K2004E01 – The Modal Shop) à balayage de fréquence (entre 50 et 500Hz) était appliqué sur la symphyse pubienne de la pièce anatomique. Des boucles d'images avec « coherent compounding » étaient acquises à l'aide d'un échographe Ultrasonix RP500 selon le protocole utilisé dans le laboratoire.²²⁶ Le « coherent compounding » est une technique visant à améliorer le contraste des images échographiques. Il consiste à émettre des ondes planes dans différentes directions, et de réaliser une sommation « cohérente » des images obtenues pour améliorer la résolution diagnostic en limitant le « bruit de fond » et les images parasites. Le compounding augmente considérablement la quantité d'acquisitions nécessaires pour produire une image. Une telle limitation peut réduire la profondeur d'exploration en raison du délai nécessaire entre l'émission de l'onde et son retour.

3.2.4. Protocole de l'étude

3.2.4.1. Protocole de l'étude anatomique des limites de la sonde *FocalOne*[®]

Une pièce anatomique (Corps 1) a été utilisée pour une étude clinique et radiographique de la mobilité la sonde *FocalOne*[®] dans le pelvis féminin. Après réalisation de mesures manuelles de profondeur et d'angulation, plusieurs clichés radiographiques ont été réalisés au moyen d'un amplificateur de brillance GE Healthcare Stenoscope 9000C (GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA). En fin de procédure, une laparotomie exploratrice a été réalisée pour compléter chirurgicalement l'exploration des rapports entre la sonde, le rectosigmoïde et les reliefs osseux du bassin.

L'objectif principal de cette expérimentation sur une seule pièce anatomique était l'obtention de critères objectifs démontrant le rôle du sacrum dans la limitation de la mobilité de la sonde *FocalOne*[®] observée lors de l'étude de phase I.

Les critères de jugement principaux étaient les mesures manuelles, radiologiques et chirurgicales de la profondeur de pénétration maximale de la sonde, ainsi que les mesures d'angulation maximales dans les différents plans de l'espace de la sonde dans le pelvis féminin.

L'objectif secondaire était la mise en évidence d'autre facteur limitant la mobilisation de la sonde tel que l'angulation de la charnière recto-sigmoïdienne. Le critère de jugement utilisé pour cet objectif était la visualisation des rapports entre le rectum, le sigmoïde et la sonde par exploration chirurgicale de la pièce anatomique sonde en place en fin de protocole.

3.2.4.2. Protocole d'évaluation de la sonde endoscopique

Six pièces anatomiques (Corps 2 à 7) ont été utilisées pour l'expérimentation de la sonde prototype endoscopique dans les traitements gynécologiques par voie transrectale. L'expérimentation s'est déroulée au sein du département d'anatomie de Lyon (Faculté Lyon-Est, Université Lyon 1) selon un protocole standardisé (Figure 27). Chaque pièce anatomique, après conservation en chambre froide, avait une préparation recto-sigmoïdienne rétrograde à l'eau et à l'aide de compresses non tissés. Le corps était placé en position gynécologique sur une table de chirurgie. Après examen clinique confirmant l'intégrité de la filière gynécologique, une sonde vésicale était mise en place ainsi qu'une pince de Pozzi sur la lèvre antérieure du col de l'utérus. La vessie était alors remplie d'eau, tandis que le vagin était rempli de gel d'échographie pour faciliter le repérage échographique des structures et limiter les interfaces gazeuses. La sonde endoscopique était ensuite introduite dans le rectum.

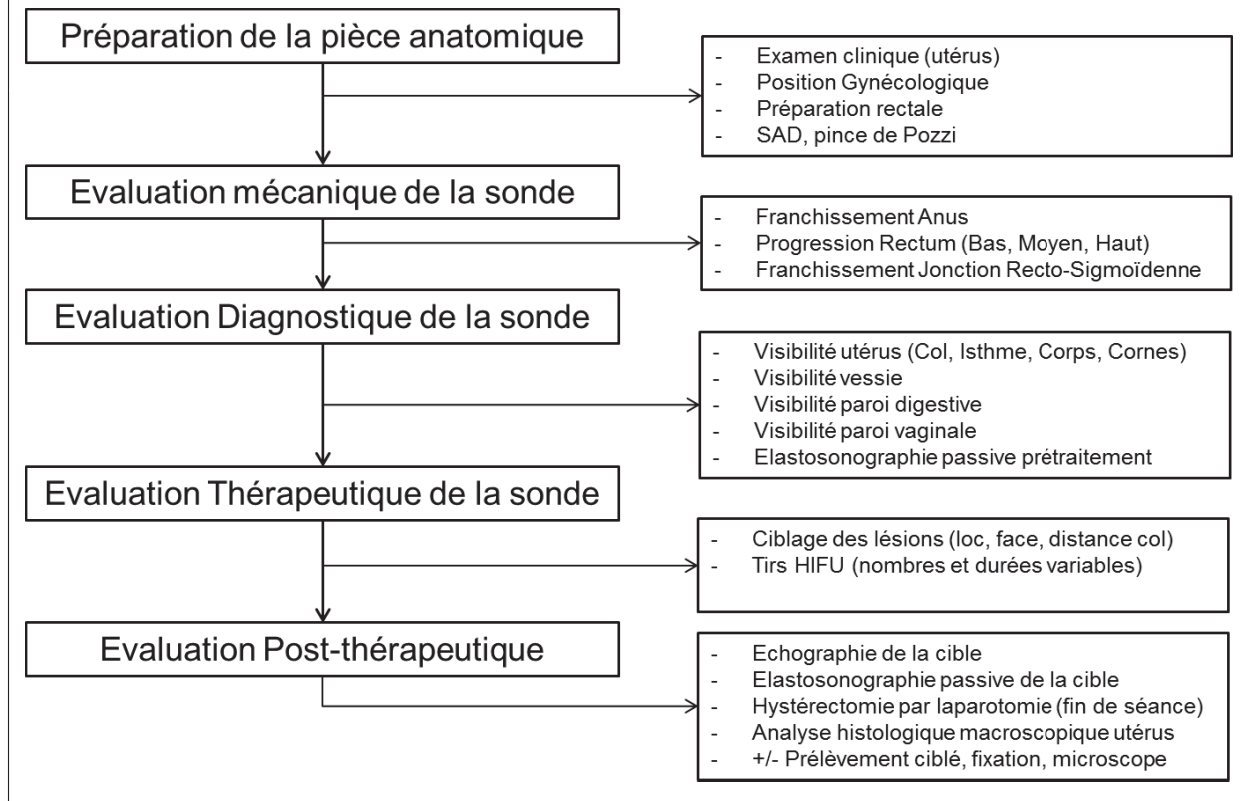
Un premier temps diagnostique consistait à évaluer la distance maximale pour l'introduction de la sonde d'échographie (classé selon la classification anatomique de la SNFGE), ainsi qu'à repérer les structures suivantes : vessie, col de l'utérus, corps de l'utérus, corne utérine droite et gauche. Un deuxième temps thérapeutique consistait à réaliser un tir HIFU au niveau de différentes cibles parmi les structures suivantes : col de l'utérus, isthme utérin, corps de l'utérus et corne utérine droite et gauche. Pour chaque cible, la face concernée de l'utérus par rapport à l'endomètre était précisée (antérieure ou postérieure).

Le calcul de puissance est issu des données utilisées pour les protocoles cardiologiques et de tests in vitro sur muscles striés de poulet réalisés au laboratoire. L'objectif principal étant le ciblage des lésions et l'évaluation de la précision du tir ; Les doses et les durées utilisées étaient volontairement supérieures à celles utilisées en pratique clinique (Durée d'insonification comprises entre 1 et 5 min). L'intensité calculée au niveau du transducteur variait entre 7 et 10 W/cm², tandis que l'intensité maximale I_{SPTA} sur la cible était estimée à 3000W/cm² sur des calculs publiés préalablement par notre équipe.^{216, 217, 226} Pour les tirs de longue durée, un rapport cyclique compris entre 30 et 50% était respecté pour limiter l'échauffement de la sonde (rapport entre la durée de tir efficace et durée totale du traitement).

Afin d'évaluer les modifications acoustiques liées aux tirs HIFU, toutes les zones de tir ont d'abord été observées en échographie diagnostique standard 2D avant et après tir. L'élastographie pré et post-traitement était également utilisée pour mettre en évidence les lésions HIFU.

En fin de procédure, une laparotomie exploratrice était réalisée afin d'effectuer une hystérectomie et une résection rectale. Une évaluation histologique macroscopique était alors conduite sur chacune des pièces opératoires afin d'évaluer la présence de lésions, leur taille et leurs localisations. Une évaluation de l'aspect de la muqueuse rectale était également réalisée. Dans deux cas (Corps 6 et 7), une évaluation histologique microscopique a été menée après fixation (Liquide de Bouin) et coloration HES au sein du département d'anatomopathologie du laboratoire de la Croix-Rousse.

Figure 27 : Protocole d'étude de l'adaptabilité du prototype de sonde HIFU au traitement gynécologique par voie transrectale sur pièce anatomique de cadavre humain.



3.2.5. Analyses statistiques

L'ensemble des mesures ont été collectées dans des fichiers Microsoft Excel[®] (Microsoft Excel for Windows, Microsoft, Redmond, Washington, USA). L'ensemble des analyses descriptives et statistiques, ainsi que les graphiques ont réalisées au moyen du logiciel R Studio version 0.97.551 (R Core Team (2013). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

Pour l'évaluation de la sonde prototype, l'analyse de la corrélation entre les données quantitatives entre elles (localisation des cibles, durées des traitements) a été faite par régression linéaire simple et multiple. L'analyse des données qualitative (présence d'une lésion) en fonction de données quantitative a été faite par régression logarithmique.

La p-value était estimée par un test exact de Fisher. Une valeur de $p < 0.05$ était considérée comme significative.

3.3. Résultats

3.3.1. Mise en évidence des limitations mécaniques de la sonde FocalOne® :

L'expérience a porté sur un cadavre féminin non hysterectomisé. La sonde utilisée était celle du dispositif FocalOne®, mais pour une meilleure ergonomie et afin de faciliter les mesures, celle-ci n'était pas connectée à l'échographe. Ainsi aucune mesure échographique n'a été réalisée.

Les mesures ont été réalisées d'abord en position gynécologique (décubitus dorsale et membres inférieurs sur les étriers) (Figure 28 A, B et C) puis en décubitus latéral droit, jambes repliées (position opératoire). Les résultats des mesures sont reportés dans le Tableau 15.

L'angulation maximale en antérieur était mesurée à $+17^\circ$ (Figure 28B) avec une profondeur de 145mm. En postérieur, il était possible d'incliner la sonde jusqu'à 30° , mais avec une résistance importante entre 20 et 30° suggérant une possible limitation in vivo. La profondeur était plus vite limitée vers l'arrière (125mm).

La rotation était possible à 360° et ne semblait donc pas être un facteur limitant du traitement. De plus l'étalement latéral du nodule est souvent limité et habituellement médian. Ainsi, notre étude s'est par la suite concentrée sur des analyses réalisées sur des coupes sagittales passant par le canal anal.

Tableau 15 : Mesure des amplitudes maximales de mobilité de la sonde dans le pelvis féminin (issu d'une étude ex-vivo sur un cadavre féminin)

Critères	Mesures
Angulation maximale en antérieur	+ 17°
Angulation maximale en postérieure	- 30°
Rotation maximale latérale (0°)	360°
Profondeur maximale :	
Angle 0°	135 mm
Angle + 17°	145 mm
Angle - 30°	125 mm

Patiente en décubitus dorsal en position gynécologique. Les angulations sont exprimées par rapport à l'axe horizontal passant par l'anus.

Les clichés radiologiques de face et de profils suggéraient que la limitation en hauteur et en arrière était en relation avec un conflit avec le sacrum et son promontoire (Figure 28A et B). Ces données étaient confirmées par les données de la laparotomie (Figure 28D).

L'analyse du conflit avec la charnière recto-sigmoïdienne est peu concluante. En effet, si nous avons pu ressentir une certaine limitation en début de procédure, celle-ci a eu tendance à s'améliorer en fin de procédure. Les contours du rectum et du sigmoïde n'ont pas été visualisés sur les clichés radiologiques. En laparotomie, nous avons constaté que la sonde de FocalOne® avait perforé le rectum lors de la manipulation.

Figure 28 : Clichés illustrant la mesure clinique des amplitudes maximales de la sonde Focale One (A, B et C) et le conflit avec le sacrum en laparotomie (D) Sujet en décubitus dorsal.

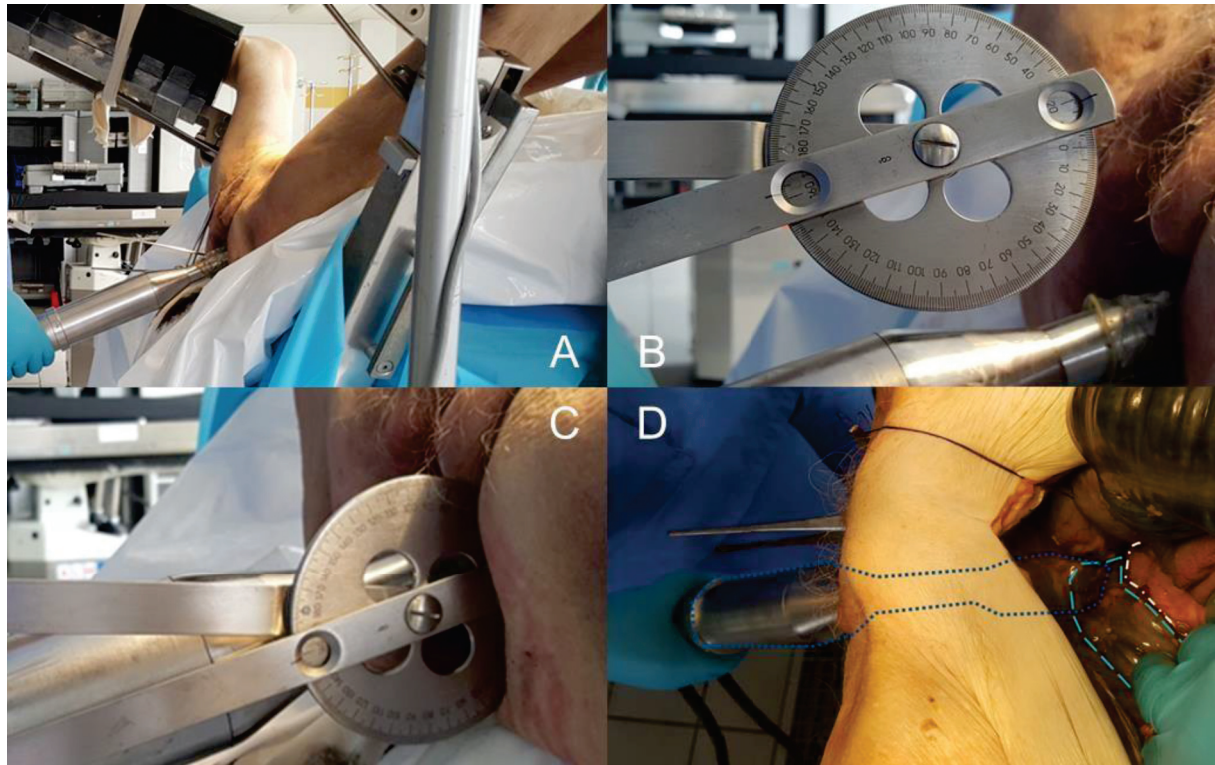
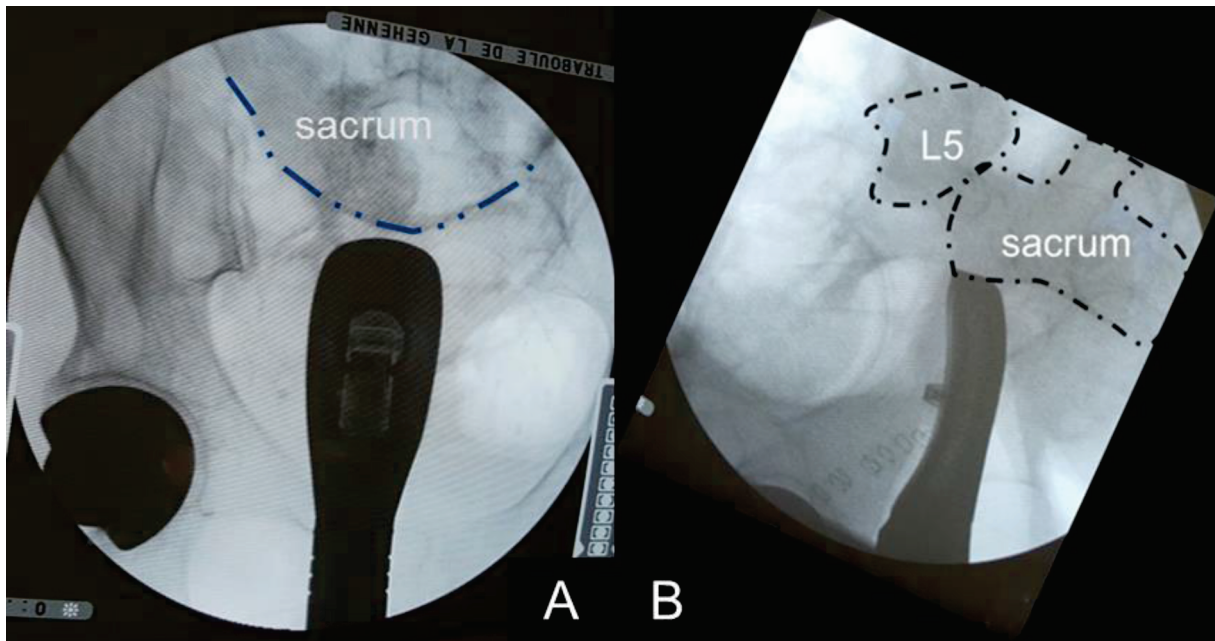


Figure 29 : Cliché radiographique du bassin de face (A) et de profil (B) montrant le conflit entre la sonde FocalOne® et le sacrum (sujet en décubitus latéral droit)



3.3.2. Évaluation ex-vivo du prototype endoscopique comme alternative à la sonde FocalOne®

Performances mécaniques et diagnostiques du prototype endoscopique

Nous avons testé le prototype endoscopique sur 6 pièces anatomiques de cadavres féminins non hystérectomisés à l'aide du protocole systématisé décrit plus haut.

Concernant les performances mécaniques de la sonde, l'anus a pu être franchi, le bas rectum et le moyen rectum ont pu être atteints dans 100% des cas. Le haut rectum était atteint chez 5 patientes (83%), tandis que le sigmoïde n'a jamais pu être atteints ex-vivo.

Concernant les performances diagnostiques, la sonde d'échographie du prototype permettait une bonne visualisation de la vessie (semi-remplie), du col de l'utérus, du corps de l'utérus, de la paroi vaginale et de la paroi digestive dans 100% des cas. Les ovaires n'ont été visualisés que chez une patiente (17%). Les performances mécaniques et diagnostiques du prototype sont résumées dans le Tableau 16.

Tableau 16: Performances mécaniques et diagnostiques du prototype sur pièce anatomique (cadavres féminins)

	Effectif	Total/Moyenne	Ratio (%)
Performances mécaniques prototype			
Anus franchi	6	6	1 (100%)
Bas rectum atteint	6	6	1 (100%)
Moyen rectum atteint	6	6	1 (100%)
Haut rectum atteint	6	5	0.83 (83%)
Sigmoïde atteint	6	0	0 (0%)
Performances diagnostiques prototype			
Vessie vue	6	6	1 (100%)
Col vu	6	6	1 (100%)
Corps vu	6	6	1 (100%)
Ovaires visualisés	6	1	0.17 (17%)
Paroi digestive	6	6	1 (100%)
Paroi vaginale	6	6	1 (100%)
Résultat exprimé en total et ratio (%) ‡ résultats exprimés en moyenne et écart type			

Performances thérapeutiques du prototype

Les performances thérapeutiques du prototype sur pièce anatomique sont présentées dans le Tableau 17. Au total, 29 tirs ont été effectués sur les 6 pièces anatomiques, soit une moyenne de 4,8 tirs par cadavre. La répartition des cibles était de 9 sur le col (31%), 6 sur l'isthme (21%), 10 sur le corps utérin (34%) et 4 sur les cornes droites ou gauches (14%). La distance moyenne entre la cible et l'orifice externe du col était de 28.3mm (ET+/-12mm).

Pour chaque cible, 1 à 5 tirs ont été effectués pour une moyenne de 3,55 tirs par cible. La durée moyenne d'insonification était de 49,32 secondes par tir, tandis que la durée moyenne de tir par cible était de 175 secondes. En prenant en compte le rapport cyclique (compris entre 0.3 et 1 selon les cibles), la durée effective de tir par cible était de 80.4 secondes par cible en moyenne. L'intensité I_{SPTA} du tir était stable et estimée à $3400W.cm^{-2}$.

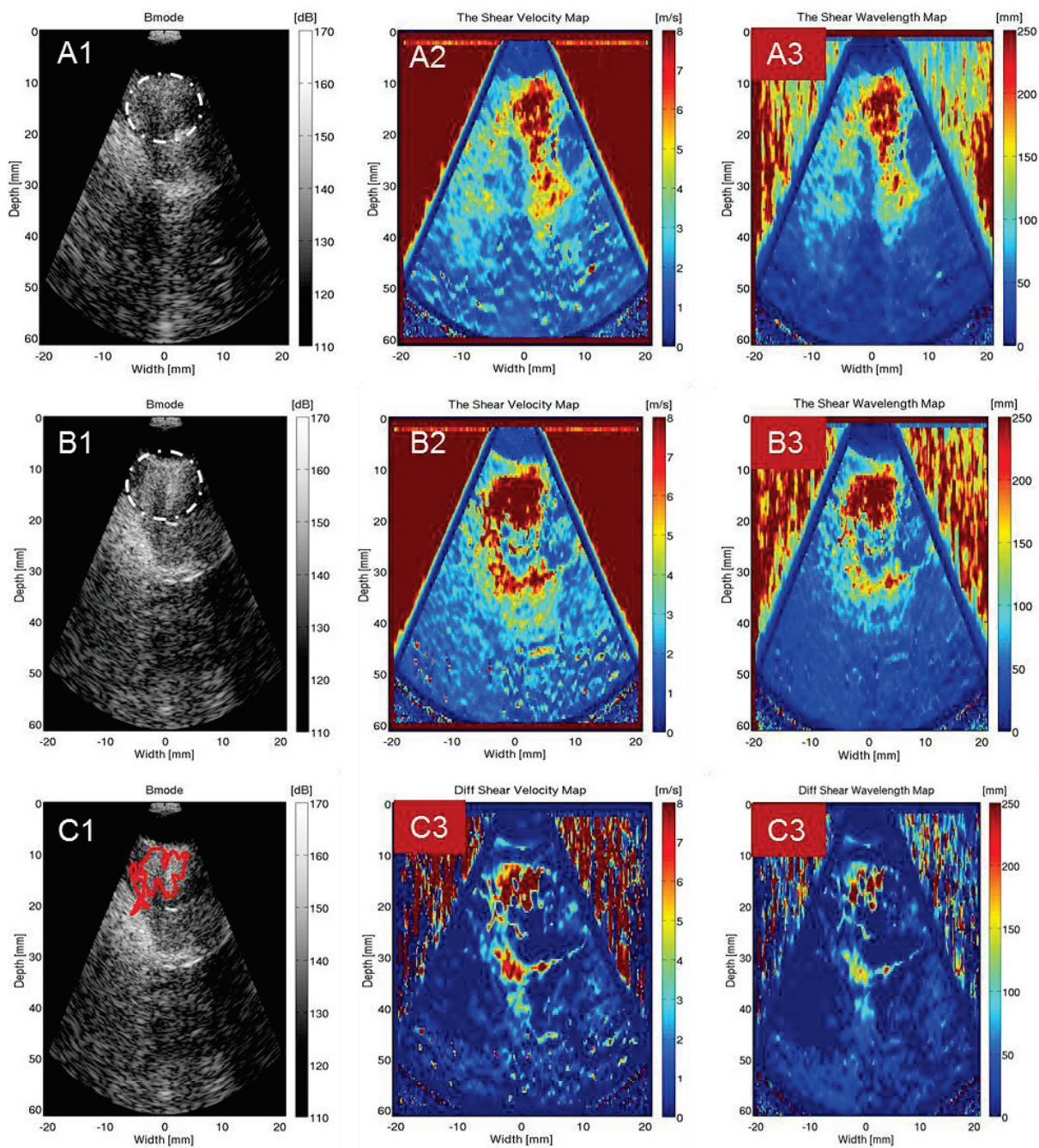
Sur les 29 cibles préalablement choisies, 29 ont pu être traitées (100%). Le traitement a été perturbé dans 10 cas (34%) pour les raisons suivantes : un problème lié au ballonnet dans 4 cas (40%), un problème de surchauffe de la sonde dans 2 cas (20%) et suite à l'apparition de bulles dans le ballonnet ou entre la sonde et la cible dans 4 cas (40%).

En post-traitement, une modification échographique de la zone cible était retrouvée dans 6 cas (21%) sous la forme d'une zone plus ou moins hyperéchogène par rapport au myomètre sain (Figure 30A). Une modification des propriétés élastographiques de la cible était constatée dans 7 cas (24%), avec une tendance à l'augmentation de la vitesse et de la longueur d'onde des ondes de cisaillement après traitement (Figure 30B et Figure 30C). L'exploration chirurgicale permettait de retrouver une lésion au niveau de la cible dans 21 cas sur 29 (72%) sous la forme d'une zone indurée de couleur chamois plus ou moins proche de la zone cible repérée par rapport à l'orifice externe du col (Figure 31). Pour 2 pièces d'hystérectomie (Cas 5 et 6), l'une des lésions HIFU visualisées et une zone de myomètre « sain » a été adressée pour analyse histologique au sein du laboratoire d'anatomo-pathologie commun du centre hospitalier Lyon-Sud (Pr Mojgan DEVOUASSOUX, HCL). L'analyse confirmait la présence de nécrose diffuse sur les 2 lésions, à l'inverse des biopsies « témoins » qui montraient une nécrose ischémique très modérée en lien avec le contexte de conservation en chambre froide des cadavres. Un exemple de lame de myomètre sain et de lésion HIFU du myomètre est présenté sur la Figure 32.

Tableau 17 : Performances thérapeutiques du prototype sur pièce anatomique (cadavres féminins).

Caractéristiques	Effectif	Total/Moyenne	Ratio / ET
Nombre de cibles par corps : †	6	29	4.8
Localisation des cibles :			
Col †	29	9	0.31 (31%)
Isthme †	29	6	0.21 (21%)
Corps †	29	10	0.34 (34%)
Cornes †	29	4	0.14 (14%)
Distance cible - OE col (mm) ‡	29	28.27	± 12.04
Caractéristiques des tirs : †			
Nombre de tir moyen par cible	29	103	3.55
Durée par tir (s)	103	5080	49.32
Durée réelle de tir par cible (s)	29	5080	175.2
Durée effective de tir par cible (s)	29	2332	80.41
Résultats tirs : †			
Cibles traitées	29	29	1
Cibles traitées sans difficulté	29	19	0.65 (65%)
Traitement limités	29	10	0.34 (34%)
Difficultés rencontrées : †			
Problème Ballon	10	4	0.4 (30%)
Problème T° de sonde	10	2	0.2 (10%)
Artefact bulle (visuel)	10	4	0.4 (30%)
Résultats Lésions : †			
Lésion visible à l'échographie	29	6	0.21 (21%)
Lésion visible en Elastographie	29	7	0.24 (24%)
Lésion visible en Chirurgie	29	21	0.72 (72%)
Caractéristiques des lésions (n=21) ‡			
Taille lésion visible (mm)	21	8.43	±3.09
Distance lésion - OE col (mm)	21	27.9	± 13.2
Delta cible – lésion (mm)	21	+2.43	± 3.64
† résultats exprimés en total et ratio (%) ‡ résultats exprimés en moyenne ± écart type (ET) / OE : Orifice Externe			

Figure 30 : Elastographie passive. Aspect échographique (1) et élastographique (2 et 3) d'une cible d'HIFU(*) avant traitement (A) et après traitement (B). Localisation de la lésion par soustraction (C).



Légende : Shear Velocity Map : Cartographie des Vitesse des ondes de cisailment ; Shear Wavelength Map : Cartographie des longueurs d'ondes des ondes de cisailments.

Figure 31 : Exemple de lésions macroscopiques en histologie après hystérectomie post-traitement HIFU.

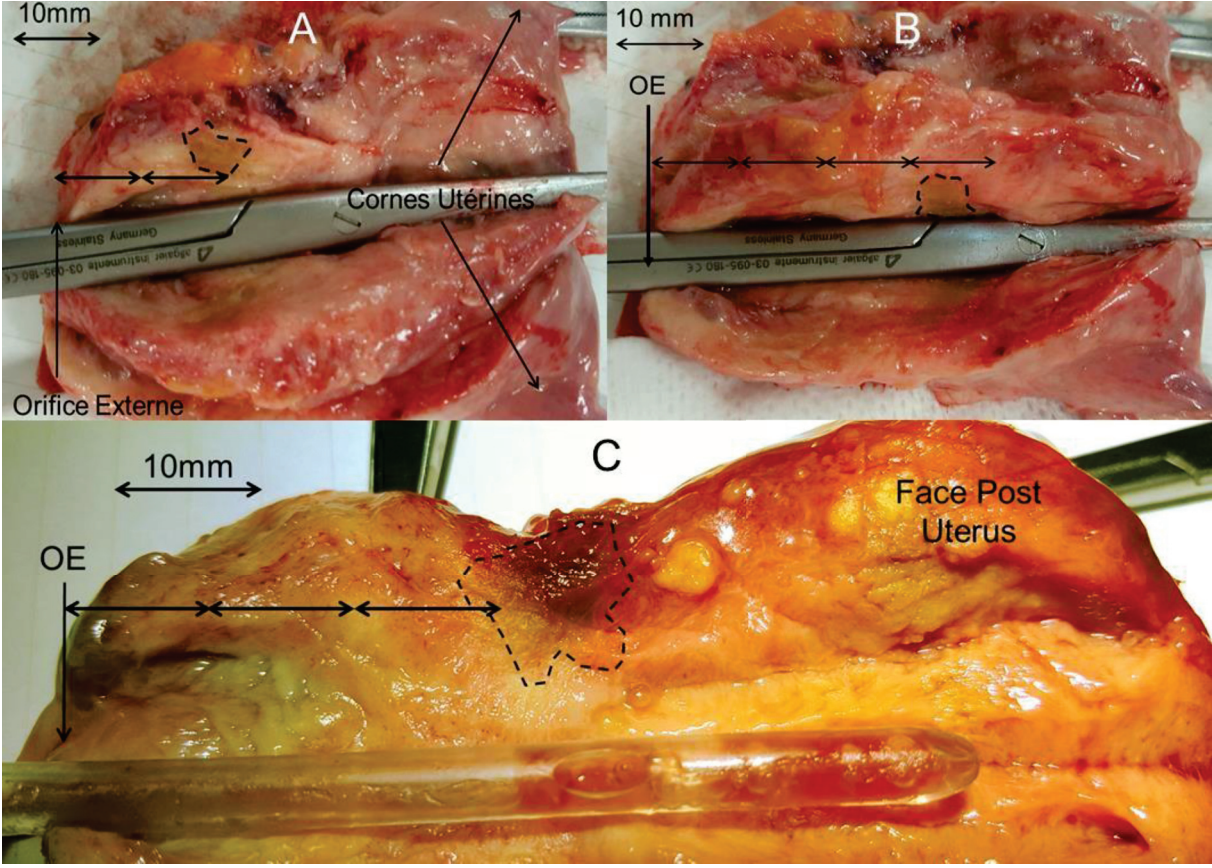
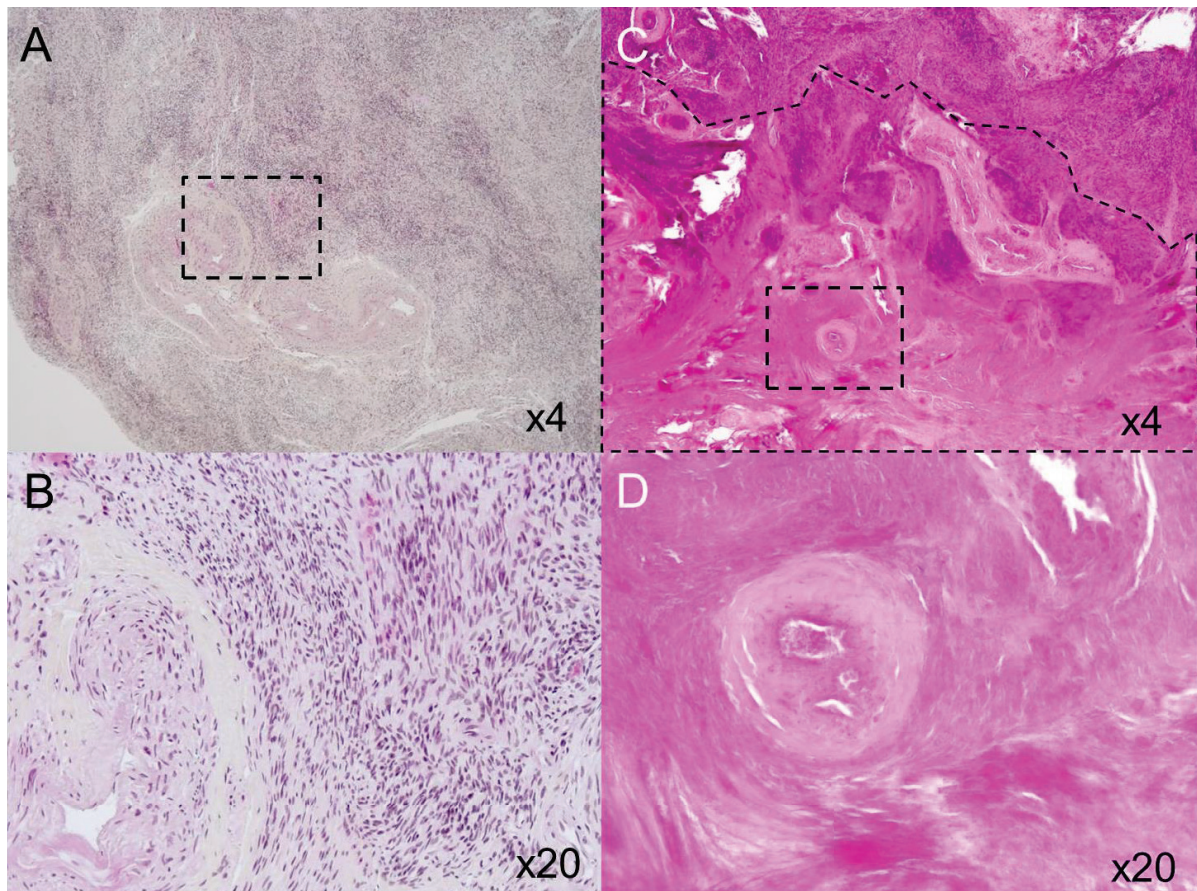


Figure 32 : Comparaison anatomo-pathologique microscopique d'une zone de myomètre sain (A et B) et d'une lésion HIFU du myomètre (C et D) en coloration HES standard.



Légende : Le myomètre sain présente un nombre important de noyaux fortement marqués par l'hématoxyline (en violet), il existe un faible marquage par l'éosine du cytoplasme et par le safran des composantes conjonctives visible au faible (A) et au fort grossissement (B). L'image C montre une lame située en périphérie d'une lésion HIFU : la partie supérieure droite de l'image montre du myomètre quasi normal riche en noyau, tandis que la partie inférieure présente un fort marquage éosinophile diffus. Au fort grossissement (D), les noyaux sont à peine visibles du fait de la nécrose thermique, tandis qu'on observe des plages de nécrose de coagulation autour d'un vaisseau.

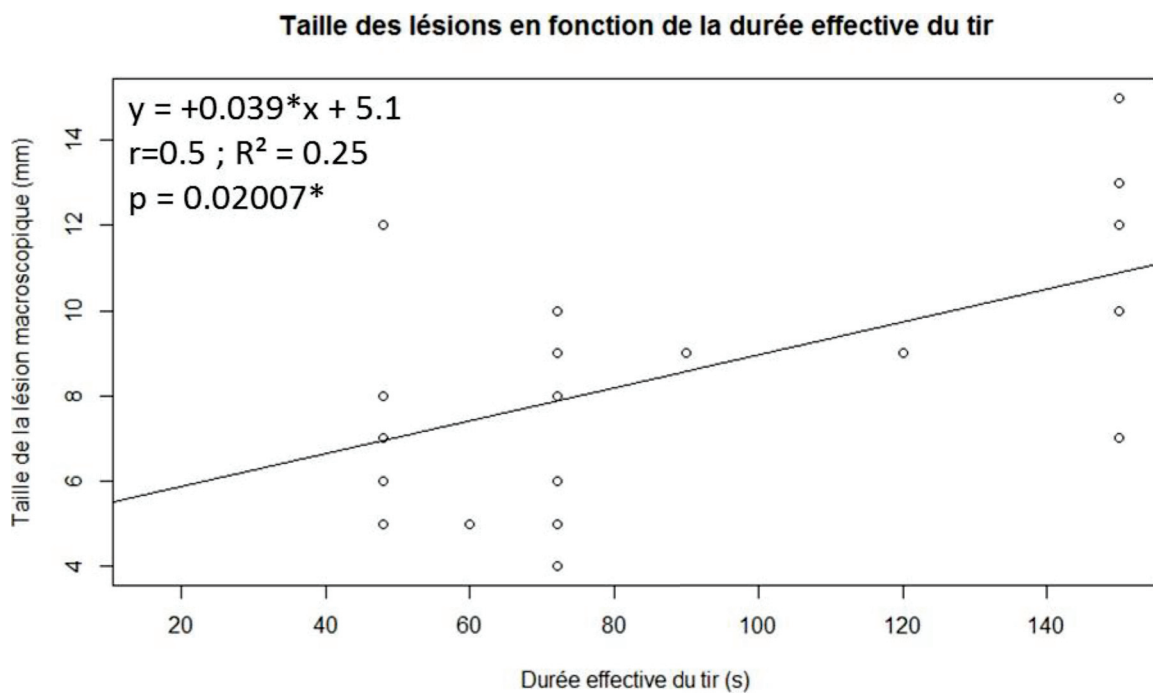
Remerciements : Pr Mojgan DEVOUASSOUX (Laboratoire Anatomo-Pathologie HCL)

Le plus grand diamètre des lésions macroscopiques était en moyenne de 8,43mm (ET+/- 3,09 mm) et leur centre était situé en moyenne à 27,9mm de l'Orifice Externe du col soit 2,4mm (ET+/- 3,7 mm) de plus en moyenne que la distance OE - cible calculée en échographie. Il existait une corrélation linéaire significative entre la durée effective du tir et la taille des lésions ($Y = 0.039 * x + 5.1$; coefficient de corrélation linéaire : $r = 0.5$; $R^2 = 0,25$; $p = 0.02$), qui est représentée sur la Figure 33. De façon étonnante, il existait une corrélation

linéaire négative significative mais faible entre la taille des lésions et la distance focale ($y = -0.26945 * x + 15.9$; $r = 0.40$; $R^2 = 0.16$; $p = 0.01$), qui est représentée sur la Figure 34.

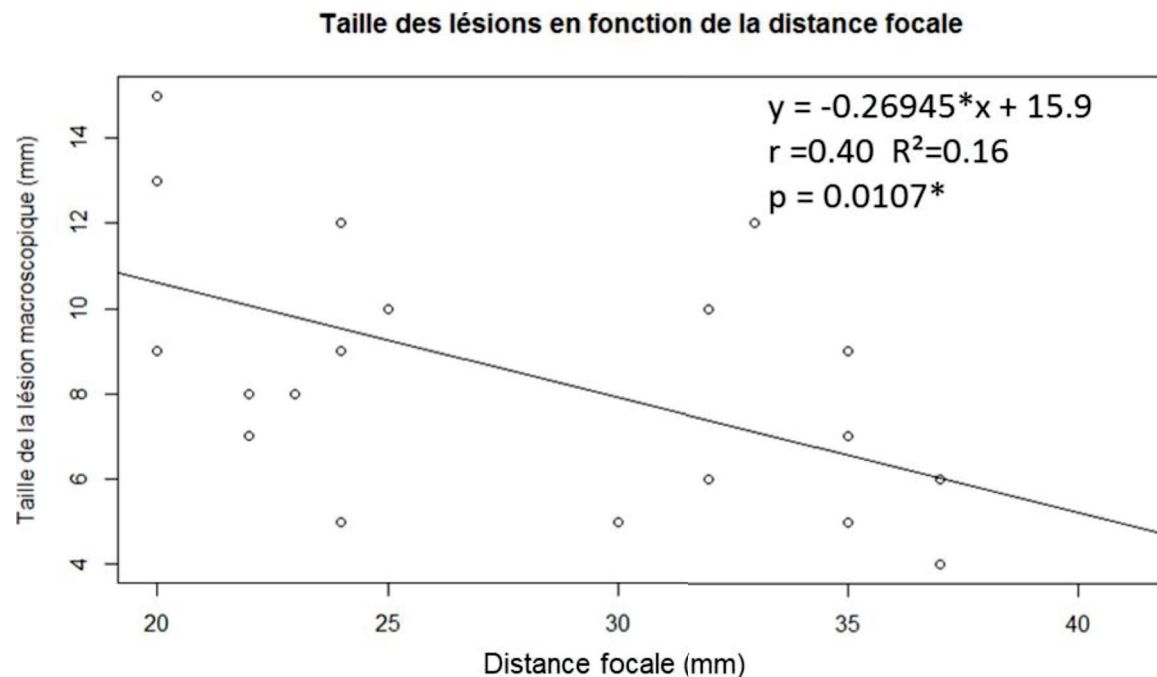
A noter que l'évaluation macroscopique de la muqueuse rectale en fin d'intervention n'a pas montré d'argument en faveur d'une lésion thermique en regard de la sonde, ni par dépôt d'HIFU ni par contact avec la tête de sonde.

Figure 33 : Relation linéaire entre le plus grand diamètre des lésions macroscopiques (chirurgie) et la durée effective du tir HIFU.



Légende : y = taille de la lésion en mm ; x = durée effective du tir en s ; r = coefficient de corrélation

Figure 34: Relation linéaire entre la taille des lésions macroscopiques (chirurgie) et la longueur focale.



Légende : y= taille de la lésion en mm ; x = distance focale en mm ; r=coefficient de corrélation

3.4. Discussion

3.4.1. Synthèse des principaux résultats du chapitre

Notre première expérimentation sur cadavre démontre le rôle majeur du sacrum dans la limitation de mobilité de la sonde FocalOne® pour atteindre les lésions situées à distance de la marge anale. Le rôle de la charnière recto-sigmoïdienne n'a pas été clairement objectivé. On semble observer une mobilité plus importante en postérieur qu'en antérieur par rapport à la ligne horizontale passant par l'anus. La capacité de pénétration de la sonde FocalOne® semble cependant plus importante en antérieure qu'en postérieure. Les chiffres obtenus doivent être interprétés avec précaution dans cette étude sur un cas isolé.

Dans la 2^e expérimentation, la sonde prototype endoscopique était, comme la sonde FocalOne®, capable d'atteindre le bas et le moyen rectum, ainsi que le haut rectum dans la plupart des sujets (5/6). En revanche, le sigmoïde n'a pas pu être atteint. L'endoscope souple

ne s'est pas révélé avantageux pour localiser les cibles thérapeutiques et le prototype a rapidement été fixé sur une tige rigide pour simplifier sa manipulation. La sonde diagnostique du prototype a montré une bonne faisabilité pour le repérage anatomique pré-thérapeutique pour la plupart des cibles utérines, mais pas pour le repérage des ovaires.

Vingt-neuf tirs ont été réalisés sur 6 cadavres. Les lésions HIFU réalisées étaient visibles en échographie dans 21% des cas, en élastographie dans 24% des cas et retrouvées en macroscopie dans 72% des cas. La taille des lésions en macroscopie était significativement corrélée à la durée des tirs et inversement proportionnelle à la distance focale.

3.4.2. Discussion sur les amplitudes pelviennes de la sonde FocalOne®

Comme nous l'avons suspecté lors de l'étude clinique de phase I (chapitre 2), le sacrum semble jouer un rôle majeur dans la limitation de la mobilité de la sonde FocalOne®, limitant ainsi sa capacité à atteindre les lésions situées au-delà de la partie moyenne du haut rectum.

Le caractère plus « ouvert » de la courbure sacrée chez la femme tel qu'il est décrit dans la littérature devrait théoriquement être plutôt un avantage pour faciliter la mobilisation de la sonde dans le pelvis en comparaison du pelvis masculin.²¹³ Or on voit que cette limitation d'amplitude intervient entre 12,5 et 14,5 cm dans l'exemple rapporté dans ce chapitre, montrant que les problèmes liés à la courbure sacrée n'interviennent en réalité que bien au-delà de la profondeur habituellement nécessaire au traitement de la prostate. Cette limitation d'amplitude en profondeur est également aggravée par l'axe focal du transducteur qui est situé à 35mm du sommet de la sonde comme on peut le voir sur la Figure 14, limitant d'autant sa capacité à atteindre les lésions haut-situées.

De même, nous avons montré assez logiquement que la sonde pouvait pénétrer plus en profondeur « vers l'avant » que « vers l'arrière » puisqu'elle est moins vite limitée par le sacrum dans cette direction. Cependant, en pénétrant plus en profondeur la sonde va avoir tendance à se rapprocher de l'éventuelle lésion d'endométriose, risquant ainsi de se trouver « trop près d'elle » par rapport à sa focale minimale relativement « éloignée » située à 32 mm. De plus, notre rapport chirurgical montre que la pénétration trop profonde de la sonde au-delà de la charnière recto-sigmoïdienne comporte un risque de perforation digestive, bien que ce risque soit évidemment plus important chez le cadavre que chez la femme jeune en situation de trophicité normale.

Ces données montrent que le ciblage des lésions situées à distance de la marge anale reste aujourd'hui aléatoire, puisqu'en raison du sacrum et probablement de la charnière recto-sigmoïdienne, le périmètre d'action « naturel » de la sonde FocalOne® est probablement situé entre 90mm (125-35mm) et 110mm (140-35mm) de la marge anale si l'on se base sur les mesures effectuées sur notre exemple. Ainsi, pour traiter au moins partiellement des lésions situées au-delà de 11cm, il faut jouer sur plusieurs paramètres tels que la taille du ballonnet ou la traction du col utérin visant respectivement à éloigner le nodule de la sonde ou à éloigner le nodule du sacrum.

Cette analyse confirme donc le rôle du sacrum dans les difficultés rencontrées dans l'étude de phase I décrite plus avant dans le chapitre 2 de cette thèse. Comme précédemment, ces résultats nous suggèrent 3 possibilités :

- Soit de limiter les traitements par HIFU transrectaux aux lésions d'endométriose rectales situées à moins de 10 ou 12cm de la marge anale,
- Soit de proposer des modifications structurelles de la sonde telle qu'une réduction de taille de la tête de sonde, une incurvation du corps de la sonde ou le développement d'un transducteur HIFU avec une focalisation dynamique minimale plus « courte ».
- Soit d'utiliser une sonde existante qui présenterait certaines des caractéristiques ci-dessus.

3.4.3. Performances du prototype endoscopique pour le traitement de lésions gynécologique par voie transrectale.

L'hypothèse de l'expérimentation avec le prototype endoscopique était de rechercher une alternative à la sonde FocalOne® pour le traitement des lésions d'endométriose recto-sigmoïdienne, ou plus simplement de tester un certain nombre d'évolutions pour orienter d'éventuelles modifications de la sonde actuelle à moyen terme. Les principaux avantages que pouvait apporter ce prototype était le caractère souple de son corps (montée sur un endoscope souple), le faible encombrement de sa tête de sonde (30mm de hauteur contre 70mm pour FocalOne® et 15mm de largeur contre 42mm respectivement), ainsi qu'une focale à la fois plus courte (17mm contre 32mm respectivement) et dont l'axe est situé plus proche de l'extrémité de la sonde (23mm contre 35mm respectivement).

L'une des principales difficultés que nous avons rencontrée au cours de cette expérience fut l'impossibilité d'obtenir une préparation colorectale correcte chez les cadavres. En effet, une préparation par voie haute comme elle est réalisée en préopératoire chez les patientes était bien sûr impossible, et malgré nos efforts la préparation par voie basse s'est limitée à une toilette rectale. Ainsi, il n'a pas été possible de tester efficacement si la sonde prototype pouvait effectivement remonter plus haut que le haut rectum au cours de nos manipulations.

Dans le cas des cancers colorectaux situés au-delà du rectum, le franchissement du sigmoïde reste aujourd'hui un obstacle à l'utilisation de l'écho-endoscopie. Le scanner abdomino-pelvien reste aujourd'hui la technique de référence dans cette indication. Toutefois un certain nombre de publications dans ce domaine nous laissent à penser qu'il soit possible d'explorer le sigmoïde, voire le colon à l'aide d'une sonde de 14mm montée sur un écho-endoscope souple. En effet, Bhutani *et al* en utilisant un endoscope avec un optique de 0° et de 13,2mm de diamètre (GF-UM20, Olympus, Melville, NY) montraient la faisabilité d'une exploration du rectum, du sigmoïde et du colon gauche dans 26 cas consécutifs.²²⁷ Kongkam *et al*, en utilisant un écho-endoscope souple légèrement plus fin que le nôtre (11mm de diamètre), était même capable d'atteindre le caecum chez 10 patientes parmi 13 cancers du côlon (76,9%) sans effet indésirable notable rapporté.²²⁸ Dans une récente publication de Castro-Pocas *et al*, la stadification des cancers du côlon au-delà du rectum à l'aide d'un mini écho-endoscope était réalisable dans 98% des cas sur 39 patients, mais ils utilisaient une sonde beaucoup plus petite (2.5mm).²²⁹ Cependant, dans les 3 cas, pour dépasser le rectum les auteurs rapportent la nécessité, outre de disposer d'une tige souple et inclinable comme la nôtre, d'utiliser une bonne préparation rectale et un contrôle endoscopique en temps réel. L'absence de préparation digestive sur les cadavres et l'absence de caméra sur la tête de notre prototype sont autant de facteurs ayant pu limiter notre expérience, alors même que nous ne disposions d'aucune expertise dans le domaine et ce d'autant que de nombreux experts reconnaissent la difficulté de franchir la charnière recto-sigmoïdienne.²³⁰ Ainsi, si l'utilisation d'une sonde HIFU de petite taille montée sur un endoscope souple est probablement un avantage pour dépasser la charnière recto-sigmoïdienne cela reste à démontrer *in vivo*, et l'ajout d'un endoscope en bout de sonde est probablement un prérequis indispensable avant de mettre en place une telle étude.

Si un corps de sonde souple constitue indéniablement un avantage pour tenter d'atteindre les lésions haut-situées en s'affranchissant des limites anatomiques du sacrum et du sigmoïde, cela pose également d'autres problèmes complexes. En effet, dans le système FocalOne® actuel, l'acquisition tridimensionnelle et le traitement du volume cible sont entièrement dépendants du déplacement de la sonde sur un axe fixe éventuellement combinée à une légère rotation autour de cet axe. Ainsi, l'acquisition du volume est construite par « l'empilement » d'acquisitions bidimensionnelles dans des plans perpendiculaires à l'axe de la sonde. En l'absence de mouvement de la sonde ou de fuite dans le ballonnet, la machine peut facilement associer une image bidimensionnelle de la cible à une simple « distance » sur son axe principal et atteindre une surface donnée de cette cible définie par ses focales minimale et maximale (en profondeur) ainsi que son amplitude de rotation (latéralement). Dans le cas d'une sonde montée sur un corps souple, les informations de « distance » et de « rotation » ne permettent plus à elles seules de définir exactement la position de la sonde dans l'espace. L'acquisition et le traitement automatisés tels qu'ils sont conçus dans le dispositif FocalOne® actuel seraient alors totalement inopérants et devraient être repensés en totalité. Pour permettre un guidage automatisé d'un corps de sonde non rectiligne, plusieurs solutions techniques sont envisageables : soit sur le modèle des bras robotisés de l'industrie en utilisant des « rotules » associées à des récepteurs proprioceptifs, soit sur le modèle « IPS » (*indoor positioning system*) utilisant des capteurs de triangulation autour de la patiente, soit sur des modèles de proprioception plus complexes utilisant par exemple des accéléromètres de type microsystemes magnétiques (MEMS). Ces modifications, outre leur coût de développement et leur technicité, risqueraient également de complexifier le système de l'endoscope et de rendre d'autant plus difficile le passage de la charnière recto-sigmoïdienne. Deux autres alternatives semblent intéressantes pour s'affranchir du guidage automatisé de la sonde : soit l'utilisation d'un guidage basé sur l'imagerie, soit l'automatisation complète de la tête de sonde sur le plan de l'acquisition tridimensionnelle et de la focalisation dynamique. Dans le cas d'un guidage basé sur l'imagerie, il faudrait que l'instrument soit capable de comparer en temps réel l'image observée avec le volume total pour repérer la zone cible à tous les temps du traitement. L'alternative consisterait à permettre l'acquisition d'un volume sans déplacer la sonde à l'image de ce qui est proposé dans la plupart des sondes d'échographie diagnostique tridimensionnelles du marché via une simple rotation du transducteur sur son axe et de l'associer à un système de focalisation

dynamique « multiplan » (et donc de forme sphérique). Là encore, pour une même gamme de matériel il faudrait probablement s'attendre à une importante augmentation de la taille de la tête de sonde et/ou à une forte augmentation des coûts pour embarquer des systèmes fortement miniaturisés. N'ayant pas pu bénéficier de l'avantage de la sonde souple pour augmenter sa pénétration, nous avons donc rapidement fixé la tête de la sonde prototype au bout d'un guide rigide afin de permettre un contrôle du ciblage et du traitement plus fiable, basé sur les principes utilisés par le FocalOne®.

Comme nous l'avons vu, la sonde diagnostique du prototype endoscopique a montré une bonne faisabilité pour le repérage anatomique pré-thérapeutique pour la plupart des cibles utérines, mais pas pour le repérage des ovaires. Si vingt-neuf tirs ont été réalisés sur 6 cadavres, les lésions HIFU réalisées n'étaient visibles en échographie que dans 21% des cas et en élastographie que dans 24% des cas. Avant toute chose, le premier facteur qui expliquait les difficultés de visualisation des éventuelles lésions étaient les qualités intrinsèques de la sonde diagnostique et de l'échographe Ultrasonix RP500 qui nous sont rapidement apparues comme bien inférieures à celles de la sonde diagnostique du FocalOne® et de son système de fusion écho-IRM. Il est difficile d'interpréter la non visualisation des 28% de lésions qui n'ont pas été retrouvées en chirurgie, dont nous discuterons par ailleurs. Mais si l'on considère les lésions retrouvées en macroscopie, on peut voir que 100% des lésions visualisées en échographie ou en élastographie ont pu être retrouvées. Ainsi quand une lésion est effectivement réalisée au niveau de la cible et qu'elle produit une image visible en échographie, on peut a priori affirmer qu'il s'est produit une lésion histologique. De façon intéressante, on peut voir que si l'élastographie semble montrer une sensibilité légèrement supérieure à celle de l'échographie, elle n'était qu'une façon d'objectiver une lésion visible en échographie par un autre moyen dans 95% des cas. Ainsi, elle n'apportait une information supplémentaire que dans 1 cas sur 21 (5%).

Plusieurs hypothèses peuvent être évoquées pour expliquer qu'une lésion puisse ne pas avoir été visualisée en échographie alors qu'une lésion était effectivement retrouvée à la chirurgie. D'une part, la lésion pouvait ne pas avoir entraîné de changement significatif d'échogénicité soit en raison d'une durée de tir plus faible ou d'une distance plus éloignée, soit en raison

d'une perte d'énergie liée à une mauvaise pénétration des ultrasons (bulles d'air, réflexion, réfraction, diffraction...). D'autre part la lésion pouvait intervenir sur une zone déjà échogène du myomètre et par conséquent moins sensible à une éventuelle variation d'échogénicité liée à la lésion thermique. Il semble que les variations d'élasticité observées dans notre série évoluaient dans le même sens que l'échogénicité des images échographiques, avec peut-être une sensibilité légèrement supérieure mais dont l'appréciation reste assez subjective.

Dans les cas où aucune lésion n'était visualisée, y compris en chirurgie, nous avons également évoqué plusieurs possibilités. D'une part le ciblage de la zone de tir en imagerie diagnostique pouvait être imprécis conduisant à ne pas retrouver la lésion. D'autre part l'énergie ultrasonore pouvait comme nous l'avons dit plus haut s'être déposée à un autre endroit que celui visé par la focalisation dynamique. Ainsi une bulle d'air ou une interface très atténuante pourrait avoir entraîné l'arrêt de la propagation de l'énergie ultrasonore et/ou la formation d'une lésion à un endroit non ciblé que nous n'avons pas retrouvé. Cette hypothèse est cependant étonnante dans la mesure où nous n'avons pas retrouvé de lésion évidente au niveau de la paroi rectale qui est la principale zone où une bulle d'air aurait pu se trouver.

Dans notre étude, nous retrouvons assez logiquement qu'indépendamment de la distance focale et pour une puissance de tir stable, la taille des lésions en macroscopie était significativement corrélée à la durée des tirs. Ainsi, un tir plus prolongé était associé à une lésion thermique significativement plus étendue que celle d'un tir de durée inférieure. Ces résultats aujourd'hui bien connus sont cohérents avec une publication du laboratoire déjà ancienne, rapportée par Sibille *et al* en 1993, qui démontrait que l'augmentation de la durée de traitement est associée à un dépôt énergétique supérieur.²³¹ Il est important de noter que grâce à une distance focale plus courte et alors même que nous n'avons tiré que sur des cibles utérines et donc plus profondes que les lésions d'endométriose digestive, près de 60% des tirs réalisés ont concerné des cibles situées entre 17mm et 35mm, c'est-à-dire en dessous de la focale minimale de FocalOne®. L'utilisation d'une focale plus courte est donc un avantage certain pour le traitement de l'endométriose profonde postérieure, d'autant plus que la focale maximale de notre prototype restait largement suffisante pour nos indications et pas si différente de celle du FocalOne® (55mm contre 67mm).

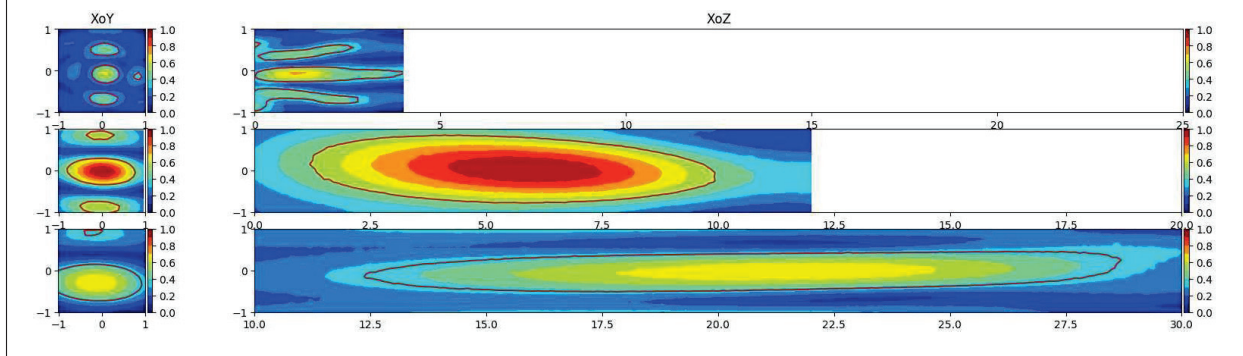
De façon moins intuitive, nous avons retrouvé des lésions de taille inversement proportionnelle à la distance focale utilisée ce qui va plutôt à l'encontre des données de simulation obtenues pour la tache focale du prototype qui sont représentées sur la Figure 35 et dans le Tableau 18. Ces données de simulation montrent que la taille de la tache focale a plutôt tendance à augmenter avec la distance focale, du fait d'une moins bonne focalisation à distance qu'au niveau de la focale naturelle. Toutefois, on voit également dans ce modèle de simulation que si la tache focale est beaucoup plus étalée à 55mm, la concentration d'énergie est également plus faible ce qui peut tout à fait expliquer que la lésion soit plus visible et plus volumineuse à proximité de la sonde. Ceci est d'autant plus vrai que nous n'avons pas effectué de correction de puissance en fonction de la distance, et qu'il existe forcément une atténuation plus importante des ultrasons avant leur zone de focalisation lorsque celle-ci est plus profonde.

Tableau 18 : Dimensions de la tache focale a -6dB à la focale minimale, naturelle et maximale du prototype :

	f	Axe x	Axe y	Axe z	Aspect
Focale minimale	17mm	0.64mm	0.44mm	3.96mm	Punctiforme, Lobes secondaires
Focale naturelle	40mm	1.56mm	0.64mm	8.75mm	Référence
Focale maximale	55mm	2.08mm	0.86mm	16mm	Large, unique

f : Distance focale.

Figure 35 : Aspect de la tache focale a -6dB à la focale minimale (17mm), naturelle (40mm) et maximale (55mm) dans l'axe longitudinal (axe z) du prototype endoscopique :



3.5. Conclusions du chapitre

Dans ce chapitre nous avons démontré le rôle essentiel du sacrum dans la limitation mécanique de la sonde FocalOne® pour le ciblage des lésions d'endométriose digestive en particulier lorsqu'elles sont situées au-delà de 12 cm de la marge anale (milieu du Haut rectum). Nous avons constaté que la charnière recto-sigmoïdienne est également un obstacle difficile à franchir, sans avoir montré d'intérêt à l'utilisation d'un corps de sonde souple et mobile dans cette étude. Certaines données de la littérature montrent en revanche qu'il est possible de franchir de façon fiable la charnière recto-sigmoïdienne à l'aide d'un échodoscope souple, en insistant sur l'importance de la préparation digestive et de l'utilisation d'une caméra vidéo pour le guidage de l'instrument qui n'étaient respectivement pas faisable et pas disponible dans notre étude. Si cette solution mérite d'être envisagée, notre discussion met également en lumière les défis techniques qu'il faudrait surmonter pour mettre en place un dispositif de traitement HIFU transrectal automatisé comportant un corps de sonde souple.

Même s'il est difficile de l'affirmer dans cette étude, l'utilisation d'une sonde moins encombrante, avec en particulier une distance courte entre l'extrémité de la sonde et le centre du transducteur, procure un avantage certain pour atteindre les lésions situées plus en profondeur dans le rectum. En effet, si nous restons prudents quant à la possibilité de mieux franchir la charnière recto-sigmoïdienne, il semble qu'une sonde plus petite rencontrera plus tardivement l'obstacle que constitue le sacrum par rapport à une sonde plus encombrante telle que celle du FocalOne® actuel et pourra gagner d'autant en pénétration.

Enfin, l'utilisation d'une sonde avec une focale naturelle plus courte et un fort potentiel de focalisation est vraiment intéressante car en condition standard les lésions d'endométriose postérieures sont situées dans l'épaisseur de la paroi digestive et juste en arrière de celle-ci. Pour atteindre ces lésions avec une sonde dont la focale minimale est de 32mm, il faut souvent jouer sur des paramètres tels que le volume du ballon de refroidissement et l'inclinaison de la sonde vers l'arrière. Or nous avons montré que la butée du sacrum était d'autant plus précoce que la sonde était inclinée vers l'arrière, limitant d'autant l'accès de la sonde aux lésions les plus profondes. A l'inverse, en s'affranchissant de la nécessité de surgonfler le ballonnet et d'incliner la sonde vers l'arrière, nous avons assez peu été limités par le sacrum pour atteindre les cibles utérines de notre modèle. Le fond utérin est généralement situé à la hauteur des lésions d'endométriose recto-sigmoïdienne les plus profonde, puisqu'il correspond même à la définition du début du sigmoïde selon la classification échographique du groupe IDEA proposée par Guerriero.²³²

Ainsi, selon les données de notre étude il serait intéressant que la sonde du FocalOne® soit modifiée en intégrant une tête de sonde moins longue et une focale minimale plus courte, tout en conservant la haute qualité de son transducteur diagnostique. Il ne semble pas opportun pour l'instant de proposer l'utilisation d'un corps de sonde souple en l'absence d'études plus poussées in vivo (sur modèle animal par exemple), avec préparation digestive, ainsi qu'avec un prototype monté sur un endoscope incluant à son extrémité une caméra de 0° (orienté vers l'avant) et dirigée par un gastro-entérologue expert.

4. Proposition d'un algorithme de sélection des patientes sur l'IRM pelvienne pour limiter le risque d'échec ou de traitement partiel lors du traitement HIFU transrectal des lésions recto-sigmoïdiennes par FocalOne®

4.1. Introduction du chapitre

A la fin de la première série de 11 patientes, nous retrouvons déjà une faisabilité intéressante (9/11), une absence de complications sévères et une efficacité clinique significative bien que non associée à une efficacité morphologique significative. Nous avons donc débuté 2 projets en parallèle : l'un visant à comprendre les limites de la sonde FocalOne® et rechercher des adaptations techniques pouvant permettre d'améliorer les performances de cette sonde et qui a été présenté au chapitre précédent et l'autre visant plus spécifiquement à mieux sélectionner les patientes qui pourraient dans l'immédiat tirer le meilleur bénéfice d'un traitement par la sonde actuelle et qui constitue donc le sujet de ce chapitre. Ainsi, nous espérons tirer de cette analyse des éléments permettant de mieux sélectionner la deuxième série de patientes de l'étude de phase I.

Nous avons montré au chapitre précédent que le sacrum était le principal facteur limitant de la progression de la sonde en lien avec l'encombrement important de la tête de sonde du FocalOne®. De même, il semble que les variations d'angulation du tube digestif situé au niveau du haut rectum et du sigmoïde puissent également jouer un rôle dans la limitation du traitement des nodules les plus haut-situés. Ces données confirment les éléments de la première série de patientes puisque les 2 échecs de traitement sur cette série concernaient des patientes présentant un nodule sigmoïdien. Par ailleurs, seuls 3 des 9 patientes traitées dans les premières séries ont pu bénéficier d'un traitement complet sans qu'une cause évidente n'ait été retrouvée dans les analyses prévues dans l'étude.

Dans ce chapitre, notre objectif premier était d'évaluer l'association entre les caractéristiques anatomiques du nodule d'endométriose et la faisabilité du traitement HIFU sur l'analyse rétrospective des IRM des onze premières patientes de l'étude clinique. Dans un deuxième temps, nous avons essayé de modéliser, toujours sur une coupe IRM, la faisabilité du traitement par la sonde de FocalOne® en utilisant les caractéristiques morphologiques de la sonde et les données de l'étude des limitations mécaniques de la sonde sur cadavre.

4.2. Matériel et méthode

4.2.1. Population de l'étude

L'analyse rétrospective de la faisabilité de l'utilisation de la sonde FocalOne® a été effectuée sur la population de l'étude de phase I évaluant la faisabilité de l'utilisation du FocalOne® pour le traitement par HIFU de l'endométriose profonde recto-sigmoïdienne (cf. chapitre 2, partie 2.2.2).²¹¹

Les 11 patientes ont été incluses entre septembre 2015 et juillet 2017. Pour rappel, les critères d'inclusions étaient initialement : la présence d'une lésion d'EPP symptomatique isolée avec infiltration de la musculature digestive du rectum et/ou du sigmoïde isolée avec atteinte rectale ou sigmoïdienne à l'imagerie per-opératoire, résistante au traitement médical et donc considérée comme candidate au traitement chirurgical. Les principaux critères d'exclusion étaient initialement : l'âge de moins de 35ans, les patientes enceintes ou ayant encore un projet obstétrical à court ou à long terme et les antécédents de chirurgies recto-sigmoïdienne ou d'anatomie anorectale anormale.

Devant les difficultés d'inclusion (5 patientes incluses entre le 22 septembre 2015 et le 25 avril 2016), une modification substantielle du protocole a été déposée auprès de l'ANSM pour demander la modification des critères d'inclusion et d'exclusion afin de permettre l'inclusion des patientes de plus de 25ans, ne présentant pas de grossesse en cours (et n'ayant pas de projet de grossesse dans les 3 mois qui suivent la procédure HIFU).

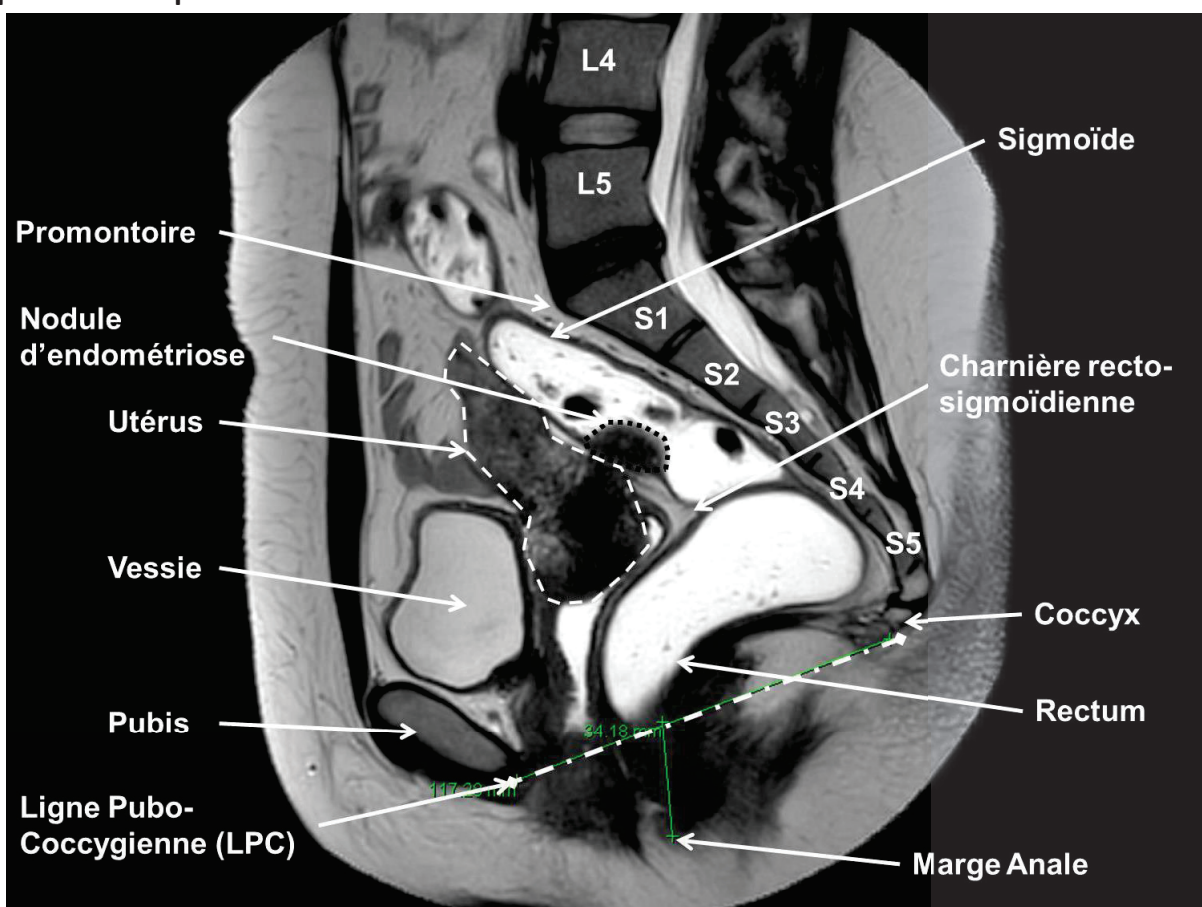
4.2.2. Protocole d'analyse systématisée des images d'IRM pelvienne

L'ensemble des 11 patientes de l'étude de Phase 1 ont effectué une IRM pelvienne au sein de notre hôpital, selon un protocole standardisé décrit précédemment, avec un appareil 1.5T (MAGNETOM Avanto 1,5 T de SIEMENS Healthcare, Erlangen, Allemagne), après préparation colrectale par lavement et utilisation de contraste intravaginal et intra-rectal¹⁹⁵.

Comme décrit plus avant dans cette thèse, le diagnostic d'endométriose profonde postérieure (EPP) était basé soit sur la présence de foyers hyper-intenses en séquence T1, soit sur l'existence de foyers hyper-intenses en T2 associées à des anomalies évoquant une zone fibreuse (hypo-intense en T2). L'EPP recto-sigmoïdienne était également définie par l'existence d'un nodule hypointense en T2 associé à la disparition du liserai graisseux situé

entre l'utérus et le colon (disparition du signal hypo-intense de la paroi antérieure du colon en T2).⁴⁸ Toutes les patientes de l'étude présentaient une lésion unique recto-sigmoïdienne qui présentait ces caractéristiques. Un exemple de lésion d'une des patientes de la série est montré sur la Figure 36, avec la légende des principaux éléments anatomiques concernés par notre analyse. De façon arbitraire, le premier point d'angulation de la paroi recto-sigmoïdienne supérieur à 45° a été défini comme « la charnière recto-sigmoïdienne », bien qu'elle délimite le plus souvent le moyen et le haut rectum selon la classification de la SNFGE.

Figure 36 : Exemple de lésion d'endométriose sigmoïdienne sur un cliché sagittal d'IRM pelvienne en pondération T2.



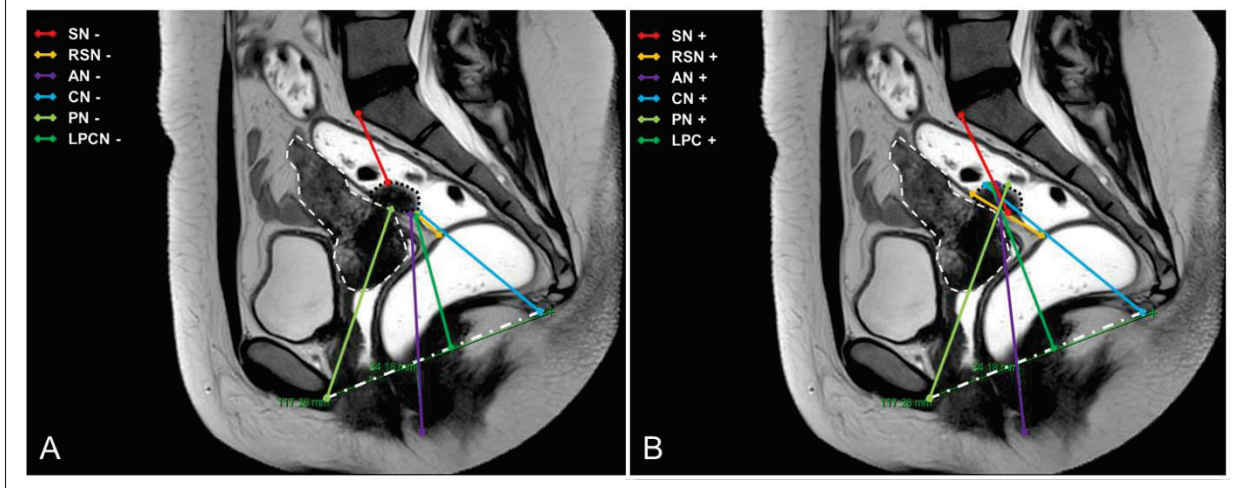
Légende : Le nodule d'endométriose est évoqué sur la présence d'une masse développée au dépend de la paroi du haut rectum hypo-intense en T2 présentant des foyers hyper-intenses. Il existe une disparition du liseré graisseux hyper-intense en T2 entre l'isthme utérin et le haut rectum confirmant l'atteinte extrinsèque.

Pour chacune des patientes, un cliché bidimensionnel d'IRM pelvienne en pondération T2 Blade en coupe sagittale médiane passant par l'anus a été sélectionné. Le logiciel Centricity

Entreprise Web v3.0 (GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA) était utilisé pour la centralisation des données et l'exploitation des images. Les segments suivants ont été définis (Figure 37):

- Segment « SN – »: entre le promontoire du sacrum et le point du nodule le plus proche de celui-ci (dans l'axe théorique de la sonde).
- Segment « SN + » : entre le promontoire du sacrum et le point du nodule le plus éloigné de celui-ci (dans l'axe théorique de la sonde).
- Segment « RSN – » : entre la charnière recto-sigmoïdienne et le point du nodule le plus proche de celle-ci.
- Segment « RSN + » : entre la charnière recto-sigmoïdienne et le point du nodule le plus éloigné de celle-ci
- Segment « AN – » : distance entre la marge anale et le point du nodule le plus proche de celle-ci.
- Segment « AN+ »: distance entre la marge anale et le point du nodule le plus éloigné de celle-ci.
- Segment « CN – » : entre le coccyx et le point du nodule le plus proche de celui-ci
- Segment « CN +»: entre le coccyx et le point du nodule le plus éloigné de celui-ci
- Segment « PN – » : entre l'extrémité inférieure du pubis et le point du nodule le plus proche de celle-ci
- Segment « PN+ »: entre l'extrémité inférieure du pubis et le point du nodule le plus éloigné de celle-ci
- Segment « LPCN – » : entre la ligne pubo-coccygienne et le point du nodule le plus proche de celle-ci
- Segment « LPCN+ »: entre la ligne pubo-coccygienne et le point du nodule le plus éloigné de celle-ci

Figure 37 : Illustration des segments choisis pour caractériser la position du nodule en IRM.



Au décours de cette première analyse systématisée, il a été proposé de réaliser une analyse plus complexe basée sur l'utilisation d'un masque de sonde FocaleOne® pour simuler le traitement HIFU sur le cliché d'IRM pelvienne en coupe sagittale passant par l'anus obtenu sur l'IRM préopératoire utilisée pour l'analyse précédente.

Plusieurs analyses géométriques ont été réalisées sur chaque cliché en intégrant les données d'encombrement de la sonde Focale One (Chapitre 3 ; Figure 14) et son amplitude de focalisation dynamique (32-65 mm) (Figure 38). Les calculs ont également intégré les conséquences attendues de l'utilisation du ballonnet pour refouler la paroi digestive et la possibilité d'utiliser une pince de Pozzi pour réaliser une légère traction sur l'utérus et rapprocher artificiellement le nodule du périnée. Trois zones de « fiabilité de traitement » ont alors été définies graphiquement :

- Une zone « verte » correspondant à la **zone de traitement optimal**, pour lequel il n'existait pas de raison mécanique pouvant justifier un échec de traitement
- Une zone « rouge » correspondant à une **zone de conflit mécanique** entre la sonde et le sacrum de la patiente ne pouvant être résolu par une manipulation simple
- Une zone « jaune » correspondant à une **zone de traitement suboptimale**, théoriquement située dans une zone de conflit mécanique, mais pouvant être traité dans certaines conditions favorables ou à l'aide d'une manipulation simple.

Le logiciel de traitement d'image ImageJ® (développé par Wayne Rasband, pas de licence commerciale) a été utilisé pour le calcul des distances, des longueurs et des angles ainsi que

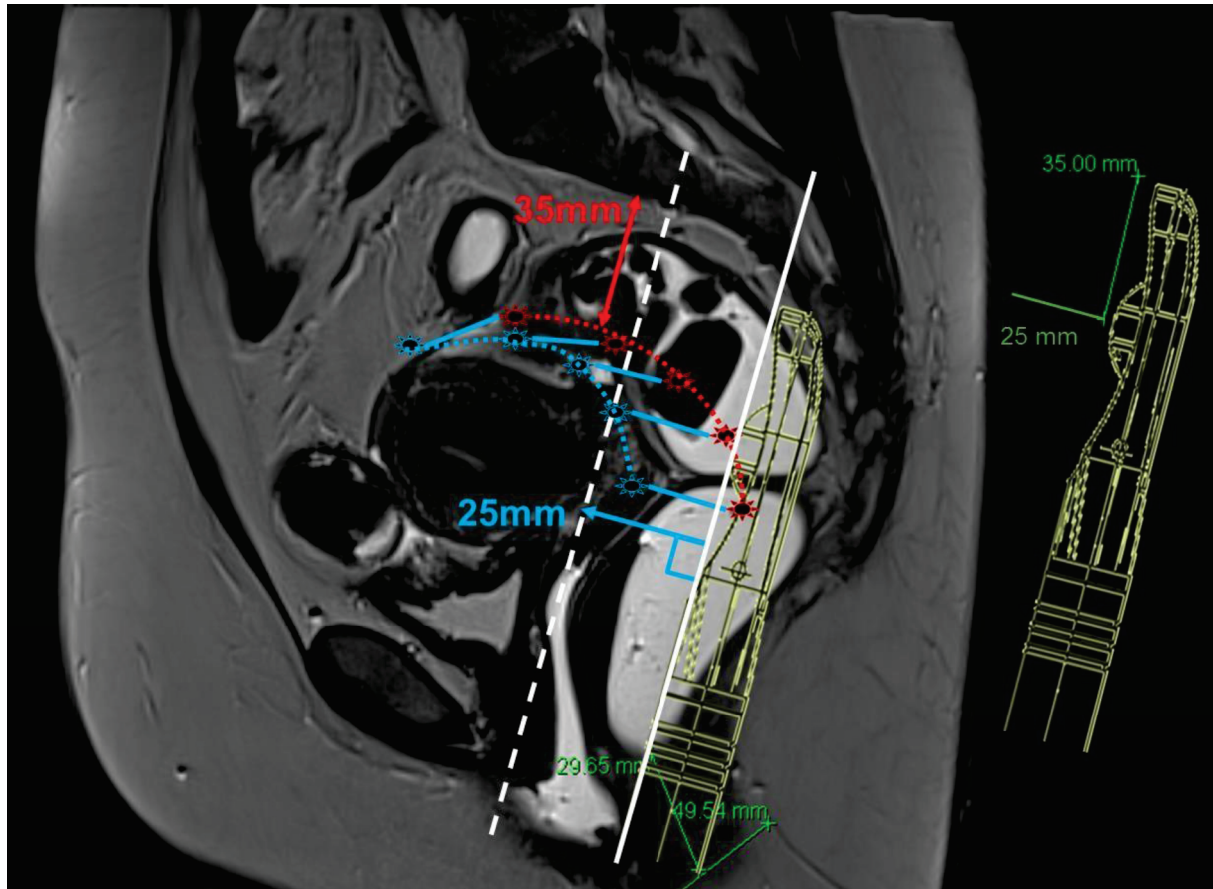
pour le calcul du pourcentage de traitement du nodule par zone de fiabilité. La Figure 38 montre la méthode utilisée pour définir les différentes zones.

Pour définir la zone « rouge », nous avons considéré que l'encombrement de la sonde, et en particulier la distance entre l'extrémité distale de la sonde et l'origine de la focale (35mm), ne permettait pas de placer l'origine de la focale à moins de 35mm du sacrum sur la ligne « Anus-sacrum » (axe de la sonde). De même, l'expérimentation sur cadavre nous a montré que l'amplitude maximale d'inclinaison dans l'axe sagittal était entre +17° en avant et 20° en arrière. Il a ensuite été admis d'après notre expérience que le gonflement du ballonnet permettait habituellement de refouler la paroi et le nodule au minimum de 7mm. La focal minimal a donc été artificiellement ajustée à 25mm (32mm – 7mm). Toute la zone située « en arrière » de la courbe de l'ensemble des points situés à moins de 25 mm sur la perpendiculaire à l'axe de la sonde passant au minimum à 37mm du sacrum constituait la zone « rouge ».

La zone « verte » était à l'inverse située en avant et en dessous de la distance entre l'extrémité distale de la sonde et l'origine de la focale (35 mm) pour des angulations de sondes comprises entre +17° en avant et 20° en arrière. Le choix des angulations découle de l'expérimentation sur cadavre (Chapitre 3.3.1).

Considérant que dans certains cas, il est possible de réaliser une traction sur le col d'environ 1cm au moyen d'une pince de Pozzi (pour rapprocher l'utérus et le nodule du périnée) et que l'angulation vers l'arrière de 20 à 30° est possible chez certaines patientes, nous avons situé la zone « jaune » suboptimale, comme la surface correspondant à une origine focale située entre 25 et 35mm du sacrum et des angulations de sondes comprises entre 20 et 30°.

Figure 38 : Illustration de la méthode utilisée pour caractériser les différentes zones de traitement.



Légende : En jaune est représenté un masque de la sonde FocaleOne® à l'échelle à -30° par rapport à l'axe de l'anus (flèche verte « 29mm »). Les étoiles rouges représentent le centre du transducteur avec la sonde « en butée contre le sacrum » pour chaque position de celle-ci entre $+17^\circ$ et -30° par rapport à l'axe de l'anus. Elles sont situées à 35mm du sacrum dans l'axe de la sonde. Les étoiles bleues représentent la focale minimale ajustée (moins 7mm pour le ballonnet), elles sont situées à 25mm de chaque étoile rouge, perpendiculairement à l'axe de la sonde.

4.2.3. Analyses statistiques

L'ensemble des mesures ont été collectées dans des fichiers Microsoft Excel® (Microsoft Excel for Windows, Microsoft, Redmond, Washington, USA). L'ensemble des analyses descriptives et statistiques, ainsi que les graphiques ont été réalisés au moyen du logiciel R Studio version 0.97.551 (R Core Team (2013). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

La comparaison des données quantitatives continues (longueurs et surfaces) en fonction du caractère complet ou non des traitements a été réalisée par ANOVA. Les données qualitatives ont été comparées entre elles au moyen d'une régression logarithmique. La p-value était estimée par un test exact de Fisher. Une valeur de $p < 0.05$ était considérée comme significative.

4.3. Résultats

4.3.1. Analyse de la relation entre les caractéristiques anatomiques en IRM du nodule et la faisabilité du traitement HIFU

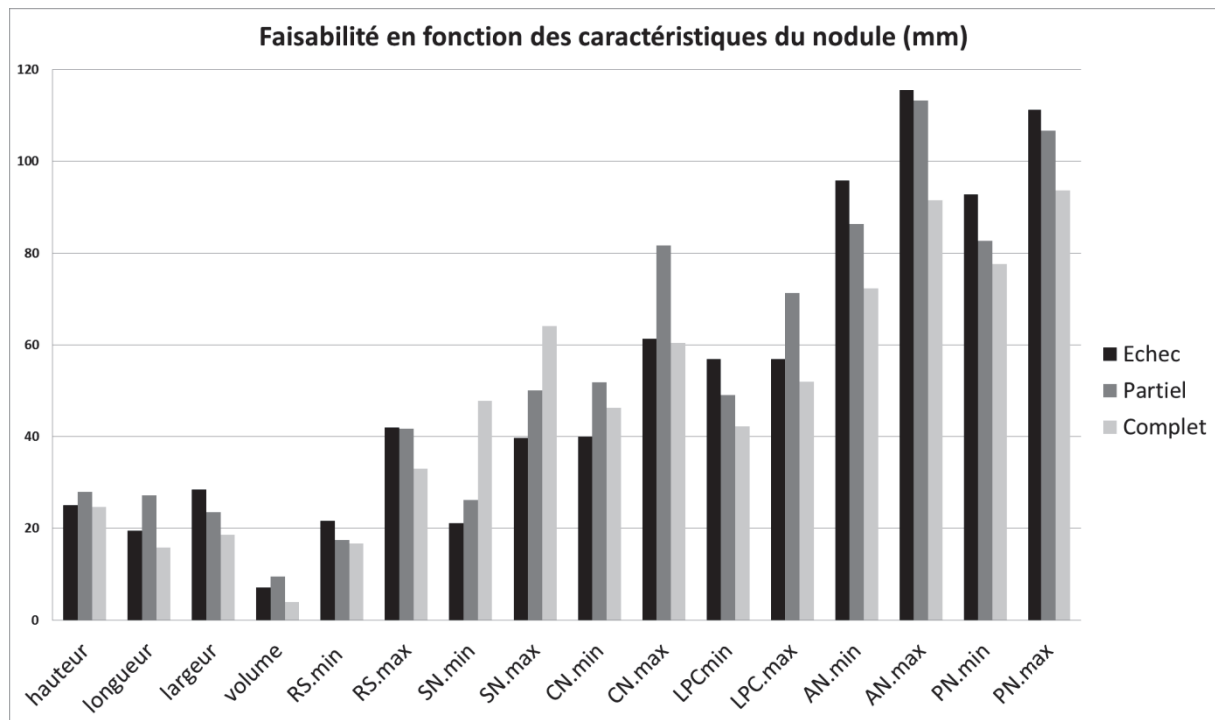
Nous avons tout d'abord défini plusieurs segments « standardisés » pour rechercher une relation entre la taille ou la localisation du nodule et le caractère complet, partiel ou impossible du traitement. L'analyse statistique des données des 3 groupes n'a pas permis de mettre en évidence de différence significative en termes de taille de nodule ou de localisation (Tableau 19). Il semblait toutefois exister une tendance en faveur d'une corrélation entre la distance sacrum-nodule (SN min et SN max) et le caractère complet du traitement ainsi qu'une corrélation entre la distance anus-nodule (AN min et AN max) ou pubo-coccygienne (LPC min et max) et le caractère incomplet du traitement. (Figure 39)

Tableau 19 : Relation entre les caractéristiques anatomiques en IRM du nodule et la faisabilité du traitement HIFU par FocalOne®.

Données	n	Echec (2)	Partiel (6)	Complet (3)	p-value
Hauteur	11	25.10	27.99	24.60	0.764
Longueur	11	19.48	27.13	15.87	0.261
Largeur	11	28.5	23.57	18.54	0.51
Volume	11	7.15	9.45	3.99	0.447
RS.min	11	21.63	17.41	16.74	0.88
RS.max	11	41.96	41.70	32.97	0.648
SN.min	11	21.09	26.12	47.73	0.111
SN.max	11	39.64	50.08	64.12	0.191
CN.min	11	39.88	51.87	46.23	0.66
CN.max	11	61.32	81.69	60.42	0.223
LPCmin	11	56.93	49.03	42.18	0.72
LPC.max	11	56.88	71.33	51.97	0.341
AN.min	11	95.78	86.37	72.27	0.38
AN.max	11	115.50	113.18	91.54	0.277
PN.min	11	92.72	82.69	77.55	0.241
PN.max	11	111.15	106.64	93.68	0.25

RSmin : distance min entre nodule et charnière recto-sigmoïdienne / RSmax : distance maximum / SNmin: distance minimum sacrum nodule / SNmax : distance maximum / CN min ; distance minimum coccyx-nodule / CN max : distance maximum/LPCmin : distance minimum ligne pubo-coccygienne et nodule / LPC max : distance maximum / ANmin : distance minimum entre nodule et anus / ANmax : distance maximum / PN min : distance minimale entre pubis et nodule / PN max : distance maximale.

Figure 39 : Comparaison de groupe de faisabilité du traitement HIFU par FocalOne® en fonction des caractéristiques anatomiques en IRM du nodule.



Légende : RSmin : distance min entre nodule et charnière recto-sigmoïdienne / RSmax : distance maximum / SNmin: distance minimum sacrum nodule / SNmax : distance maximum / CN min ; distance minimum coccyx-nodule / CN max : distance maximum/LPCmin : distance minimum ligne pubo-coccygienne et nodule / LPC max : distance maximum / ANmin : distance minimum entre nodule et anus / ANmax : distance maximum / PN min : distance minimale entre pubis et nodule / PN max : distance maximale.

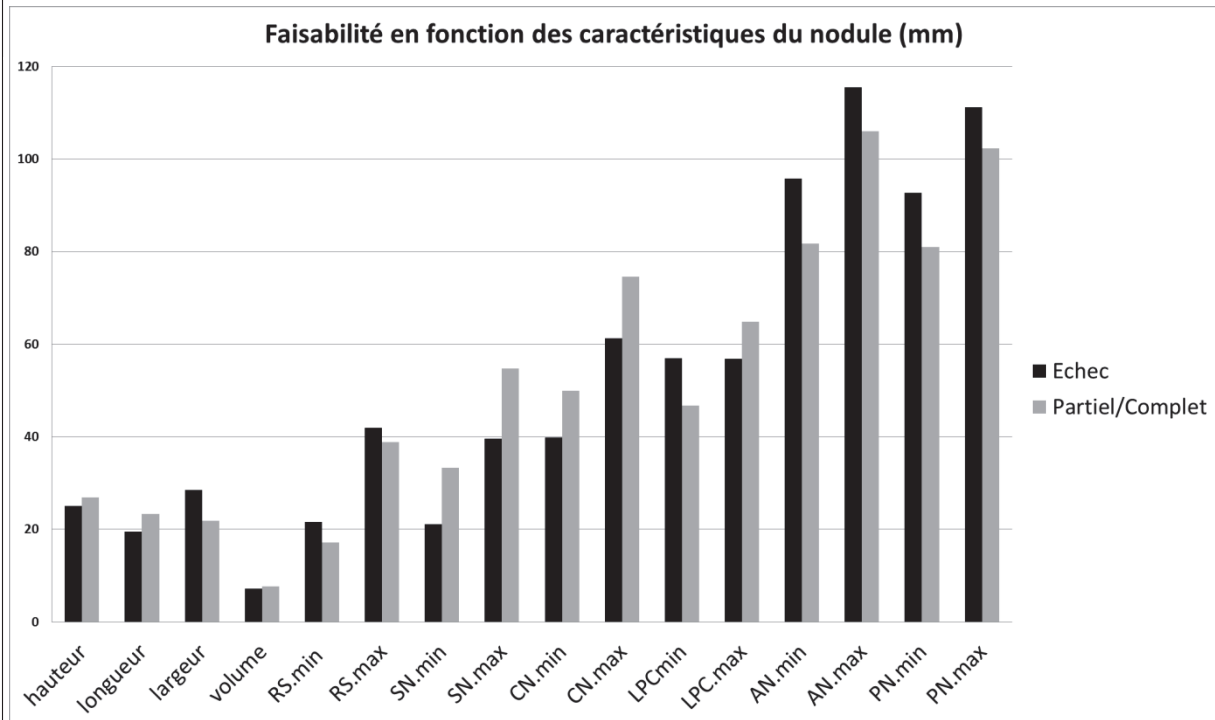
L'analyse en sous-groupe comparant les traitements « impossibles » (n=2) aux traitements « partiels ou complets » (n=9) ne montre pas non plus de différence significative en termes de taille ou de localisation (Tableau 20). Toutefois on retrouve la tendance précédente en faveur d'une distance SN plus importante lorsque le traitement est complet ou partiel et d'une distance AN et LPC plus importante lorsque le traitement est impossible (Figure 40).

Tableau 20: Comparaison des caractéristiques anatomiques des nodules d'endométriose recto-sigmoïdienne en fonction du caractère impossible ou possible du traitement par FocalOne®.

Données	n	Echec (mm)	Partiel/Complet (mm)	p-value
Hauteur	11	25.10	26.86	0.75
Longueur	11	19.48	23.37	0.639
Largeur	11	28.5	21.89	0.368
Volume	11	7.15	7.63	0.921
RS.min	11	21.63	17.19	0.607
RS.max	11	41.96	38.79	0.77
SN.min	11	21.09	33.32	0.376
SN.max	11	39.64	54.76	0.215
CN.min	11	39.88	49.99	0.427
CN.max	11	61.32	74.60	0.413
LPCmin	11	56.93	46.75	0.505
LPC.max	11	56.88	64.88	0.617
AN.min	11	95.78	81.67	0.352
AN.max	11	115.50	105.97	0.568
PN.min	11	92.72	80.97	0.124
PN.max	11	111.15	102.32	0.397

RSmin : distance min entre nodule et charnière recto-sigmoïdienne / RSmax : distance maximum / SNmin: distance minimum sacrum nodule / SNmax : distance maximum / CN min ; distance minimum coccyx-nodule / CN max : distance maximum/LPCmin : distance minimum ligne pubo-coccygienne et nodule / LPC max : distance maximum / ANmin : distance minimum entre nodule et anus / ANmax : distance maximum / PN min : distance minimale entre pubis et nodule / PN max : distance maximale.

Figure 40 : Comparaison des caractéristiques anatomiques des nodules d'endométriose recto-sigmoïdienne en fonction du caractère impossible ou possible du traitement par FocalOne®.



Légende : RSmin : distance min entre nodule et charnière recto-sigmoïdienne / RSmax : distance maximum / SNmin: distance minimum sacrum nodule / SNmax : distance maximum / CN min ; distance minimum coccyx-nodule / CN max : distance maximum/LPCmin : distance minimum ligne pubo-coccygienne et nodule / LPC max : distance maximum / ANmin : distance minimum entre nodule et anus / ANmax : distance maximum / PN min : distance minimale entre pubis et nodule / PN max : distance maximale.

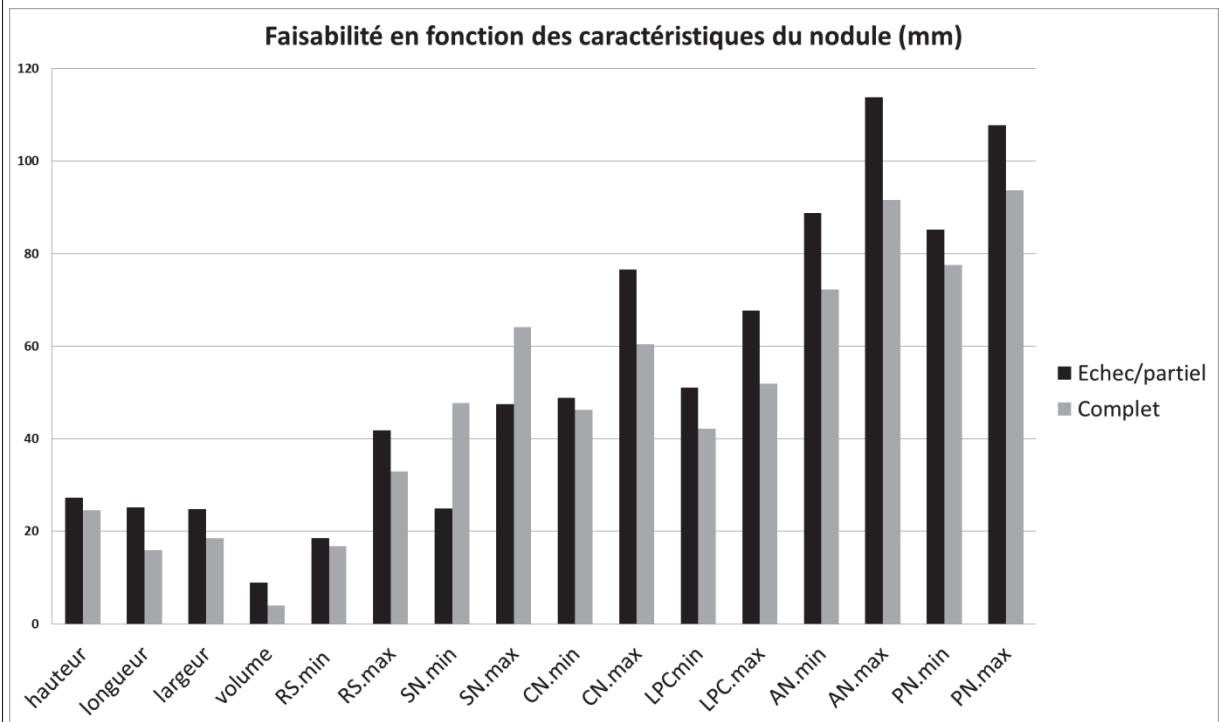
L'analyse en sous-groupe comparant les traitements « complets » (n=3) aux traitements « partiels ou impossibles » (n=8) montre une distance minimale moyenne entre le nodule et le sacrum (SNmin) significativement plus élevée lorsque le traitement est complet que lorsqu'il est partiel ou impossible (47.73mm contre 24.86mm respectivement ; p=0.034*). Il existe également une forte tendance similaire pour la valeur SN max (47.47mm contre 64.12mm respectivement ; p=0.104). A l'inverse, on retrouvait dans le groupe « échec/partiel » une forte tendance en faveur d'une distance AN max moyenne et PN max moyenne plus élevée que dans le groupe « complet » (ANmax : 113.8 contre 91.5mm respectivement ; p = 0.09 et PN max 107.8 contre 93.7mm respectivement ; p=0.09) (Tableau 21 et Figure 41).

Tableau 21 : Comparaison des caractéristiques anatomiques des nodules d'endométriose recto-sigmoïdienne en fonction du caractère complet ou non du traitement par FocalOne®.

Données	n	Echec/partiel	Complet	p-value
hauteur	11	27.26	24.60	0.576
longueur	11	25.21	15.87	0.173
largeur	11	24.80	18.54	0.322
volume	11	8.875	3.99	0.226
RS.min	11	18.47	16.74	0.819
RS.max	11	41.76	32.97	0.337
SN.min	11	24.86	47.73	0.034*
SN.max	11	47.47	64.12	<u>0.104</u>
CN.min	11	48.87	46.23	0.813
CN.max	11	76.60	60.42	0.24
LPCmin	11	51.01	42.18	0.505
LPC.max	11	67.72	51.97	0.24
AN.min	11	88.72	72.27	0.2
AN.max	11	113.76	91.54	<u>0.099</u>
PN.min	11	85.19	77.55	0.263
PN.max	11	107.77	93.68	<u>0.098</u>

RSmin : distance min entre nodule et charnière recto-sigmoïdienne / RSmax : distance maximum / SNmin: distance minimum sacrum nodule / SNmax : distance maximum / CN min ; distance minimum coccyx-nodule / CN max : distance maximum/LPCmin : distance minimum ligne pubo-coccygienne et nodule / LPC max : distance maximum / ANmin : distance minimum entre nodule et anus / ANmax : distance maximum / PN min : distance minimale entre pubis et nodule / PN max : distance maximale.

Figure 41 : Comparaison des caractéristiques anatomiques des nodules d'endométriose recto-sigmoïdienne en fonction du caractère complet ou non du traitement par FocalOne®.



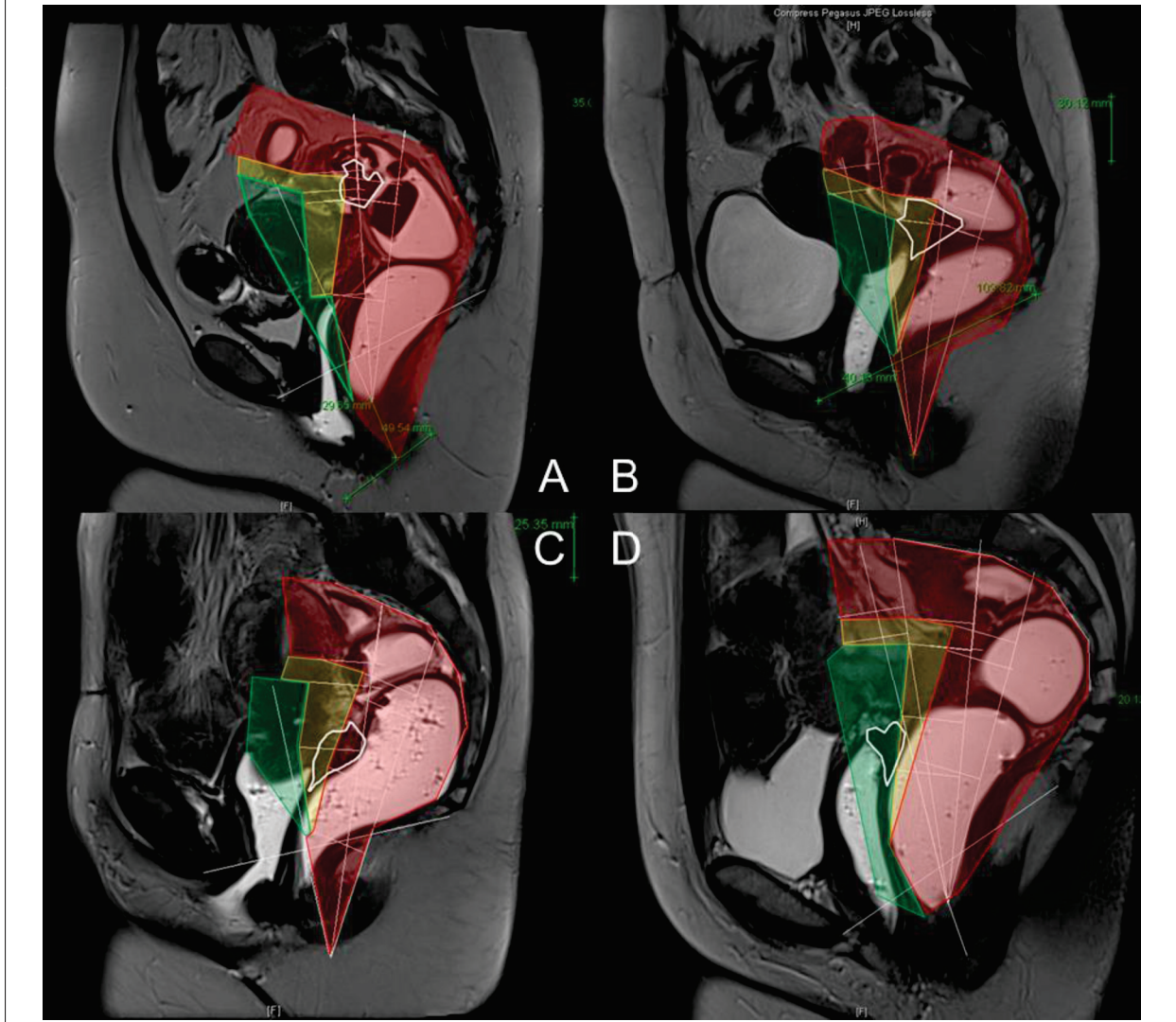
Légende : RSmin : distance min entre nodule et charnière recto-sigmoïdienne / RSmax : distance maximum / SNmin: distance minimum sacrum nodule / SNmax : distance maximum / CN min ; distance minimum coccyx-nodule / CN max : distance maximum/LPCmin : distance minimum ligne pubo-coccygienne et nodule / LPC max : distance maximum / ANmin : distance minimum entre nodule et anus / ANmax : distance maximum / PN min : distance minimale entre pubis et nodule / PN max : distance maximale.

4.3.2. Analyse de la relation entre la zone de fiabilité du nodule en IRM et la faisabilité du traitement HIFU par FocalOne®

Nous avons ensuite réalisé l'analyse des zones de fiabilité pour chaque patiente comme décrit dans la partie matériel et méthode de ce chapitre. La méthodologie utilisée était dérivée de l'expérience de l'étude clinique de phase 1 ainsi que des données biométriques de la sonde et des résultats de l'expérimentation sur cadavre (Tableau 15). La Figure 42 montre 4 exemples de zones de fiabilité calculées pour 4 patientes différentes de l'étude à l'aide d'un cliché d'IRM pelvienne T2 en coupe sagittale passant par l'anus. Le nodule (en blanc) de la Figure 42A semble intégralement situé en zone « rouge » et correspond à une patiente qui n'a pas pu être traitée. Les nodules visibles sur la Figure 42B et la Figure 42C ont une partie de leur surface située en zone « sub-optimale » et une partie en zone « rouge » et correspondent à 2

patientes traitées partiellement. Le nodule de la Figure 42D semble intégralement présent en zone « verte » et « jaune » et la patiente a effectivement été traitée de façon complète.

Figure 42 : Figure illustrant le calcul des 3 zones de zones de fiabilités pour 4 patientes de l'étude. Le nodule est mis en évidence par un contour blanc.



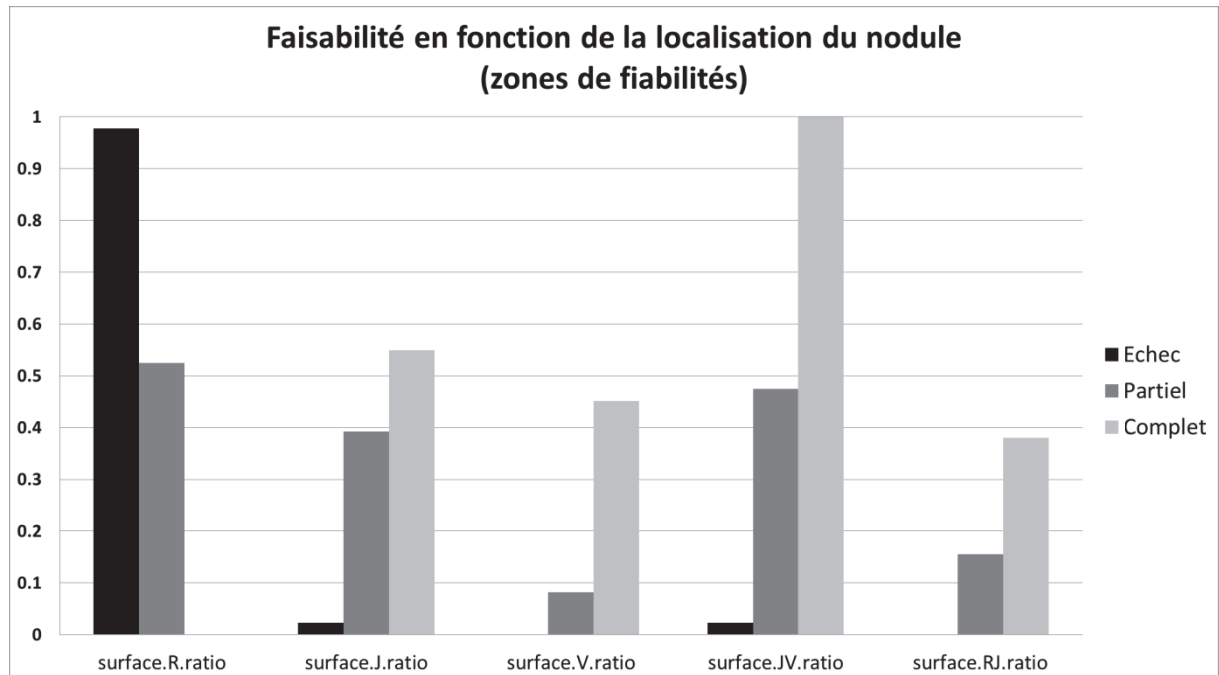
Nous avons ensuite analysé l'association entre la surface du nodule situé dans chaque zone et le caractère impossible (échec), partiel ou complet du traitement. Ces résultats sont rapportés dans le Tableau 22. La surface en mm^3 du nodule n'était pas corrélée au traitement ($p=0.22$). En revanche, le ratio de surface (en %) du nodule situé en zone « rouge » était significativement et négativement associé à la faisabilité du traitement ($p<0.001$). Une tendance était également retrouvée en faveur d'une association entre le ratio de nodule en zone jaune et en zone verte et la faisabilité du traitement ($p=0.093$ et $p=0.089$ respectivement). Les ratios composites nous montraient également que la surface du nodule

situé en zone « jaune ou verte » était significativement associée à la faisabilité du traitement ($p < 0.001$) et que le pourcentage du nodule situé en zone jaune ou rouge était associé à l'impossibilité du traitement ($p = 0.089$). Ces données sont plus clairement explicitées sur la Figure 43 qui montre le caractère linéaire de chaque association.

Tableau 22 : Relation entre la surface du nodule présent chaque « zone de fiabilité » en IRM pelvienne et la faisabilité du traitement par focal one (impossible, partiel ou complet).

Données IRM	n	Echec	Partiel	Complet	p-value
Surface(S) Nodule (mm ³)	11	308.73	637.92	208.54	0.222
S. Rouge (mm ³)	11	302.98	299.33	0	0.016
S. Rouge / S Totale (%)	11	97.74%	52.53%	0%	<0.001
S. Jaune (mm ³)	11	5.75	230.99	125.30	0.119
S. Jaune / S. Totale (%)	11	2.26%	39.21%	54.88%	<u>0.093</u>
S. Verte (mm ³)	11	0	107.60	83.23	0.767
S. Verte / S. Totale (%)	11	0%	8.26%	45.12%	<u>0.089</u>
S. Jaune-Verte (mm ³)	11	5.75	338.59	208.54	0.385
S. Jaune-Verte / S. Totale (%)	11	2.26%	47.47%	100%	<0.001
S. Rouge-Jaune (mm ³)	11	308.73	530.32	125.30	0.038
S. Rouge-Jaune/ S. totale	11	100%	91.74%	54.88%	<u>0.089</u>

Figure 43 : Diagramme montrant la relation entre la surface du nodule présent chaque « zone de fiabilité » en IRM pelvienne et la faisabilité du traitement par focal one (impossible, partiel ou complet).



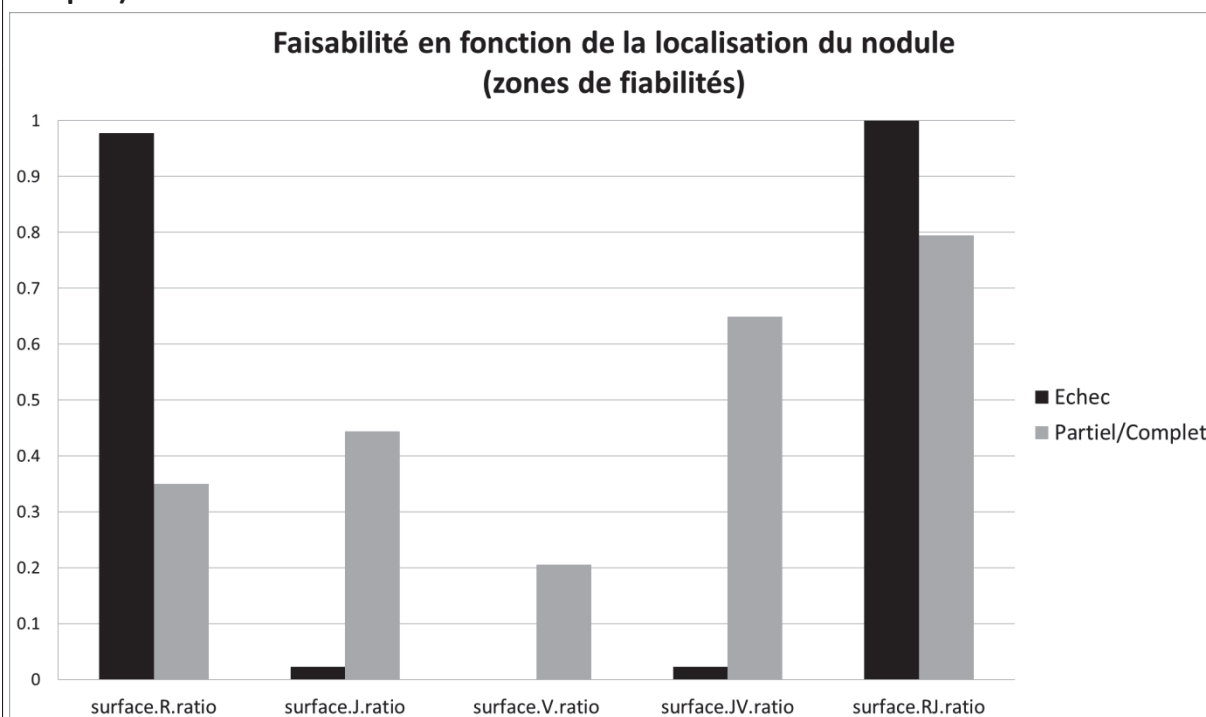
Légende : R : zone « rouge » / J : zone « jaune » / V : zone « verte » / JV : zone « jaune et verte » / RJ : zone « rouge et jaune »

En analysant d'une part les échecs de traitement et d'autre part les traitements partiels ou complets, nous retrouvons que les échecs de traitement étaient associés à un ratio plus important du nodule en zone rouge que les traitements faisables (97,8% contre 35% ; $p=0.021$). De même, ces échecs étaient associés à un ratio plus faible en zone jaune que les traitements faisables (2.3% contre 44.4% ; $p=0.043$). Les patientes avec un traitement au moins partiel avaient également un ratio significativement plus élevé de leur surface en zone verte ou jaune que celui des échecs (65% contre 2.3% ; $p=0.02$). Ces résultats sont présentés dans le Tableau 23 et la Figure 44.

Tableau 23 : Relation entre la surface du nodule présent chaque « zone de fiabilité » et la faisabilité du traitement par FocalOne® (impossible, partiel ou complet).

Données IRM	n	Echec	Partiel	Complet	p-value
Surface(S) Nodule (mm ³)	11	308.73	637.92	208.54	0.222
S. Rouge (mm ³)	11	302.98	299.33	0	0.016
S. Rouge / S Totale (%)	11	97.74%	52.53%	0%	<0.001
S. Jaune (mm ³)	11	5.75	230.99	125.30	0.119
S. Jaune / S. Totale (%)	11	2.26%	39.21%	54.88%	<u>0.093</u>
S. Verte (mm ³)	11	0	107.60	83.23	0.767
S. Verte / S. Totale (%)	11	0%	8.26%	45.12%	<u>0.089</u>
S. Jaune-Verte (mm ³)	11	5.75	338.59	208.54	0.385
S. Jaune-Verte / S. Totale (%)	11	2.26%	47.47%	100%	<0.001
S. Rouge-Jaune (mm ³)	11	308.73	530.32	125.30	0.038
S. Rouge-Jaune/ S. totale	11	100%	91.74%	54.88%	<u>0.089</u>

Figure 44 : Diagramme montrant la relation entre la surface du nodule présent chaque « zone de fiabilité » et la faisabilité du traitement par focal one (impossible, partiel ou complet).



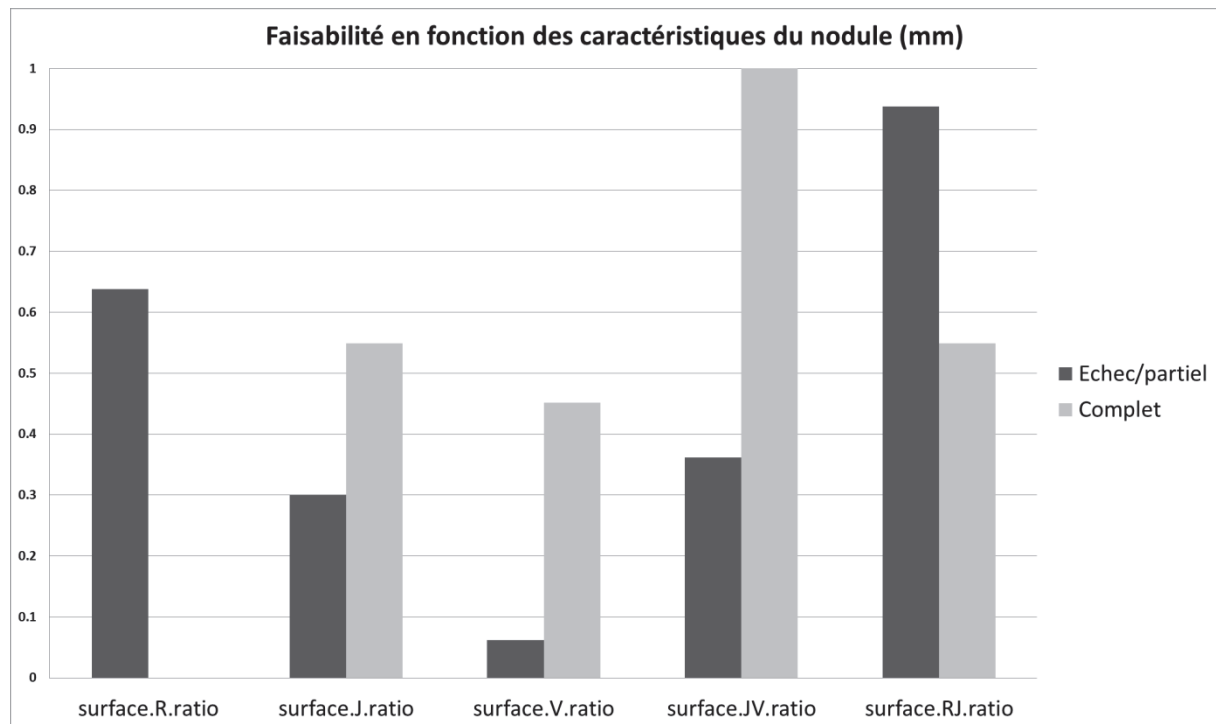
Légende : R : zone « rouge » / J : zone « jaune » / V : zone « verte » / JV : zone « jaune et verte » / RJ : zone « rouge et jaune »

En comparant d'une part les traitements partiels ou impossible et d'autre part les traitements complets, on montrait que les traitements complets étaient associés à un ratio plus faible du nodule en zone rouge que les traitements partiels ou impossibles (0% contre 63.8% ; p=0.003) tandis que ces mêmes traitements complets étaient associés à un ratio plus élevé en zone verte (45.1% contre 6.2% ; p=0.043). Nous retrouvons également que les patientes avec un traitement complet avaient un ratio significativement plus élevé de surface en zone verte ou jaune que celle avec un traitement incomplet ou impossible (100% contre 36.2% ; p=0.03) et significativement plus faible en zone rouge ou jaune (54.9% contre 93.8% ; p=0.03). Ces résultats sont présentés dans le Tableau 24 et la Figure 45.

Tableau 24 : Relation entre la surface du nodule présent chaque « zone de fiabilité » et la faisabilité du traitement par FocalOne® (impossible, partiel ou complet).

Données	n	Echec/partiel	Complet	p-value
surface	11	555.63	208.54	0.175
surface.R	11	300.24	0	<u>0.003</u>
surface.R.ratio	11	0.6383	0	<u>0.003</u>
surface.J	11	174.68	125.30	0.629
surface.J.ratio	11	0.2997	0.5488	0.196
surface.V	11	80.70	83.23	0.983
surface.V.ratio	11	0.0619	0.4512	<u>0.026</u>
surface.JV	11	255.38	208.54	0.822
surface.JV.ratio	11	0.3617	1	<u>0.003</u>
surface.RJ	11	474.92	125.30	<u>0.027</u>
surface.RJ.ratio	11	0.9381	0.5488	<u>0.026</u>

Figure 45 : Diagramme montrant la relation entre la surface du nodule présent chaque « zone de fiabilité » et la faisabilité du traitement par FocaleOne® (impossible, partiel ou complet).



Légende : R : zone « rouge » / J : zone « jaune » / V : zone « verte » / JV : zone « jaune et verte » / RJ : zone « rouge et jaune »

4.4. Discussion

Dans la première partie de ce chapitre, nous avons montré que parmi les différentes caractéristiques du nodule que nous avons étudié sur l'IRM, seules la distance entre le promontoire du sacrum et le nodule, et celle entre l'anus et le nodule semblent associées à la faisabilité du traitement. En particulier, la distance minimale entre le nodule et le promontoire du sacrum est significativement plus importante lorsque le traitement est complet, tandis que la distance minimale entre le nodule et l'anus ou entre le nodule et le pubis semble plus faible en cas de traitement complet.

Il ressort de cette analyse que la faisabilité du traitement est à la fois liée à la position du nodule par rapport à l'anus, au promontoire du sacrum et au pubis. De manière plus globale, plus le nodule est situé en profondeur dans le pelvis et/ou à proximité du sacrum plus il semble être associé à un risque important d'échec de traitement ou de traitement incomplet. Compte tenu du fait que le trajet du haut rectum le conduit de façon assez général à suivre la courbure

sacrée vers l'avant et par là même à s'en rapprocher, il est théoriquement possible d'en déduire que plus le nodule est situé haut sur le haut rectum ou le sigmoïde, moins il sera possible de l'atteindre en utilisant la sonde FocalOne® actuelle.

Il est cependant important de noter que l'utilisation de mesures « génériques » telles que les distances présentées ci-dessus est difficilement reproductible pour prédire la faisabilité du traitement. En effet, Wasserman *et al* ont montré que la localisation des repères pelviens communs est très variable et donc que l'utilisation de mesures absolues prédéfinies pour définir la position des lésions du rectum est inexacte et ne tient pas compte de la variabilité du patient.²³³ Ainsi, en plus du sexe du patient, le poids est par exemple un facteur significativement associé à la longueur et à l'anatomie du rectum.

Dans la deuxième partie, nous avons montré qu'un algorithme basé sur les caractéristiques morphologiques de la sonde, et les résultats des expérimentations préalables montrent des résultats significativement associés à la faisabilité du traitement sur les 11 premières patientes. Ainsi, le pourcentage de surface d'un nodule situé dans la zone dite « rouge » est significativement corrélé au risque d'échec du traitement. A l'inverse, le pourcentage de surface d'un nodule en zone dite « verte » est significativement corrélé aux chances de traitement complet. De même, le pourcentage de surface d'un nodule en zone « jaune et/ou verte » est significativement corrélé à la faisabilité du traitement (qu'il soit complet ou partiel).

Il est intéressant de constater sur cette petite série de patientes que la faisabilité du traitement est au moins en partie prévisible sur une IRM pelvienne préopératoire aussi bien grâce à des mesures simples, qu'à l'aide d'algorithme plus complexe. Les données obtenues dans cette étude rétrospective nous permettent de proposer un certain nombre de critères pour sélectionner les patientes à inclure dans les futures études utilisant la sonde FocalOne® actuelle. Si la mesure de la distance Anus-Nodule ou Sacrum-Nodule est assez simple à réaliser, il apparaît que l'algorithme proposé dans ce chapitre est relativement complexe. Nous n'avons pas réussi à le définir sous forme d'un masque qui puisse être applicable à l'ensemble des patientes, puisque les différentes zones sont impactées par l'angle de réflexion de l'axe principal de la sonde sur la courbure du sacrum.

Devant les difficultés de recruter des patientes présentant une lésion isolée du rectum qui remplissaient l'intégralité des critères d'inclusions et de non-exclusion, la sélection à l'aide de ces mesures et de l'algorithme rapporté dans cette étude n'a pas été retenue pour inclure les patientes de la 2^e phase de l'étude. Toutefois, en accord avec les constatations rapportées dans le chapitre précédent et dans celui-ci, nous avons simplifié la procédure de recrutement de la 2^e série de patientes en excluant simplement les patientes présentant une lésion située à plus de 15cm de la marge anale (soit au-delà de la fin du haut rectum et du sigmoïde).

Il serait intéressant de renouveler les mesures rapportées dans cette étude sur les 11 premières patientes pour confirmer leur applicabilité à la 2^e série de patiente. Toutefois, cela n'a pas été jugé nécessaire immédiatement puisque en appliquant les critères simples ci-dessus, 11 patientes ont pu être traitées sur 12, avec un seul échec sur une lésion sténosante. Si notre algorithme est bien applicable à cette 2^e série, l'ensemble des 12 patientes devrait alors présenter la majorité de la surface du nodule dans la zone verte et/ou jaune. Une seconde analyse rétrospective est donc prévue avant le début de l'inclusion des prochaines patientes.

Avant simulation, nous avons envisagé qu'il puisse théoriquement être possible d'atteindre les nodules haut situé grâce à une focalisation maximale assez grande sur le FocalOne® (65mm). Malheureusement, dans les différentes situations testées l'encombrement de la sonde et la courbure sacrée ne permettent pas d'anguler suffisamment la sonde en arrière pour pouvoir atteindre les lésions simplement par focalisation. De plus, il nous est apparu important dès le départ de ne pas traiter les patientes au travers d'une interposition digestive qui exposerait à un risque accru de présence de gaz au contact de la cible et à l'absence de refroidissement de la paroi rectale par le ballonnet de la sonde.

4.5. Conclusions du chapitre

Ce chapitre permet de confirmer l'impression clinique de notre équipe au décours de la prise en charge de la première série de patientes. En effet, la distance entre le nodule et l'anus ainsi que la distance entre le nodule et le sacrum est significativement corrélée à la faisabilité du traitement. Il est assez logique que la distance entre la lésion et l'anus soit fortement associée à la distance entre la lésion et le sacrum, et donc qu'il soit possible de prédire significativement

la faisabilité du traitement en se basant simplement sur la distance entre le nodule et la marge anale.

Afin de mieux intégrer les variabilités anthropométriques individuelles, nous avons montré qu'un algorithme plus complexe pourrait également prédire plus efficacement et avec une significativité plus importante la faisabilité et le caractère complet du traitement. Si l'algorithme présenté ici est assez difficile à effectuer pour chaque patiente, on pourrait cependant imaginer développer un logiciel simple qui pourrait modéliser les différentes zones de fiabilité à partir de quelques points de repères simples sur l'image tels que la marge anale, la ligne sacrée antérieure et le grand axe du bas rectum. Ainsi, nous disposerions d'un outil permettant de prédire efficacement la faisabilité du traitement. Toutefois, ce modèle reste à valider sur d'autres séries indépendantes et devra également être réévalué en cas de modification des caractéristiques morphologiques ou techniques de la sonde FocalOne®.

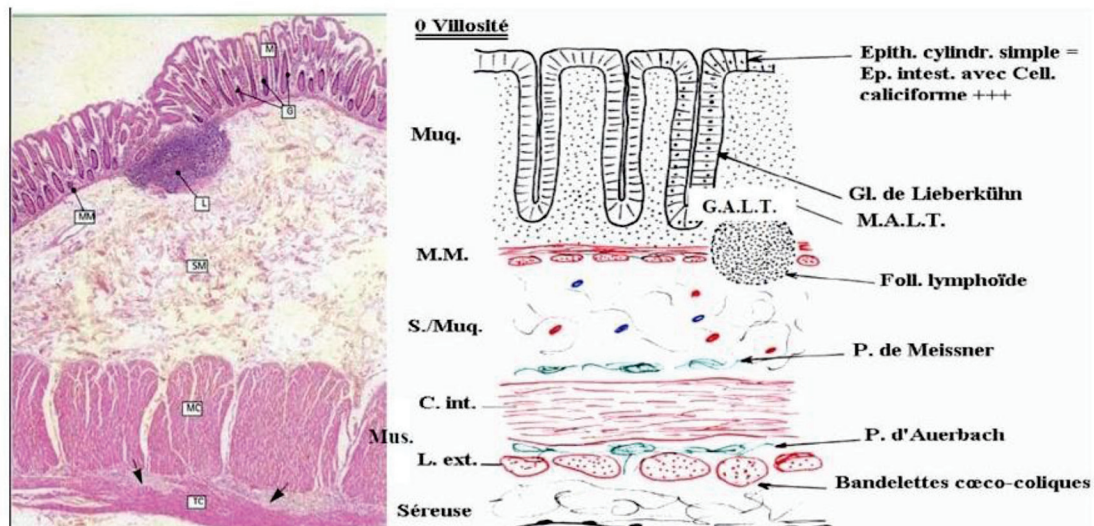
5. Détermination des propriétés acoustiques de l'intestin normal et des nodules d'endométriose recto-sigmoïdienne chez la femme.

5.1. Introduction du chapitre

Comme nous l'avons discuté plus avant dans cette thèse, la connaissance des propriétés acoustiques du milieu, et en particulier de l'atténuation acoustique, est un élément indispensable pour prédire le dépôt d'énergie en fonction de la distance et donc pour la prédiction de l'effet du traitement.

Le colon humain est un tissu complexe et non homogène, composé de la lumière vers la périphérie d'une muqueuse avec sa *muscularis mucosae*, d'une sous-muqueuse, puis de 2 couches de musculaires et d'une séreuse dans sa portion péritonéale ou d'un simple tissu graisseux pour le moyen et le bas rectum (Figure 46). A notre connaissance, aucune publication n'a jamais rapporté les valeurs d'atténuation acoustique de l'intestin humain pas plus qu'il n'existe d'études rapportant l'atténuation des lésions endométriosiques. En effet, la seule étude rapportant l'atténuation du tissu colique sur modèle bovin a été publiée en 1958 par Dussik *et al.*^{108, 234} Dans cette publication, ils rapportaient une atténuation colique de 17,2 Np/m à 3 MHz, la fréquence utilisée par le transducteur thérapeutique du FocalOne®.

Figure 46 : Coupe histologique et schéma de la paroi colique normale, avec ses différents composants tissulaires et cellulaires (Source : Université Paris Diderot).



Dans notre étude de phase I rapportée plus avant (chapitre 2), en l'absence de données fiables sur l'atténuation du rectum humain et des lésions d'endométriose digestive, les conditions d'expositions du traitement ont eu besoin d'être estimés par simulation numérique en se basant sur des hypothèses issues des travaux antérieurs sur la prostate ainsi que des données publiées sur les fibromes et en utilisant donc des valeurs comprises entre 2 et 60 Np/m/MHz. En définitive, pour plus de sécurité dans cette étude de faisabilité, nous avons limité la puissance acoustique nominale des HIFU à 50% de celle utilisée dans les traitements des cancers de la prostate, en jugeant que celle-ci était probablement sûre dans toutes les conditions testées.

Avant d'envisager une étude clinique avec pour objectif principal l'efficacité thérapeutique, il nous est apparu indispensable de conduire une évaluation des propriétés acoustique du rectosigmoïde et des lésions d'endométriose digestive.

L'objectif principal de cette étude était la mesure des paramètres acoustiques des lésions d'endométriose rectale ou sigmoïdienne après leur exérèse chirurgicale. Les objectifs secondaires étaient de déterminer les paramètres acoustiques de l'intestin sain, de comparer les données aux valeurs retrouvées dans la littérature, ainsi que de comparer l'atténuation du rectum et de l'intestin sigmoïde.

5.2. Matériel et Méthode

5.2.1. Type d'étude, population, critère de jugement

Nous avons réalisé une étude descriptive, monocentrique, sur des patientes prises en charge chirurgicalement pour une endométriose profonde digestive rectale et/ou sigmoïdienne symptomatique, authentifiée en imagerie, et bénéficiant d'une résection segmentaire, dans le service de Gynécologie Obstétrique de l'Hôpital de la Croix Rousse, à Lyon (Hospices Civils de Lyon).

Les critères d'inclusion de l'étude étaient l'existence d'une lésion d'endométriose profonde atteignant le rectum et ou le sigmoïde, pour lesquelles une résection segmentaire avait été retenue en réunion de concertation pluridisciplinaire préopératoire. Nous avons inclu toutes les patientes concernées, lorsque la date opératoire était compatible avec la réalisation de la

mesure en post-opératoire immédiat. L'unique critère d'exclusion était un refus de consentement de la patiente.

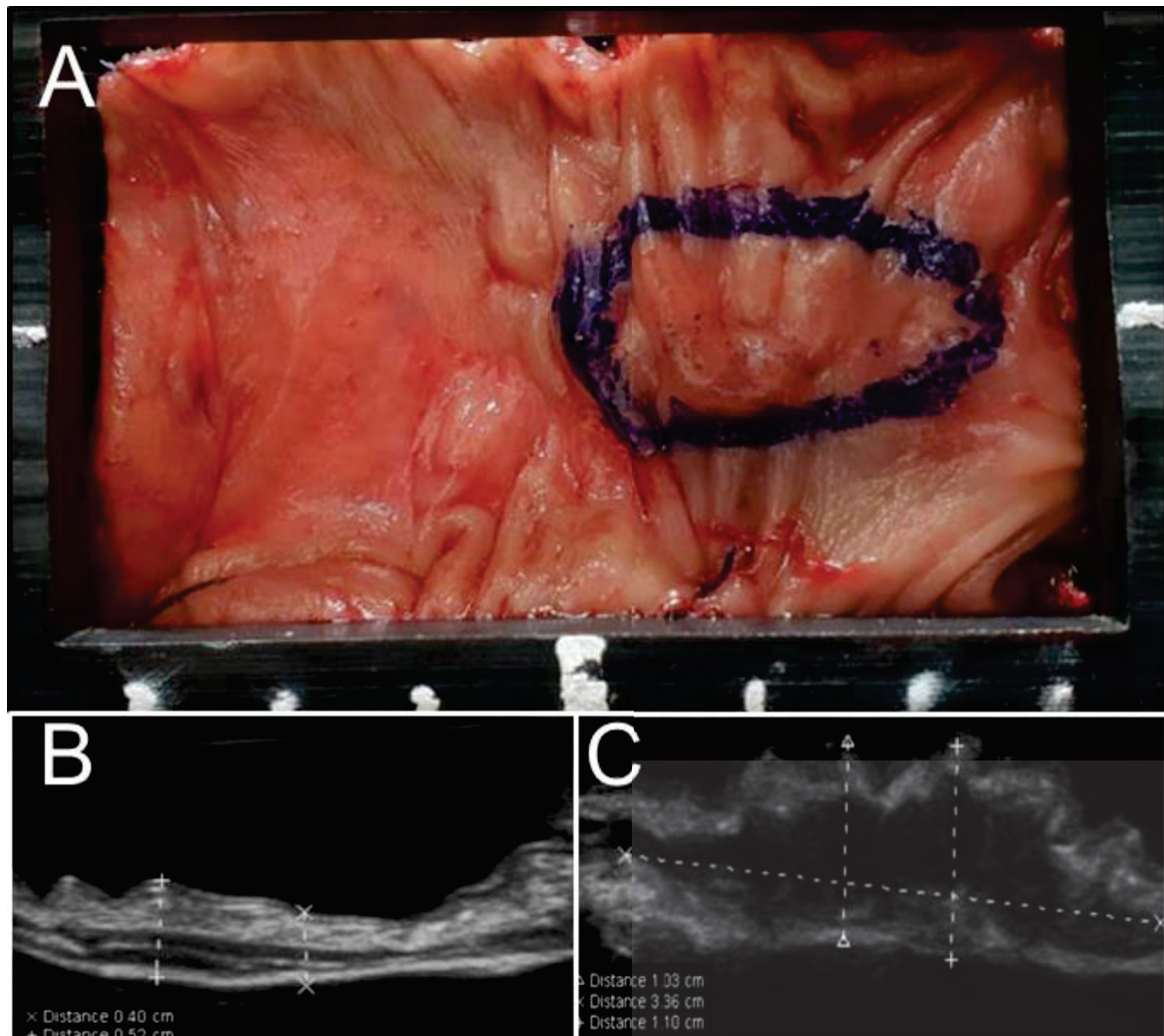
Le critère de jugement principal était l'atténuation mesurée du tissu endométriosique digestif. Les critères de jugement secondaires étaient l'atténuation de l'intestin sain, la différence d'atténuation entre l'endométriose digestive et l'intestin sain et enfin la différence d'atténuation entre le rectum et l'intestin sigmoïde.

5.2.2. Déroulement de la procédure

Préalablement à chaque procédure, les patientes recevaient une information claire, loyale et éclairée, en termes compréhensibles, des objectifs et des contraintes de l'étude, de leur droit de refuser que leurs pièces opératoires soient utilisées. Ces informations figuraient sur un formulaire d'information et de consentement remis à la patiente (ANNEXE 6). Le consentement écrit et signé de la patiente était recueilli par l'investigateur, ou par un médecin qui le représentait au sein du service. Une copie du formulaire d'information et de consentement signé par les deux parties était remise à la patiente.

Les données cliniques et d'imagerie étaient collectées dans le dossier de la patiente grâce au logiciel Easily® (HCL, Lyon, France), utilisé au sein des Hospices Civils de Lyon. Les expérimentations étaient réalisées directement au sein du bloc opératoire de l'hôpital de la Croix-Rousse en post-opératoire immédiat, avant son transfert en anatomopathologie. Après repérage du nodule d'endométriose par palpation, la pièce opératoire était ouverte longitudinalement et disposée sur un porte-échantillon gradué permettant son étalement dans un plan orthogonal à l'axe du transducteur ultrasonore utilisé pour la mesure. La zone envahie par l'endométriose était délimitée au feutre chirurgical et l'échantillon était photographié afin de faciliter l'analyse des données. Ainsi, on disposait de données précises sur la position des zones saines et des zones envahies par l'endométriose sur la pièce opératoire (Figure 47A).

Figure 47 : Exemple de fixation d'une pièce opératoire de résection sigmoïdienne sur le porte-échantillon gradué (A) et mesures échographiques de l'épaisseur de l'intestin sain (A) et de la lésion d'endométriose (C).



Légende : A : pièce de résection sigmoïdienne fixée sur le porte-échantillon, lésion d'endométriose entourée en bleu. / B : mesure échographique de l'épaisseur de la paroi digestive en tissu sain après immersion dans l'eau / C : mesure échographique de l'épaisseur et de la largeur du nodule après immersion dans l'eau

Les échantillons étaient ensuite immergés dans une cuve d'eau dégazée thermostatée à 37°C. Une échographie diagnostique *ex vivo* était réalisée à l'aide d'un échographe Terason T300® (Terason, Burlington, Massachusetts, États-Unis) et des mesures d'épaisseur de la lésion d'endométriose et de la paroi intestinale normale étaient réalisées à intervalles réguliers (Figure 47B et Figure 47C). La connaissance de l'épaisseur de tissu traversé étant fondamentale pour le calcul de l'atténuation.

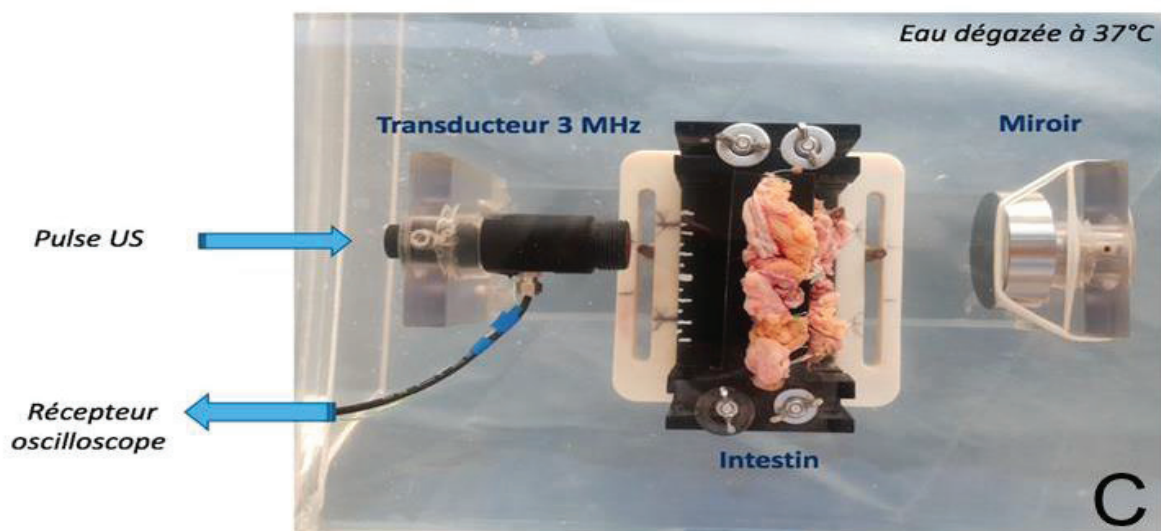
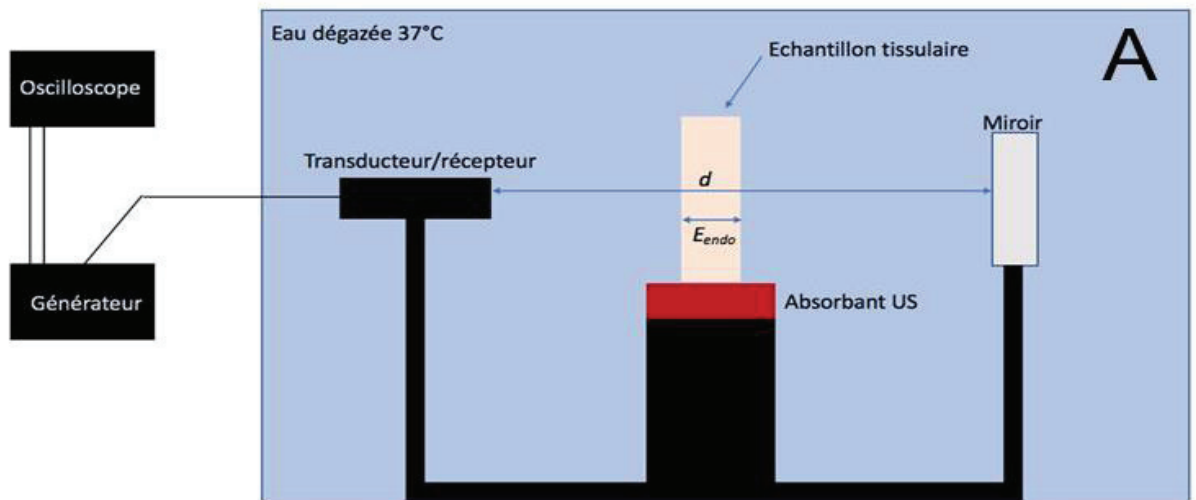
Le dispositif de mesures comprenait un transducteur émetteur/récepteur non focalisé, et un miroir, pour réaliser des mesures en transmission (Figure 48). Le transducteur utilisé avait une surface active de 1 cm de diamètre, fonctionnait à la fréquence de 3 MHz, qui est la fréquence de tir de la sonde Focal One®. Le transducteur et le miroir étaient fixés sur un support, et distants d'un espace d (Figure 48A), compris entre 10 à 12 cm, qui était contrôlé avant chaque série de mesures.

La méthode de mesure utilisée consistait à émettre une impulsion ultrasonore via le transducteur et puis à analyser l'écho de ce signal reçu par le même transducteur après qu'il ait effectué deux fois la distance entre le transducteur et le miroir et donc traversé 2 fois le milieu à caractériser (intestin normal ou lésion d'endométriose digestive).

Pour cela, une impulsion électrique était envoyée par un générateur (HP 8116, Palo Alto, Californie, États-Unis) au transducteur ultrasonore émetteur, qui le convertissait en un signal acoustique. Ce signal était réfléchi par un miroir et réceptionné par le transducteur récepteur. Le signal reçu était alors reconverti en un signal électrique, puis affiché sur un oscilloscope (Lecroy WaveJet 324, TeledyneLecroy, Chestnut Ridge, États-Unis) (Figure 48). L'ensemble des mesures obtenues était automatiquement enregistré pour analyse ultérieure.

Une première mesure était réalisée dans l'eau dégazée à 37°C, en l'absence de tout obstacle, afin d'obtenir un signal de référence décrivant l'impulsion acoustique émise par le transducteur, avec une atténuation considérée comme nulle dans ce modèle. La procédure était ensuite répétée en plaçant l'échantillon entre le transducteur et le miroir grâce à un support spécifique, l'ensemble toujours immergé dans l'eau. Ce support permettait de maintenir l'échantillon immobile et immergé durant toute la procédure. L'échantillon était translaté perpendiculairement par rapport à l'axe du transducteur et des mesures étaient ainsi réalisées de façon systématique tous les 0,5 cm. Chacune de ces mesures systématiques était répétée plusieurs fois afin de s'assurer de la fiabilité de nos résultats.

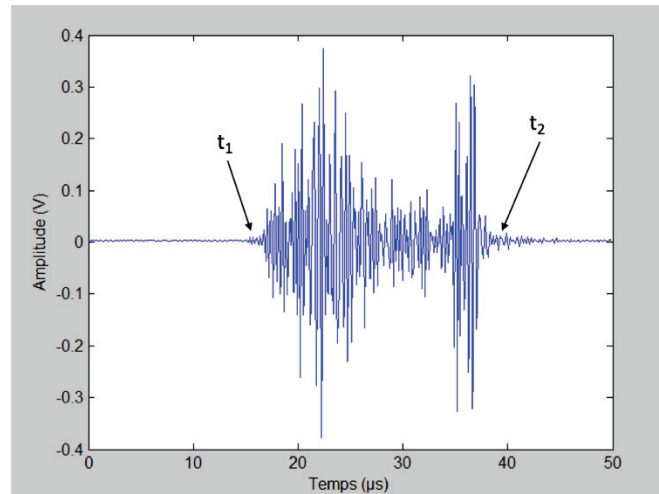
Figure 48 : Dispositif expérimental permettant de mesurer l'atténuation des tissus et de calculer la vitesse de propagation des ultrasons.



Légende : A : schéma du dispositif / B : photographie du dispositif et de ses composants / C : photographie centrée sur l'échantillon, le transducteur et le miroir (vue supérieure).

Pour chaque point de mesure, les signaux de rétrodiffusion dans le tissu étaient également enregistrés en plus du signal principal réfléchi par le miroir (Figure 49). Ces signaux permettent de calculer l'épaisseur de l'échantillon à l'emplacement de la mesure. Les extrémités du signal correspondent au franchissement des interfaces d'entrée et de sortie du tissu par le signal ultrasonore : ce sont des réflexions dites « spéculaires ».

Figure 49 : Exemple de signal rétrodiffusé, avec t_1 le temps d'entrée dans le tissu et t_2 la sortie.



En fin de manipulation, les pièces opératoires étaient transmises au laboratoire d'anatomopathologie selon le protocole en vigueur aux Hospices Civils de Lyon. Les ultrasons utilisés pour la mesure des paramètres acoustiques n'étant pas de haute intensité, aucune lésion n'était réalisée sur la pièce opératoire. La durée de la procédure étant également inférieure à 30 minutes, la pièce opératoire n'était pas significativement altérée en arrivant au laboratoire et a permis dans tous les cas une analyse anatomo-pathologique satisfaisante au décours. Nous avons obtenu l'accord du Professeur Mojgan DEVOUASSOUX, chef du service d'anatomopathologie, préalablement à la réalisation de cette étude.

5.2.3. Analyse des signaux

L'analyse des signaux était ensuite réalisée grâce au logiciel Matlab® avec un code développé spécifiquement pour cette application afin de calculer les coefficients d'atténuation et les vitesses de propagation des ultrasons dans les tissus selon les formules présentées ci-dessous.

Pour chaque mesure, étaient calculés :

- La valeur de l'atténuation à 3 MHz (en Np/m)
- Le coefficient de non linéarité (b)
- La vitesse des ultrasons dans le tissu (en m/s)
- Le coefficient de détermination, qui permet d'estimer en pourcentage la fiabilité du résultat (si sa valeur était inférieure à 90 %, les résultats n'étaient pas pris en compte)

Comme le montre la Figure 50, les signaux acquis dans le tissu (intestin sain ou nodule d'endométriose) ont une amplitude plus faible que le signal acquis uniquement dans l'eau, ce qui reflète l'atténuation des tissus. Le coefficient d'atténuation a été calculé sur la bande passante des transducteurs (2 à 4 MHz) en faisant le rapport des transformées de Fourier (Figure 50) de ces signaux comme indiqué par l'équation 1.

$$a = \frac{1}{E} \times \left[\ln\left(\frac{A_w}{A_E}\right) + a \times d \right] \quad (1)$$

E *E_{endo}* *A_E* *W*

Où « α_E » est le coefficient d'atténuation du tissu en Np/m, « E_{endo} » est l'épaisseur de tissu traversée par les ultrasons, « A_w » est l'amplitude du signal de la transformée de Fourier du signal reçu dans l'eau sans échantillon (signal de référence), « A_E » est l'amplitude du signal de la transformée de Fourier du signal reçu lorsque l'échantillon de tissu est placé sur le chemin des ultrasons, « α_w » est le coefficient d'atténuation de l'eau, supposé nul, et « d » la distance entre le transducteur et le miroir

La valeur d'atténuation d'intérêt était celle à 3 MHz, puisqu'il s'agit de la fréquence de la sonde Focal One®. Pour chaque échantillon, la valeur de l'atténuation était recueillie à chaque point de mesure et un profil d'atténuation était tracé en fonction de la position (Figure 51).

Figure 50 : Signal de référence (écho) enregistré dans l'eau dégazée à 37°C (en bleu) et signal enregistré après traversée du tissu (en rouge) à la même échelle, avec leur transformées de Fourier respectives (échelles différentes).

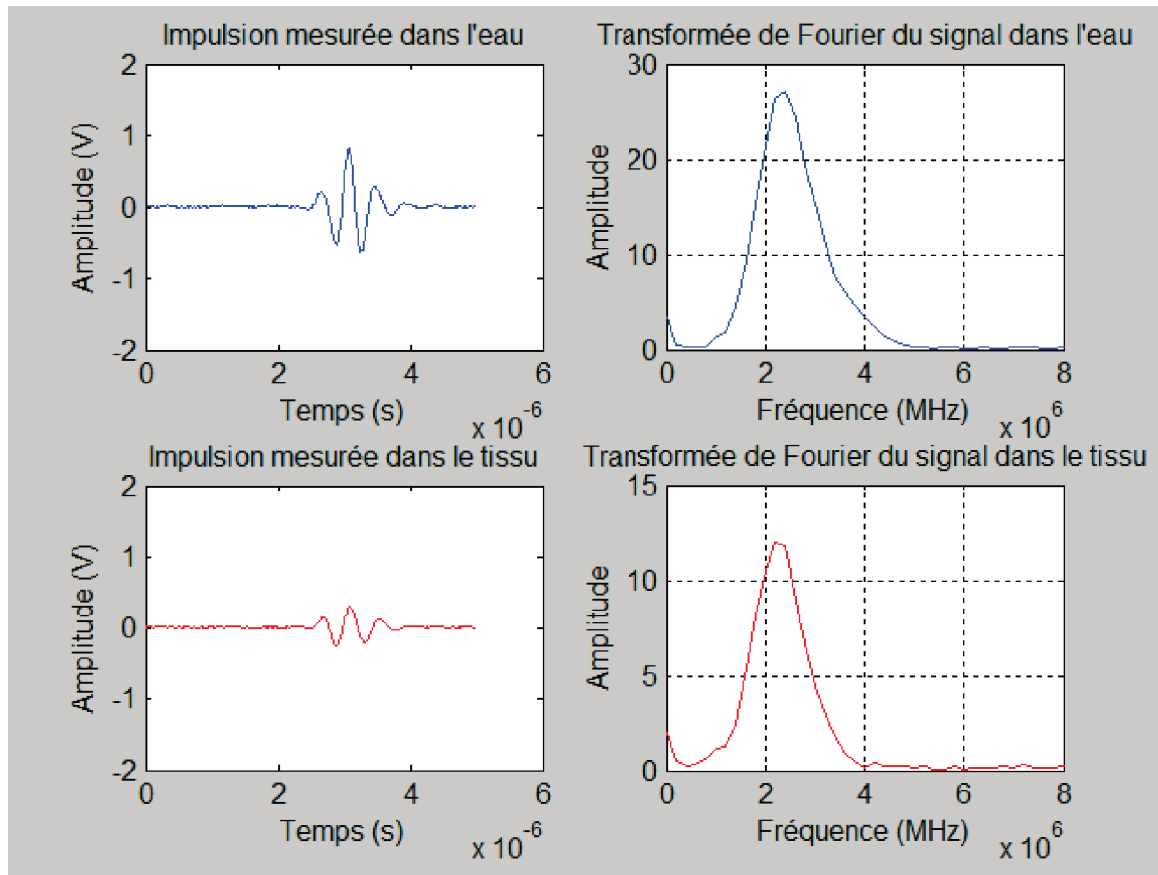
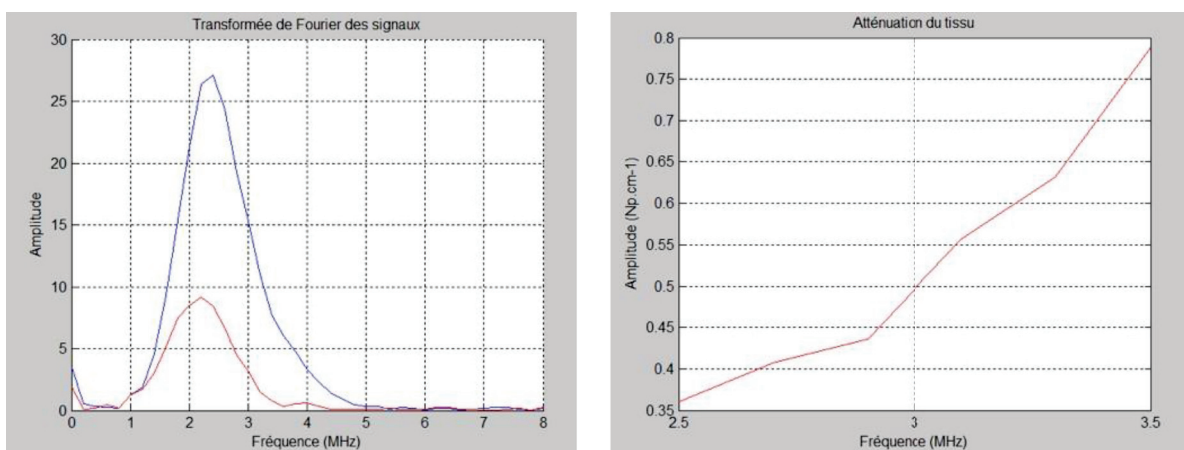
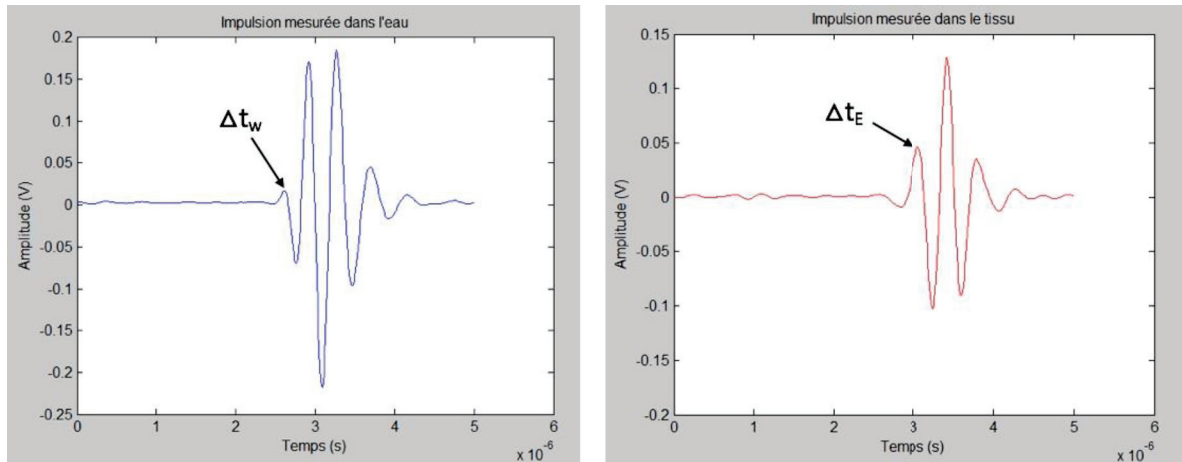


Figure 51 : Rapport des transformées de Fourier permettant d'obtenir l'atténuation tissulaire en fonction de la fréquence (entre 2.5 et 3.5MHz).



Pour calculer la vitesse des ultrasons dans l'eau et dans le tissu, nous avons mesuré le délai entre l'émission du signal et le premier maximum du signal de retour mesuré (Figure 52).

Figure 52 : Signaux temporels, et repérage du premier maximum dans l'eau (Δt_w) et dans le tissu (Δt_E) pour le calcul de vitesse.



Légende : Δt_w et Δt_E correspondent aux durées de parcours entre le transducteur, le miroir et le transducteur ($2d$) sans et avec échantillons respectivement.

La vitesse du son dans l'eau (c_w) dans les conditions expérimentales pouvait être calculée sur le signal de référence à l'aide la formule habituelle de la vitesse, qui correspondait à la formule (2).

$$c_w = \frac{2d}{\Delta t_w} \quad (2)$$

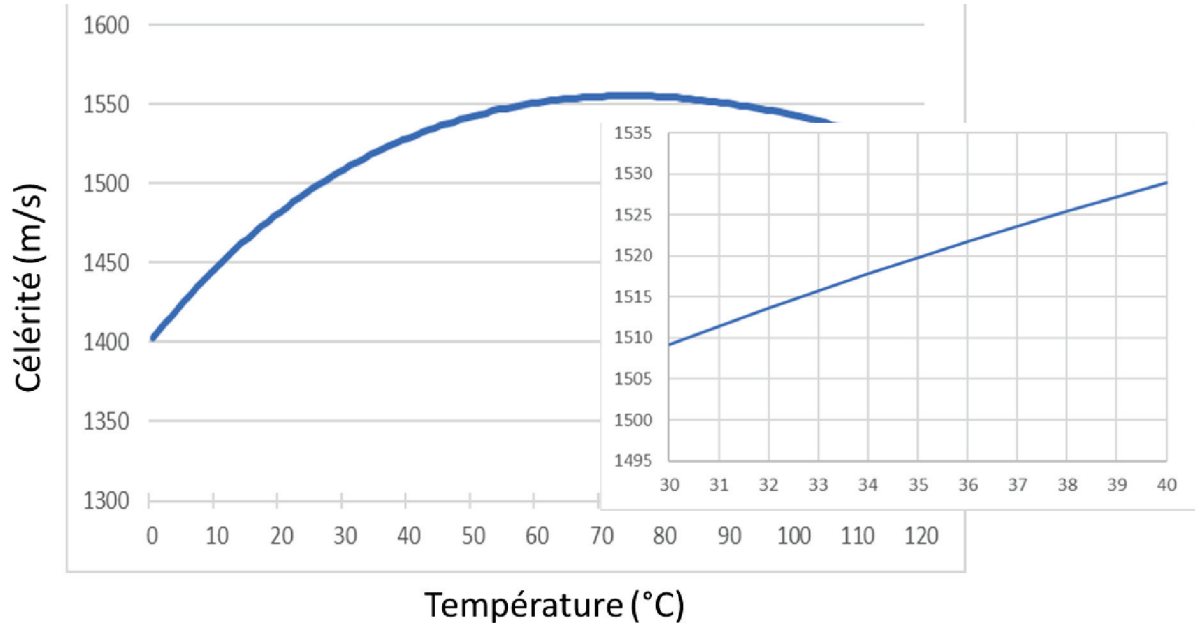
Où d est l'espace entre le transducteur et le miroir, soit la distance parcourue dans l'eau et Δt_w est délai du premier maximum du signal de référence reçu. Un facteur 2 est placé devant le symbole de la distance, car du fait du miroir, les ultrasons effectuent un aller-retour avant d'arriver au récepteur.

Cette valeur était comparée à la vitesse du son dans l'eau défini avec précision par l'équation de Marczak représenté sur la Figure 53 :

$$c_w = 1402,385 + 5,038813 * T - 5,799136 * 10^{-2} * T^2 + 3,287156 * 10^{-4} * T^3 - 1,398845 * 10^{-6} * T^4 + 2,787860 * 10^{-9} * T^5 \quad (3)$$

Soit : $c_w = 1523,653001 \text{ m.s}^{-1}$ à 37°C

Figure 53 : Graphique de l'équation de Marczak définissant la célérité du son dans l'eau en fonction de la température de 0°C à 100°C (zoom entre 30 et 40°C)



La connaissance précise de c_w permet d'estimer l'épaisseur du tissu (E_{endo}) par le calcul suivant :

$$E_{\text{endo}} = d - d1 - d2 = d - \left(\frac{t1}{2}\right) c_w - \left(\frac{\Delta t_E - t2}{2}\right) c_w$$

Où : d est la distance transducteur-miroir, $d1$ la distance entre la face antérieure de l'échantillon et le transducteur, $d2$ la distance entre la face postérieure de l'échantillon et le miroir, $t1$ et $t2$ les temps d'entrée et de sortie de l'échantillon définie sur la Figure 49 et Δt_E le temps de parcours par le signal dans l'eau avec échantillon (Figure 52).

Enfin, selon la démonstration de Kuo *et al*, la vitesse de propagation du son dans le tissu (c_E) pouvait être estimée selon la formule ci-dessous :²³⁵

$$c_E = \left(\frac{\Delta t_W - \Delta t_E}{t2 - t1}\right) + c_W \quad (4)$$

Où Δt_W et Δt_E sont les délais du premier maximum du signal reçu dans l'eau seul et après avoir traversé le tissu (Figure 52), $t1$ et $t2$ les temps d'entrée et de sortie de l'échantillon définie sur la Figure 49 et c_w la vitesse du son dans l'eau.

5.2.4. Analyse statistique

Les données étaient recueillies dans un tableau sur le logiciel Excel® (Microsoft, Redmond, USA). L'analyse descriptive et les figures ont été réalisées grâce au logiciel Python®, package Seaborn (the Python® Software Foundation, USA). L'analyse statistique a été effectuée grâce au logiciel Graphpad® (California, USA) en utilisant des tests de comparaison de moyennes indépendantes paramétriques (test T de Student) ou non paramétriques (test de Wilcoxon-Mann-Whitney) selon la normalité ou non de la distribution des échantillons. En cas d'échantillon de nombre inférieur à 30, un test de Shapiro-Wilk était utilisé pour tester la normalité de la distribution. Une p-value < 0,05 était considérée comme statistiquement significative.

5.2.5. Cadre éthique et réglementaire

Le protocole a été examiné par le Comité de Protection des Personnes (CPP) Nord-Ouest 1 et une autorisation a été obtenue en juillet 2018 (référence HIFU/F/18.05, ANNEXE 7). La notification de l'avis favorable du CPP a été transmise au promoteur de l'étude et à l'ANSM. Aucune demande d'autorisation d'étude n'a été adressée spécifiquement à l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM), puisque le protocole de recherche ne relevait pas des recherches impliquant la personne humaine comme le décrit le décret n° 2016-1537 du 16 novembre 2016 de la loi Jardé.

L'investigateur principal déclaré était le Professeur Gil DUBERNARD, chef du service de Gynécologie Obstétrique de l'Hôpital de la Croix Rousse. Le promoteur était la société EDAP-TMS.

5.3. Résultats

5.3.1. Caractéristiques des patientes incluses et des lésions d'endométriose digestives étudiées

Treize patientes ont été incluses d'octobre 2018 à juin 2019. Les patientes étaient âgées de 29 à 45 ans avec un âge médian de 35ans. Parmi ces 13 patientes, 10 (76,9%) avaient déjà subi au moins une chirurgie pour endométriose dont une (7,7%) avait déjà subi une chirurgie digestive. Huit patientes (61,5%) présentaient des atteintes recto-sigmoïdiennes multiples et 100% (n=13) présentaient au moins une autre localisation d'endométriose profonde. Toutes

les patientes présentaient des dysménorrhées et des signes digestifs. Près de 70 % des patientes se plaignaient de troubles du transit alors que 30 % seulement présentaient des rectorragies. Neuf patientes (69,2%) présentaient une infertilité et 61,5 % avaient pris un traitement hormonal au cours des 6 mois précédant la chirurgie.

Les nodules étaient situés en moyenne à 13,6cm de la marge anale, avec 6 lésions du sigmoïde et 7 du rectum. L'ensemble des caractéristiques des patientes de l'étude est rapporté dans le Tableau 25.

Tableau 25 : Caractéristiques des patientes incluses (n = 13).

Caractéristiques	N(%) ou Moy*
Age	35 (5,2 ; 29-45)*
IMC	24 (3,2 ; 19-29)*
Gestité	1,5 (1,4 ; 0-4)*
Parité	0,5 (0,8 ; 0-2)*
• Dont Nulliparité	4 (30,7 %)
Antécédent de cœlioscopie pour endométriose	10 (76,9 %)
Antécédent de geste digestif	1 (7,7 %)
Signes cliniques	
• Diarrhées/constipation	9 (69,2 %)
• Faux besoins	5 (38,5 %)
• Douleurs défécatoires	6 (46,2 %)
• Dyschésies	4 (30,8 %)
• Rectorragies	4 (30,8 %)
• Dyspareunies profondes	7 (53,8 %)
• Dysménorrhées	13 (100 %)
• Signes urinaires	0 (0 %)
Infertilité et/ou grossesse obtenue par AMP	9 (69,2 %)
Lésions d'endométriose associées	
• Autre atteinte recto-sigmoïdienne	8 (61,5 %)
• Grêle	1 (7,7 %)
• Vessie/uretère	0 (0 %)
• Ligament(s) utéro-sacré(s)	11 (85 %)
• Torus	12 (92,3 %)
• Adénomyose	5 (38,5 %)
• Vagin	1 (7,7 %)
• Endométriome(s)	6 (46,2 %)
Traitement hormonal dans les 6 mois précédent la chirurgie	8 (61,5 %)
• Œstroprogestatifs	2 (15,4 %)
• Micro ou macroprogestatifs	4 (30,8 %)
• Analogues de la GnRH	2 (15,4 %)
Paramètres IRM du nodule étudié	
• Hauteur (mm)	27,5 (9,3 ; 12-45)*
• Épaisseur (mm)	11,6 (4,5 ; 8-20)*
• Distance par rapport à la marge anale (mm)	13,6 (2,7 ; 10-18)*
Localisation du nodule	
• Sigmoïde	6 (46,2 %)
• Haut rectum	5 (38,5 %)
• Moyen rectum	2 (15,4 %)
* <i>moyenne (écart-type ; minimum-maximum)</i>	

5.3.2. Caractéristiques des nodules et exemples de manipulation

L'épaisseur moyenne des lésions à l'échographie après résection était de 13,2mm (ET : 4,5 ; [5-19]). Cette mesure était concordante avec les mesures obtenues en IRM (11,6mm ; +/-4,5 ; [10-18]).

La profondeur d'envahissement maximale de chaque lésion d'endométriose, donnée par l'analyse anatomopathologique est rapporté dans le tableau 4.

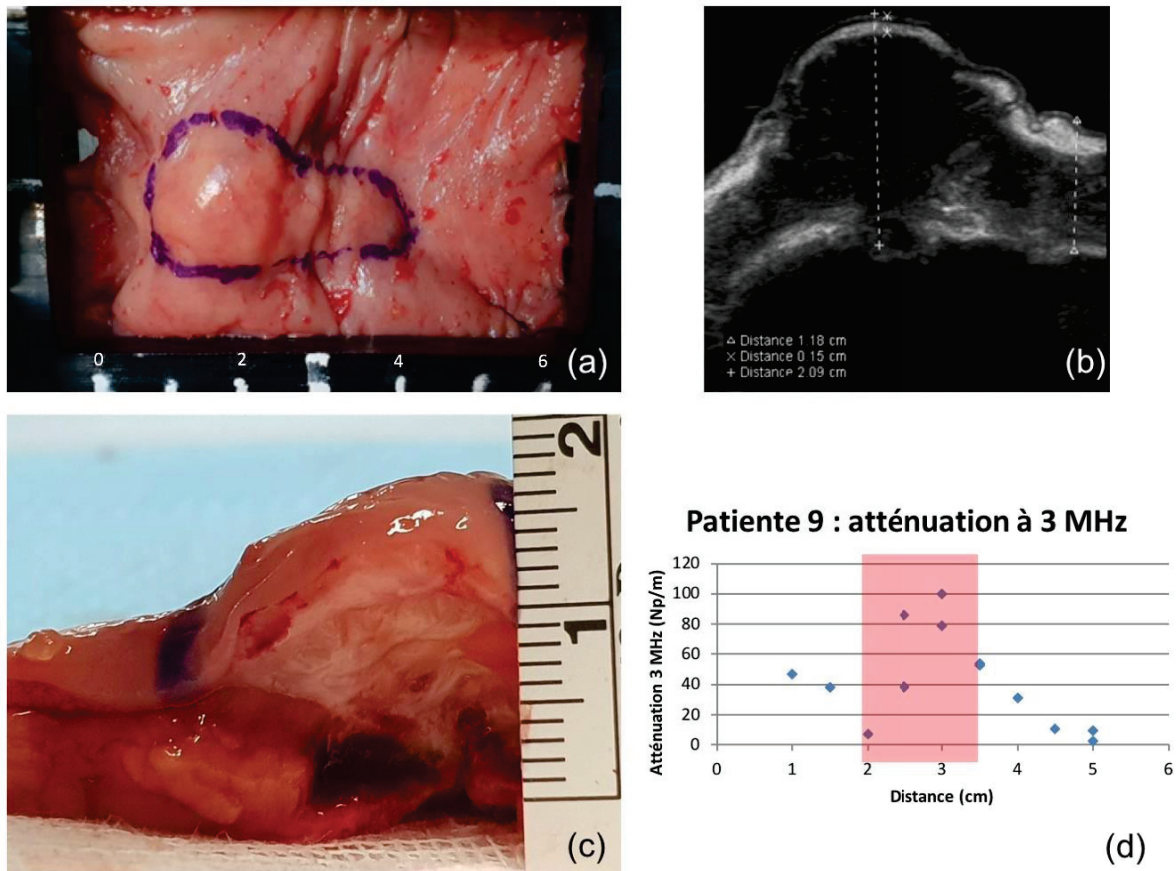
Tableau 26 : Niveau d'envahissement de la paroi digestive en analyse anatomopathologique.

Niveau d'envahissement	Nombre et pourcentage
Sous-séreuse	2 (15,4 %)
Musculeuse	4 (30,8 %)
Sous-muqueuse	5 (38,5 %)
Muqueuse	2 (15,4 %)

La vitesse des ultrasons dans l'eau était mesurée en moyenne à 1501 m/s (médiane : 1518 m/s ; écart-type : 60 m/s), soit la vitesse de référence attendue à la température de 37°C.

La Figure 54 montre un exemple des différents résultats obtenus pour l'une des patientes de l'étude.

Figure 54 : Exemple d'une lésion d'endométriose rectale et des résultats d'atténuation acoustique. (Patiente 9)



Légende : (a) : Pièce opératoire fixée sur le porte-échantillon gradué en cm (de 0 à 6cm). Le nodule d'endométriose palpable est délimité au feutre / (b) : cliché d'échographie après immersion dans l'eau de la pièce opératoire. L'épaisseur du nodule est mesurée à 20.9mm, tandis que celle du rectum sain est mesurée à 11.8mm / (c) : section de la pièce opératoire passant par le nodule en anatomopathologie et mesure macroscopique de l'épaisseur (18mm) / (d) : valeurs de l'atténuation à 3 MHz en fonction de la distance par rapport au bord de l'échantillon (la valeur 1 en abscisse correspond à la valeur « 0 » du porte échantillon, la zone colorée correspondant à la zone nodulaire).

5.3.3. Propriétés acoustiques de l'endométriose digestive profonde et du rectosigmoïde sain

L'atténuation moyenne des lésions d'endométriose digestive à 3 MHz était de 50,2 Np/m, le coefficient de non linéarité était en moyenne de 1,7 ; et la vitesse des ultrasons de 1562 m/s. L'atténuation moyenne de l'intestin sain à 3MHz était de 32,3 Np/m, le coefficient de non linéarité de 2,4 ; et la vitesse des ultrasons de 1663 m/s. Les résultats étaient significativement différents à la fois pour l'atténuation, le coefficient de non linéarité et pour la vitesse (p-value de 0,0007 ; 0,006 et 0,008 respectivement). Les paramètres acoustiques mesurés dans

l'endométriase profonde digestive et dans l'intestin sain, ainsi que leur comparaison sont présentés dans le Tableau 27.

Tableau 27 : Résultats et comparaison des mesures d'atténuation, des coefficients de non linéarité (b) et de la vitesse des ultrasons dans le tissu pour les lésions d'endométriase profonde digestive (n = 58) et pour l'intestin sain (n = 46) à 3 MHz.

	Tissu	Moyenne	Médiane	Écart-type	IC 95 %	p
Atténuation (Np/m)	Endométriase	50,2	50	20,5	[44,8-55,6]	0,0007
	Intestin sain	32,8	24,7	27,5	23,5-42,1	
Coefficient de non linéarité (b)	Endométriase	1,7	1,7	0,9	1,5-2	0,0055
	Intestin sain	2,4	2,1	1,3	2-2,9	
Vitesse des ultrasons dans le tissu (m/s)	Endométriase	1577	1582	72,8	1558-1597	0,0081
	Intestin sain	1663	1599	222,1	1588-1738	
Coefficient de détermination	Endométriase	0.96	0.97	0.03	0.95-0.97	0,53
	Intestin sain	0.97	0.98	0.03	0.96-0.98	

Les valeurs d'atténuation des nodules d'endométriase de chaque patiente sont présentées sur la Figure 55, tandis que celles de l'intestin sain sont présentées sur la Figure 56 pour l'intestin sain. Pour l'intestin sain, ont été exclus de l'analyse les échantillons pour lesquels moins de 3 mesures avaient été réalisées, notamment en raison de leur taille ou de l'étendue trop importante de l'endométriase sur la portion étudiée .

Figure 55 : Distribution des résultats des mesures d'atténuation des nodules d'endométriase à 3 MHz, pour chaque patiente.

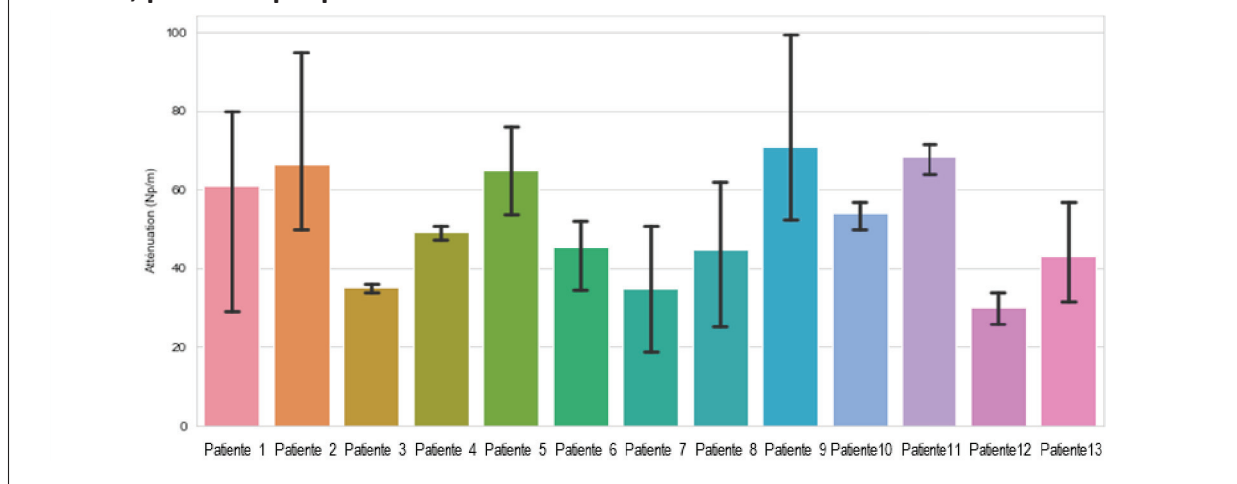
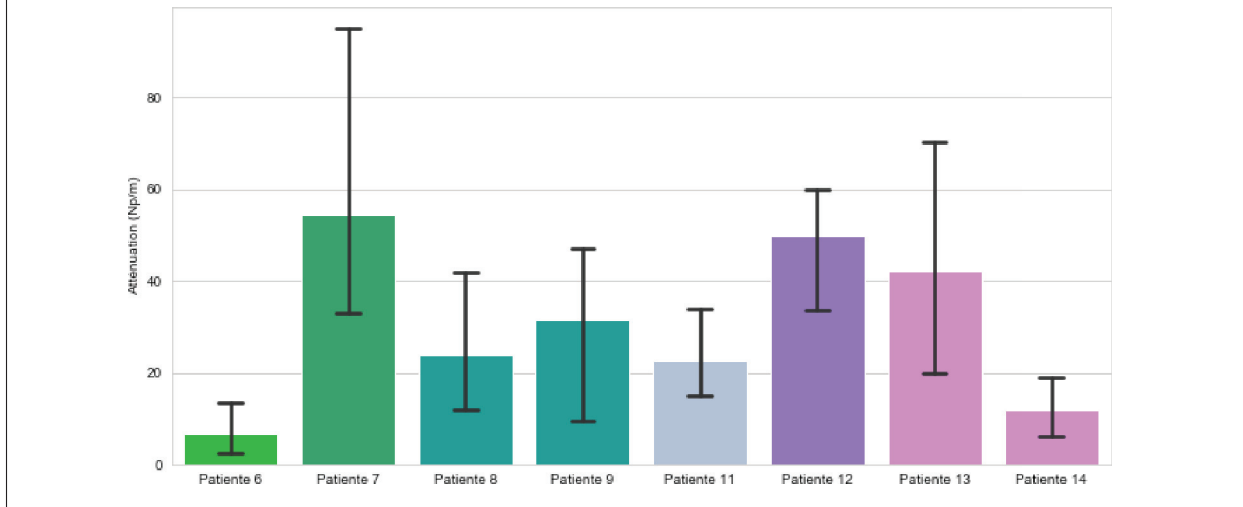
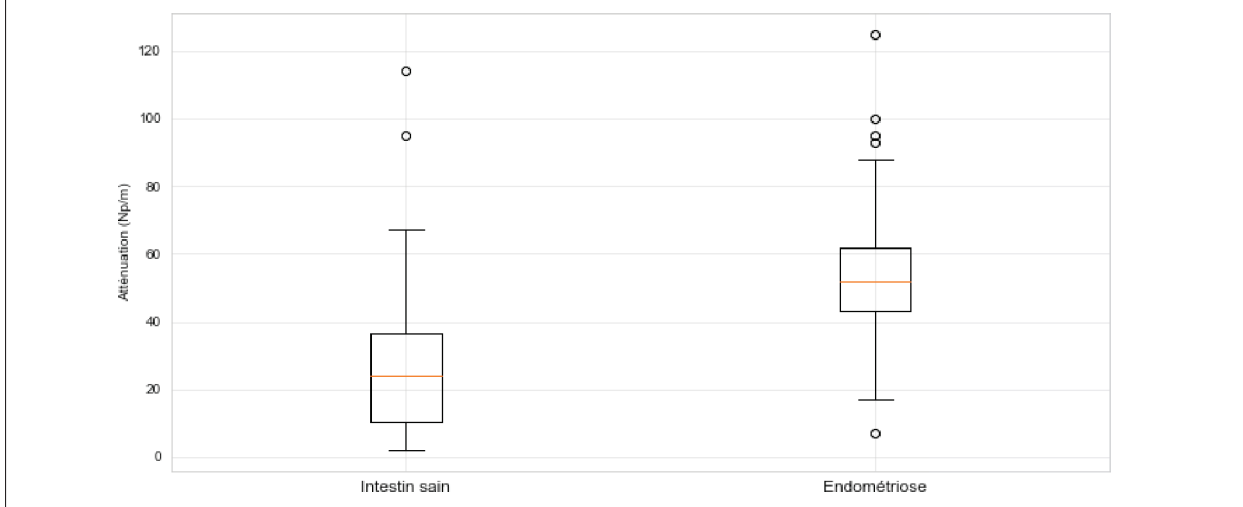


Figure 56 : Distribution des résultats des mesures d'atténuation de l'intestin sain (rectum et intestin sigmoïde) à 3 MHz, pour chaque patiente.



L'atténuation moyenne des lésions d'endométriose recto-sigmoïdienne était significativement plus élevée que l'atténuation de l'intestin sain ($p = 0,007$) comme cela est représenté sur la Figure 57 et rapporté dans le Tableau 27.

Figure 57 : Atténuation de l'intestin sain et de l'endométriose digestive à 3 MHz.



L'atténuation moyenne de l'endométriose rectale était également plus élevée que l'atténuation du rectum sain (50,3 contre 32,5 ; $p=0.002$), de même que l'atténuation moyenne de l'endométriose sigmoïdienne était plus élevée que celle du sigmoïde sain (50,2 contre 32,1 ; $p=0.022$).

Les résultats des mesures des propriétés acoustiques des nodules d'endométriose rectale et du rectum sain son présentés dans le Tableau 28. Les résultats des mesures des propriétés

acoustiques des nodules d'endométriose rectale et du rectum sain sont présentés dans le Tableau 29.

Tableau 28 : Résultats et comparaison des mesures d'atténuation, des coefficients de non linéarité (b) et de la vitesse des ultrasons dans le tissu pour les lésions d'endométriose profonde du rectum (n = 30) et pour le rectum sain (n = 20) à 3 MHz

	Tissu	Moyenne	Médiane	Écart-type	p	IC 95 %
Atténuation (Np/m)	Endométriose rectale	50,3	50	17,5	0,0019	43,8-56,8
	Rectum sain	32,5	22,3	30,5		18,2-46,8
Coefficient de non linéarité (b)	Endométriose rectale	1,7	1,7	0,8	0,0252	1,4-2
	Rectum sain	2,6	2	1,6		1,8-3,4
Vitesse des ultrasons dans le tissu (m/s)	Endométriose rectale	1564	1571	71,4	0,0103	1537-1590
	Rectum sain	1601	1610	116,9		1546-1655

Tableau 29 : Résultats et comparaison des mesures d'atténuation, des coefficients de non linéarité (b) et de la vitesse des ultrasons dans le tissu pour les lésions d'endométriose profonde du rectum (n = 28) et pour le rectum sain (n = 16) à 3 MHz.

	Tissu	Moyenne	Médiane	Écart-type	p	IC 95 %
Atténuation (Np/m)	Endométriose sigmoïdienne	50,2	45,5	23,7	0,0217	41-59,4
	Sigmoïde sain	32,1	27,7	24,9		18,8-45,4
Coefficient de non linéarité (b)	Endométriose sigmoïdienne	1,8	1,7	1,1	0,0923	1,36-2,3
	Sigmoïde sain	2,2	2,2	0,6		1,8-2,5
Vitesse des ultrasons dans le tissu (m/s)	Endométriose sigmoïdienne	1593	1585	72,5	0,8211	1564-1621
	Sigmoïde sain	1742	1584	293,3		1585-1898

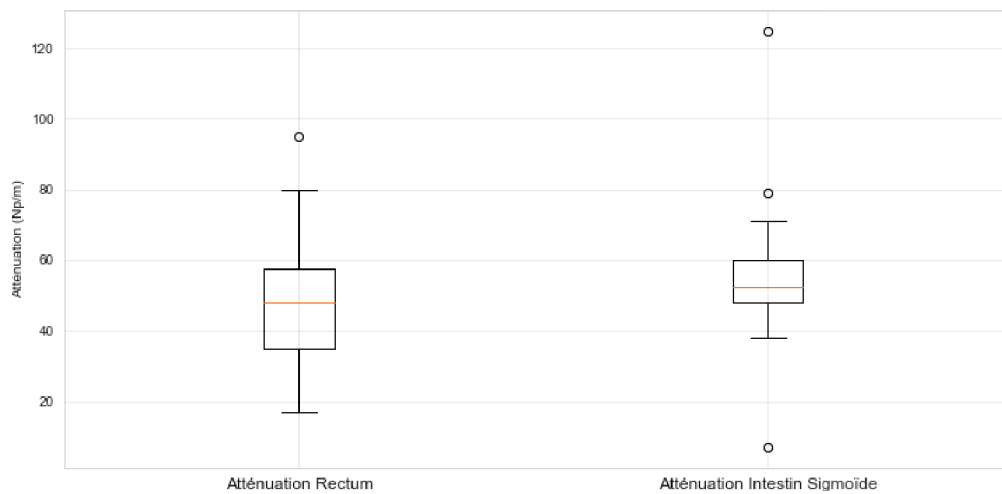
5.3.4. Comparaison des propriétés acoustiques du rectum et de l'intestin sigmoïde

Nous n'avons pas constaté de différence significative entre l'atténuation des nodules d'endométriose du sigmoïde et celle des nodules d'endométriose du rectum à 3MHz (50,2 Np/m contre 50,3 Np/m, $p=0,99$) (Tableau 30 et Figure 58). Il n'y avait pas non plus de différence significative entre l'atténuation du sigmoïde sain et du rectum sain (32,5 Np/m contre 32,1 Np/m ; $p=0,81$) (Tableau 31 et Figure 59). Les mêmes résultats étaient constatés dans le cas des coefficients de non linéarité et pour les vitesses.

Tableau 30 : Résultats et comparaison des propriétés acoustiques de l'endométriose rectale (n = 30) et de l'endométriose sigmoïdienne (n = 28) à 3 MHz.

	Tissu	Moyenne	Médiane	Écart-type	p	IC 95 %
Atténuation (Np/m)	Endométriose rectale	50,3	50	17,5	0,9866	43,8-56,8
	Endométriose sigmoïdienne	50,2	45,5	23,7		41-59,4
Coefficient de non linéarité (b)	Endométriose rectale	1,7	1,7	0,8	0,9326	1,4-2
	Endométriose sigmoïdienne	1,8	1,7	1,1		1,36-2,3
Vitesse des ultrasons dans le tissu (m/s)	Endométriose rectale	1564	1571	71,4	0,6661	1537-1590
	Endométriose sigmoïdienne	1593	1585	72,5		1564-1621

Figure 58 : Atténuation de l'endométriose rectale et de l'endométriose sigmoïdienne à 3 MHz.

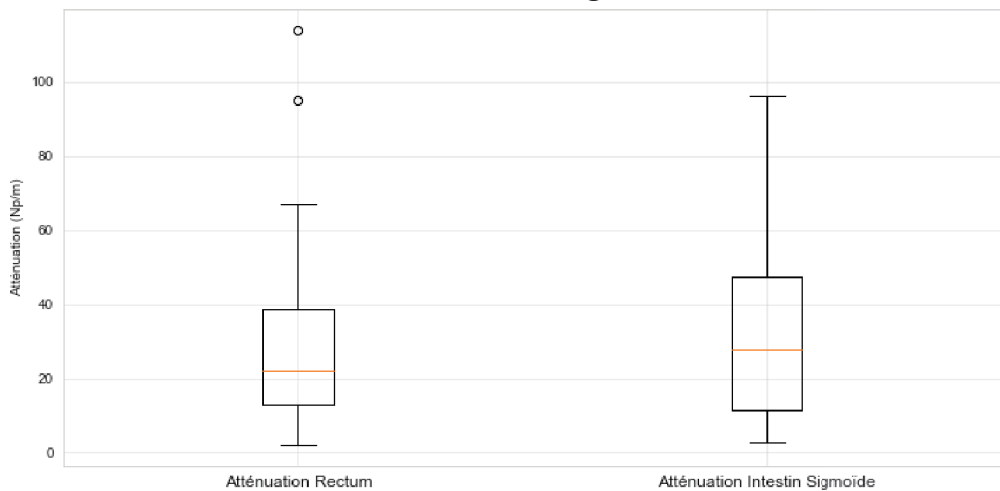


p= 0,9866

Tableau 31 : Résultats et comparaison des propriétés acoustiques du rectum sain (n = 20) et du sigmoïde sain (n = 16) à 3 MHz.

	Tissu	Moyenne	Médiane	Écart-type	p	IC 95 %
Atténuation (Np/m)	Rectum sain	32,5	22,3	30,5	0,8113	41-59,4
	Sigmoïde sain	32,1	27,7	24,9		18,8-45,4
Coefficient de non linéarité (b)	Rectum sain	2,6	2	1,6	0,9721	1,8-3,4
	Sigmoïde sain	2,2	2,2	0,6		1,8-2,5
Vitesse des ultrasons dans le tissu (m/s)	Rectum sain	1601	1610	116,9	0,9746	1546-1655
	Sigmoïde sain	1742	1584	293,3		1585-1898

Figure 59 : Atténuation du rectum et de l'intestin sigmoïde sains à 3 MHz.



p= 0,8113

5.4. Discussion

5.4.1. Discussion sur les propriétés acoustiques de l'endométriase digestive

A notre connaissance, ce travail présente les premières mesures des propriétés acoustiques des nodules d'endométriase et en particulier celles des lésions d'endométriase profonde recto-sigmoïdienne. Nous rapportons une atténuation moyenne à 3 MHz de 50,2 Np/m dans cette série de 6 endométries sigmoïdiennes et de 7 endométries rectales. La vitesse de propagation des ondes sonores dans ces lésions était en moyenne de 1562 m/s pour un coefficient de non linéarité (b) moyen de 1,7.

En l'absence de données publiées, il n'est pas possible d'évaluer la validité externe de ces mesures. En revanche, ces mesures sont absolument essentielles car elles nous permettent dès lors de programmer de nouveaux tests de simulation pour envisager un paramétrage plus précis du dispositif FocalOne® lors d'une prochaine étude clinique. On peut voir que ces résultats sont plutôt dans la fourchette haute des estimations d'atténuation que nous avons utilisées avant notre étude de phase I, puisque nous avons simulé des traitements pour différents volumes de lésions correspondant à des atténuations comprises entre 2 et 60Np/m. Ces résultats justifient tout à fait la prudence dont nous avons fait preuve en prévoyant une grande amplitude d'atténuation, car le risque de complications eut probablement été d'autant plus grand que l'atténuation aurait été sous-estimée.

Pour ce qui est de la validité interne, nous avons montré que l'écart-type inter-patientes était relativement important ($\pm 17,5$ Np/m), témoignant probablement d'une importante variabilité de la nature histologique des différentes lésions. En effet, Wang *et al* ont montré par exemple que la densité en cellules nerveuses, associée au caractère inflammatoire des lésions, était variable selon le type de lésion, et en particulier plus importante dans le cas des atteintes digestives.²³⁶ L'ancienneté des lésions et la mise en place d'un traitement peuvent également faire varier l'histologie des lésions.^{237, 238} Ainsi, les caractéristiques de la lésion d'endométriose telle que l'inflammation, le taux de fibrose, la densité nerveuse, son ancienneté ainsi que le traitement médical suivi par la patiente sont autant de paramètres qui pourraient théoriquement influencer les paramètres acoustiques du nodule d'endométriose. Sur un échantillon de patientes aussi limité, nous n'avons pas pu tester l'influence du traitement ou d'autres caractéristiques des patientes telles que l'IMC, l'âge, l'ancienneté des symptômes ou la prise de traitement sur les caractéristiques histologiques et l'atténuation. En revanche, notre étude ne montre pas d'influence significative de la profondeur d'envahissement de la paroi intestinale par le nodule, suggérant ainsi que la paroi saine « résiduelle » (habituellement très fine au regard de l'épaisseur totale du nodule) dans les lésions n'atteignant pas la muqueuse, n'avait qu'un faible impact sur les propriétés acoustiques globales du nodule.

5.4.2. Discussion sur l'atténuation de l'intestin sain et sur la différence entre endométriose et intestin sain

Il s'agit seulement à notre connaissance de la deuxième étude publiée rapportant les propriétés acoustiques de l'intestin et la première faisant état des propriétés acoustiques de l'intestin humain. Nous rapportons une atténuation moyenne à 3MHz pour le rectosigmoïde de 32,8 Np/m (médiane à 24,7 Np/m), pour une vitesse de propagation des ultrasons de 1663 m/s en moyenne et un coefficient de non linéarité (b) de 2,4 en moyenne.

Cette valeur d'atténuation de l'intestin humain sain est relativement plus élevée que celle publiée dans l'unique étude que nous avons retrouvée dans la littérature qui proposait une valeur de 18 Np/m (± 2 Np/m) à 3MHz.¹⁰⁸ Cette valeur n'a pas été réactualisée depuis l'étude de Dussik *et al* en 1958, reprise dans une revue de la littérature par Chivers *et al* en 1978^{108, 234}. L'objectif principal de cette étude était l'évaluation de l'atténuation des tissus articulaires.

Ainsi, l'étude de l'intestin n'était réalisée qu'à titre comparatif et n'était basée que sur 5 mesures, ce qui met en doute la significativité de ces résultats.

Plusieurs hypothèses peuvent être avancées pour expliquer cette différence d'atténuation de 14Np/m. Il est possible que les propriétés acoustiques de l'homme et celles des bovidés diffèrent significativement étant donné que ces derniers présentent un intestin beaucoup plus long et beaucoup plus épais, adapté à un régime alimentaire totalement différent. Il est également possible que l'intestin que nous avons considéré comme « sain » chez nos patients présente en réalité une atteinte microscopique par les lésions d'endométriose. En effet, sur une série rétrospective de 47 patientes Scala *et al* ont montré qu'une invasion microscopique était présente à distance du nodule dans 30 cas (64%) et qu'elle atteignait les marges de résection chez 9 patientes (19%).²³⁹. Une telle atteinte microscopique pourrait entraîner une atténuation différente, légèrement plus élevée que celle du tissu sain d'une femme ne présentant pas d'endométriose. Dans notre étude, aucune patiente présentant une résection digestive non liée à l'endométriose n'a été incluse. Une étude sur intestin sain en dehors du contexte de l'endométriose serait nécessaire pour évaluer si l'intestin humain « normal » a réellement une atténuation de 33 Np/m à 3MHz. Dans le cadre de notre projet sur le traitement par HIFU des lésions recto-sigmoïdienne, cela est sans importance puisque l'intestin « sain » situé à côté des lésions est celui qui sera considéré comme l'intestin à préserver dans une prochaine étude clinique.

Nous avons montré que l'atténuation de l'endométriose profonde digestive est significativement plus élevée que celle de l'intestin sain. Cette information est également très importante dans le contexte d'un traitement par HIFU, car l'atténuation détermine la quantité d'énergie déposée par les ultrasons dans le tissu et qu'elle est presque 2 fois plus élevée dans le cas des lésions d'endométriose. Ainsi, quelle que soit la puissance utilisée, la quantité d'énergie déposée sera moindre dans l'intestin sain que dans la lésion d'endométriose à traiter, limitant ainsi le risque de toxicité du traitement par augmentation locale de température. Cette donnée est très intéressante car elle explique volontiers qu'il soit ainsi possible d'obtenir une bonne efficacité clinique au prix d'un risque de complication relativement limité pour l'intestin normal.

Nous n'avons par ailleurs pas observé de différence significative entre les propriétés acoustiques du rectum et celles du sigmoïde, indépendamment du caractère « sain » ou « atteint par de l'endométriose » de l'intestin. Les lésions à traiter par HIFU en clinique sont préférentiellement les lésions rectales les plus bas situées, d'une part car ce sont celles pour lesquelles les complications de la chirurgie sont les plus invalidantes, et d'autre part car ce sont les plus accessibles. Il semble donc légitime d'extrapoler la valeur moyenne de l'ensemble des lésions aux atteintes rectales les plus fréquentes pour les calculs de puissances à venir.

Enfin, la nature histologique et l'aspect clinico-radiologique des lésions d'endométriose extra-digestive est très variable en fonction de leurs localisations. Ainsi Il serait intéressant de mener d'autres études pour évaluer les propriétés acoustiques de ces lésions, afin d'ouvrir de nouveaux champs thérapeutiques pour l'utilisation des HIFU dans l'endométriose. Comme nous l'avons vu plus avant dans cette thèse, plusieurs équipes ont déjà rapporté l'utilisation des ultrasons thérapeutiques dans l'adénomyose et l'endométriose pariétale avec des résultats encourageants, mais sans avoir rapporté d'étude sur l'atténuation de ces lésions.^{173-177, 180-183} Pour optimiser le traitement des lésions d'adénomyose ou d'endométriose, ainsi que pour envisager l'application du traitement par HIFU à d'autres localisations d'endométriose profonde, il apparaît indispensable de mettre en place des études visant à évaluer les propriétés acoustiques de chacune de ces lésions et à mieux comprendre l'éventuelle variabilité des ces lésions entre les patientes.

5.5. Conclusion du chapitre

La valeur de l'atténuation à 3 MHz de l'endométriose est de 50,2 Np/m. L'endométriose profonde digestive est plus atténuante que l'intestin sain. La connaissance de cette valeur est fondamentale pour l'optimisation d'un traitement par HIFU de cette pathologie, et apparaissait indispensable avant d'envisager une éventuelle étude d'escalade de doses.

6. Création d'un modèle murin d'endométriose sous cutanée pour évaluation in-vivo de l'efficacité clinique et histologique de l'HIFU sur l'endométriose en fonction de la puissance acoustique utilisée.

6.1. Introduction du chapitre

Nous avons vu au chapitre précédent que cette thèse rapporte les premières données concernant les propriétés acoustiques des lésions d'endométriose recto-sigmoïdienne qui n'avaient jusqu'alors jamais été décrites dans la littérature. Il s'agit-là d'un prérequis important pour un réglage optimal de notre appareil de traitement transrectal de l'endométriose par HIFU à l'aide de simulations.

Cependant, si les simulations jouent un rôle très important en recherche comme en pratique clinique, leur portée reste avant tout théorique. Pour s'assurer d'une efficacité thérapeutique et pour démontrer précisément l'effet des HIFU sur les lésions d'endométriose une étude anatomopathologique de ces effets à la fois sur le plan microscopique et macroscopique est indispensable.

Pour obtenir des données histologiques sur l'efficacité des HIFU à l'aide d'un essai clinique, il faudrait par exemple proposer un traitement par HIFU transrectal en préopératoire d'une résection rectale ou sigmoïdienne. Dans une démarche purement scientifique, cette étude serait très intéressante car elle permettrait d'apporter des informations directes et fiables sur l'effet des ultrasons sur les lésions présentées par les patientes. Il resterait toutefois à définir si la réalisation d'un traitement directement avant la résection aurait un réel intérêt pour apprécier l'effet thérapeutique dont on sait qu'il peut être différé dans le temps. Ainsi dans une démarche plus éthique, il semble compliqué de proposer à une patiente de cumuler les risques de 2 interventions qui devraient avoir lieu en 2 temps. Il apparaissait également discutable de proposer une étude d'escalade de dose sans des essais pré-cliniques préalables. Un travail sur modèle animal nous paraissait donc nécessaire et pertinent.

Plusieurs modèles d'endométriose ont été proposés dans la littérature sur plusieurs espèces différentes telles que le singe rhésus, le babouin, le lapin ou le rat. ²⁴⁰⁻²⁴² Pour des raisons économiques et éthiques, il nous a semblé plus approprié de nous concentrer dans un premier temps sur les modèles murins. Nous avons considéré qu'un bon modèle devrait présenter des

lésions assez volumineuses pour pouvoir être considérées comme des cibles convenables pour notre sonde HIFU FocalOne®. Ne pouvant évidemment pas utiliser cette sonde pour un traitement endocavitaire des lésions chez la souris, une localisation sous-cutanée nous semblait optimale pour faciliter à la fois le traitement et la surveillance. Les lésions présentées par ce modèle devraient également posséder des caractéristiques ultrasonores proches de celles présentées par les nodules d'endométriiose digestive de notre étude clinique (décrite au chapitre précédent) afin de nous autoriser à extrapoler ces résultats en pratique clinique. Ces lésions devraient enfin être bien tolérées par les souris pour permettre éventuellement une surveillance dans le temps de l'efficacité du traitement en fonction de la puissance utilisée.

Aucun des modèles murins d'endométriiose publiés dans la littérature ne semblait correspondre à l'ensemble de nos critères. Le modèle proposé par Greaves *et al* avait par exemple l'avantage de présenter des lésions histologiquement identiques à de l'endométriiose humaine, mais uniquement sous la forme de lésions intra abdominales de très petits volumes, non repérables en échographie.²⁴³ Wang *et al* ont également rapporté un modèle intra-péritonéal et un modèle sous-cutané d'endométriiose chez des souris « *nudes* », en montrant que le modèle sous-cutané était plus efficient.²⁴⁴ Toutefois, là encore, les plus grosses lésions observées restaient inférieures au millimètre et ne pouvaient pas être utilisées pour notre étude.

Le premier objectif de cette étude était donc la recherche d'un modèle murin d'endométriiose sous-cutanée et l'évaluation des propriétés acoustiques des nodules présentés par ce modèle en les comparant à celles rapportées dans notre étude clinique au chapitre précédent. Notre deuxième objectif était d'évaluer les effets des HIFU *in vivo* sur notre modèle animal, à l'aide d'une étude d'escalade de dose, pour démontrer les effets macroscopiques et microscopiques du traitement HIFU sur les nodules en post-traitement et à court terme.

6.2. Matériel et Méthode

6.2.1. Modèle animal et lignée cellulaire

Nous avons choisi de travailler sur un modèle de souris femelles immunodéficientes de la lignée BALB/c-nude. Ce modèle hétérologue permettait d'accueillir des cellules humaines. Les femelles ont été privilégiées pour cette étude d'une part car l'endométriiose est une maladie

exclusivement féminine et hormono-dépendante, et d'autre part pour faciliter les examens car elles sont moins agressives que leurs congénères masculins.

La lignée cellulaire choisie était la lignée Ishikawa, établie à partir d'un adénocarcinome endométrial chez une femme asiatique de 39 ans. Ces cellules bien que « malignes », sont bien différenciées, car issue d'une tumeur de bas grade et conservent d'ailleurs l'expression des récepteurs à la progestérone et aux estrogènes, ce qui est une des caractéristiques essentielles des cellules d'endométriose. Cette lignée cellulaire est donc sensible aux hormones stéroïdiennes et en particulier à l'estrogène et à la progestérone (Source : ECACC).

Nous avons choisi un modèle tumoral sous-cutané afin de faciliter le suivi et la visualisation des lésions à traiter, et choisi cette lignée pour sa capacité à produire des volumes tumoraux suffisamment importants pour pouvoir être traités par HIFU avec le même dispositif que celui utilisé en clinique. En effet, la tâche focale de la sonde dans les conditions habituelles de traitement est d'environ 5 mm. Ainsi, une tumeur inférieure à 5 mm ne peut pas être traitée sans risque pour les tissus alentours. Ce modèle a déjà été développé et décrit dans la littérature par Zhang *et al*, mais pour une application différente, dans une étude traitant des thérapeutiques médicamenteuses du cancer de l'endomètre.²⁴⁵ Dans ce travail, nous référerons à ce modèle sous l'appellation suivante : « BALB/c- nude#Ishikawa ».

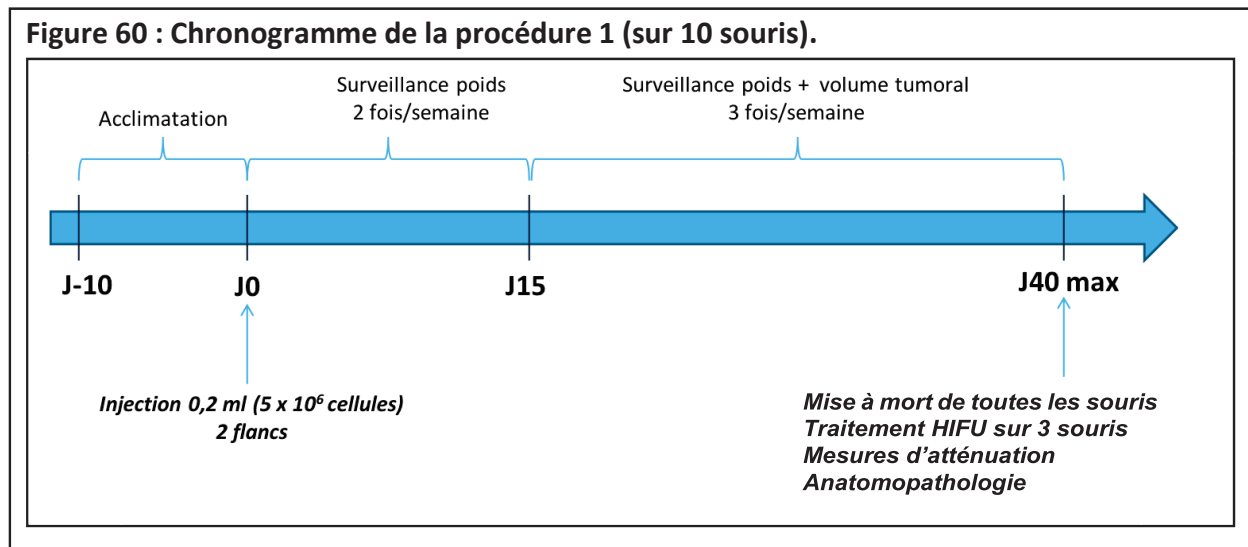
6.2.2. Protocoles des deux phases de l'étude.

Procédure 1 : mise au point du modèle murin d'endométriose et mesure des propriétés acoustiques du modèle

La première procédure consistait à recréer le modèle décrit ci-dessus sur 10 souris femelles, en l'adaptant aux conditions du protocole publié par Burns *et al* pour leur modèle sous-cutané d'endométriose²⁴⁶. Après 10 jours d'acclimatation, des cellules Ishikawa étaient injectées au niveau des 2 flancs de toutes les souris. Au cours des 40 jours de suivi, les souris étaient régulièrement suivies pour détecter l'apparition d'une lésion, la mesurer et vérifier l'absence de survenue d'éléments cliniques de mauvaise tolérance de la lésion. Après environ 40 jours, les souris étaient mises à mort.

Parmi les souris ayant présenté des tumeurs de plus de 5mm, trois souris (et 3 tumeurs) étaient sélectionnées pour l'évaluation des propriétés acoustiques des nodules du modèles,

tandis que trois autres souris (et 4 tumeurs) étaient sélectionnées pour un test thérapeutique *ex-vivo* visant à tester la méthodologie de notre protocole thérapeutique et réaliser une première évaluation de la toxicité du traitement sur les organes de voisinage à la dose d'HIFU utilisée dans l'étude de phase I. Ces tumeurs étaient également fixées pour analyse histologique, et comparées à des tumeurs « témoins » non traitées prélevées sur les 4 souris restantes. La Figure 60 résume le déroulement de la première procédure.

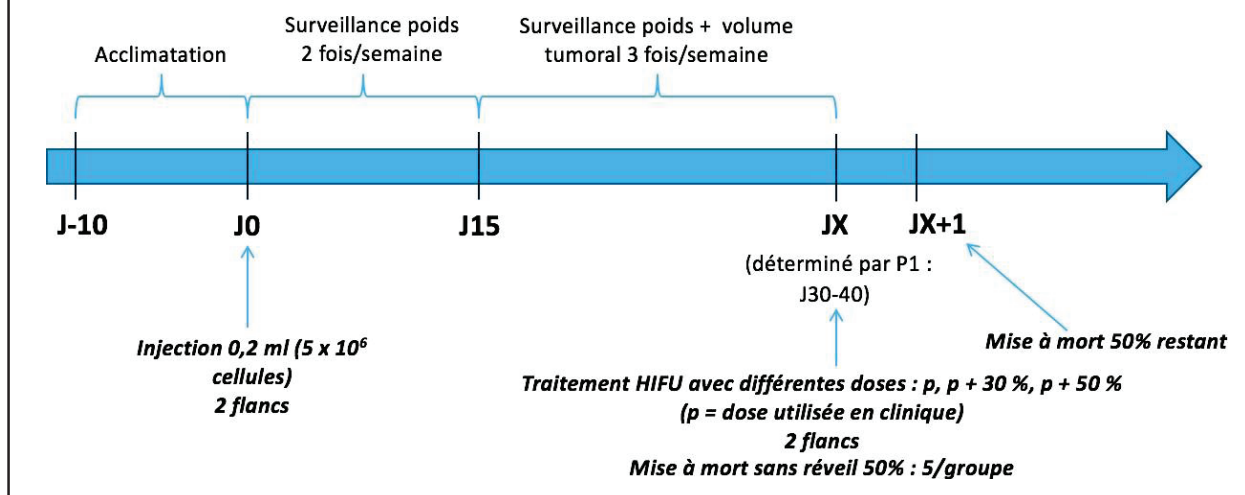


Procédure 2 : étude des effets immédiats et à court terme des HIFU et détermination de la puissance optimale

Dans un deuxième temps et grâce au succès de la première étape, nous avons à nouveau développé le même modèle en utilisant cette fois 18 souris. Autour du 40^e jour, les souris n'étaient pas euthanasiées, mais traitées sous anesthésie en utilisant la procédure développée lors de la première procédure et en utilisant pour chaque tumeur une dose variable d'ultrasons comprise en 100 et 150% de la dose utilisée en clinique lors de l'essai de phase I. Les souris pouvaient être traitées par des doses différentes pour les 2 flancs. Une partie des souris traitées était sacrifiée le jour du traitement (J0) et le reste le lendemain du traitement.

Toutes les tumeurs témoins et traitées à J0 ou à J1 ont été analysées en anatomopathologie pour objectiver les effets immédiats et à court terme des HIFU sur les lésions. Comme pour la 1^{ère} procédure, 3 tumeurs témoins parmi les plus volumineuses ont été sélectionnées pour consolider l'analyse de l'atténuation des tumeurs. La Figure 61 résume le déroulement de la seconde procédure.

Figure 61 : Chronogramme de la procédure 2 (sur 18 souris).



6.2.3. Culture cellulaire

Les cellules de la lignée Ishikawa ont été commandées auprès de l'organisme ECACC (lot n°14B013, cellules congelées le 01/05/2014, après 3 passages). Les cellules de cette lignée sont testées et sont garanties indemnes d'infection à mycoplasme.

La décongélation s'est faite à température ambiante. La mise en culture s'est faite dans un milieu de DMEM (Sigma-Aldrich®, Saint-Louis, Missouri, États-Unis), avec, pour 500 ml de DMEM : 5 ml de NEAA (1 %, Sigma-Aldrich®, Saint-Louis, Missouri, États-Unis), 50 ml de sérum de veau foetal (10 %, Sigma-Aldrich®, Saint-Louis, Missouri, États-Unis), 0,25 ml de gentamicine (0,02 mg/ml, Panpharma®, Luitre-Dompierre, Ille-et-Vilaine, France).

Les cellules ont été cultivées dans un incubateur à 37°C, en atmosphère humidifiée, avec une concentration en CO₂ de 5 %. Un passage cellulaire était effectué tous les 3 à 4 jours, à 70-80 % de confluence, selon les recommandations de l'ECACC. Des lavage successifs par un tampon PBS (Sigma-aldrich®, Saint-Louis, Missouri, États-Unis) puis de la trypsine (Sigma-Aldrich®, Saint-Louis, Missouri, États-Unis) étaient utilisés pour chaque passage cellulaire.

6.2.4. Injection tumorale

Les souris BALB/c nude (ENVIGO, Gannat, France) étaient réceptionnées à l'âge de 6 semaines, pour atteindre une taille proche de la taille adulte au moment du traitement (environ 15 semaines). Après 10 jours d'acclimatation, des cellules de la lignée Ishikawa étaient injectées en sous-cutané au niveau des 2 flancs de chaque souris (5×10^6 cellules, au 12^{ème} passage,

dans chaque flanc, dans 0,2 ml de PBS), sous anesthésie générale par Isoflurane (3 % à l'induction, 2-2,5 % en entretien). Le choix du nombre de cellules à injecter était basé sur la publication de Zhang *et al* et celle de Kershavarzi *et al* concernant un modèle murin de léiomyosarcome sous-cutané avec traitement par HIFU.^{245, 247}

6.2.5. Suivi des animaux

Les souris ont été identifiées par un marquage de couleur sur la queue, renouvelé régulièrement. Un poids de référence était mesuré le jour de l'injection. Le poids a été contrôlé à l'aide d'une balance électronique 2 fois par semaine pendant les 2 premières semaines, puis 3 fois par semaine à partir de J15, moment où les tumeurs commencent à être visibles. Le volume tumoral était estimé selon la formule suivante :

$$V = (a \times b)^2 \times 0,05236$$

Où a est la plus grande dimension tumorale et b la dimension mesurée perpendiculairement par rapport à a, mesurée au pied à coulisse.²⁴⁵

Les animaux ont également été surveillés 3 fois par semaine à la recherche de points limites, à partir de 2 semaines post-injection. Les points limites étaient représentés par :

- Une perte de plus de 20 % du poids maximal mesuré depuis l'injection, en prenant en compte le poids tumoral ;
- Un plus grand diamètre tumoral supérieur à 1,2 cm ou un volume tumoral supérieur à 1,8 cm³ ;
- Une nécrose importante, un saignement, ou une mutilation de la tumeur.

Si l'un de ces points limites était atteint, la souris devait être mise à mort avant la fin des expérimentations. Enfin, nous avons utilisé une table d'évaluation pour la surveillance objective du bien-être des animaux. Si le nombre de points attribué était supérieur à 6, l'animal devait être euthanasié.

Tableau 32 : Table d'évaluation permettant la surveillance des animaux (mise à mort si score total supérieur ou égal à 6).

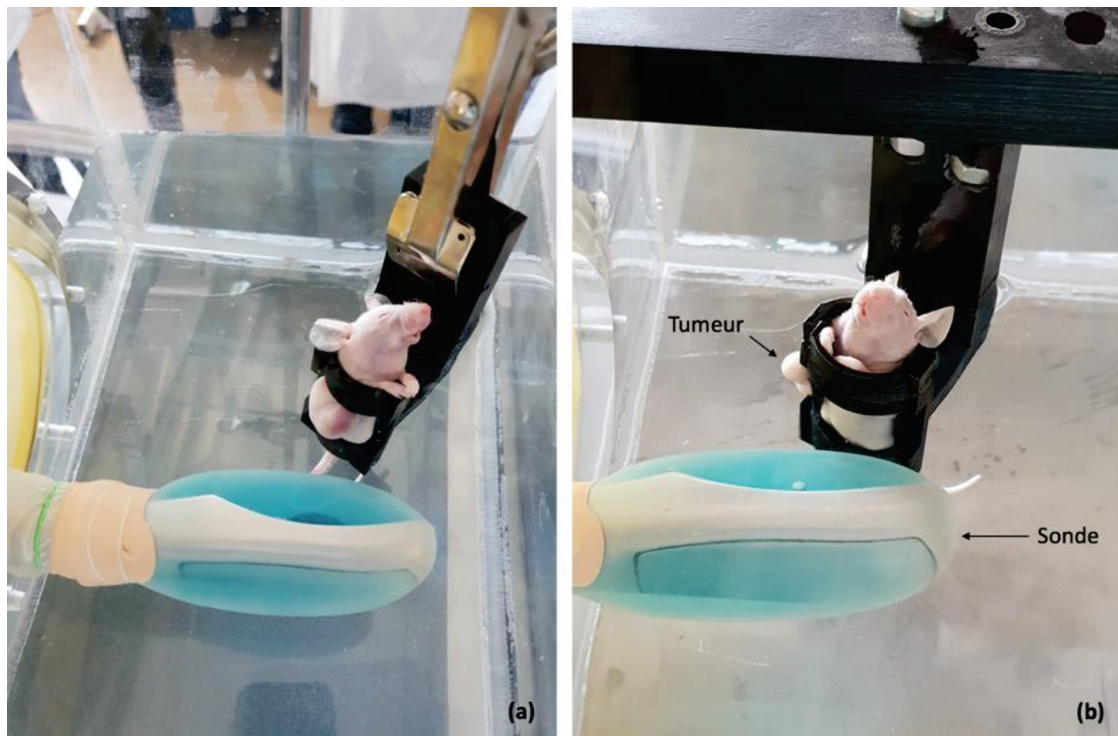
Aspect dû à la perte de poids	Activité	Faciès de douleur	Locomotion	Points
Aspect normal	Activité normale	Faciès normal	Locomotion normale	0
Amaigrissement	Hyperréactivité aux stimuli ou légère perte de tonus	Museau en pointe ou yeux mi-clos	Dos légèrement voûté et/ou légère démarche de douleur	1
Amaigrissement sévère/cachexie	-	Museau en pointe et yeux mi-clos	Dos sévèrement voûté et/ou sévère démarche de douleur	2
-	Importante perte de tonus, prostration	-	Locomotion gênée par la douleur	5

6.2.6. Traitement par HIFU

Les tumeurs étaient traitées avec le dispositif FocalOne®, selon le même protocole que celui utilisé en clinique lors de l'étude clinique de phase I réalisée chez des patientes atteintes d'endométriose profonde digestive. Pour la procédure 1, les tumeurs ont été traitées *ex-vivo* en utilisant la même puissance nominale que celle utilisée dans l'étude. Pour la procédure 2, les tumeurs étaient réparties en 4 groupes entre absence de traitement (tumeurs « témoins »), traitement à dose standard (100%), traitement augmenté de 30% par rapport à la dose standard (130%) et traitement augmenté de 50% par rapport à la dose standard (150%). Le traitement était de courte durée (environ 1 minute), du fait de la petite taille tumorale.

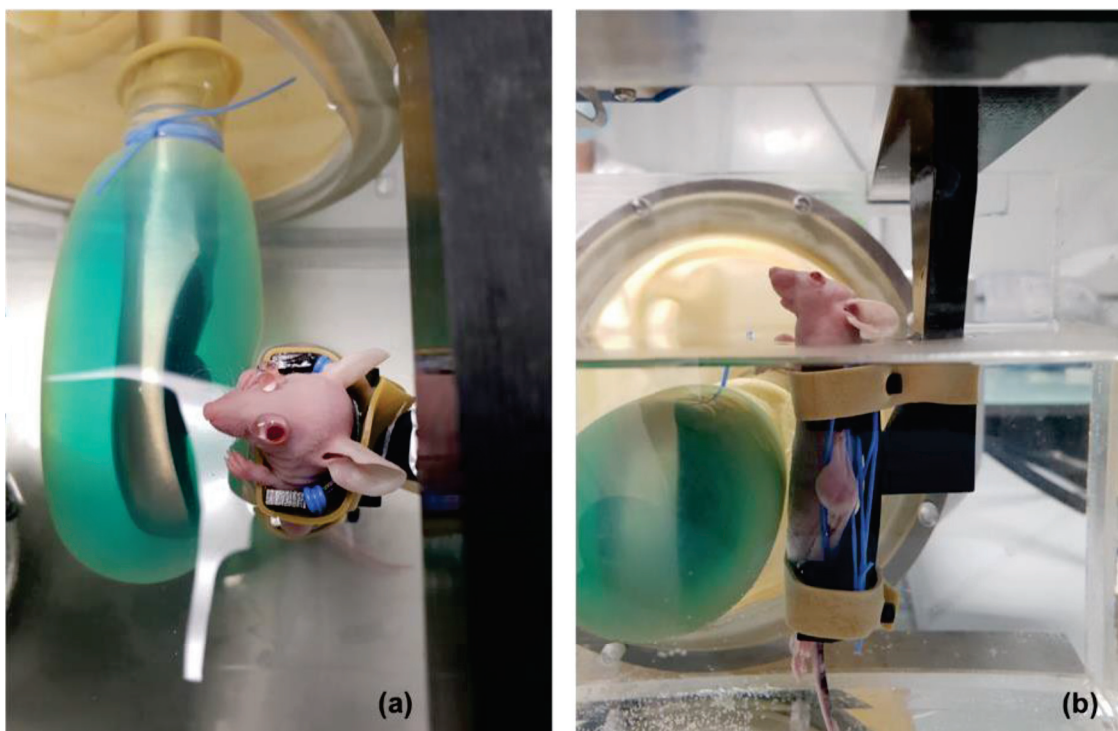
Un porte-souris, adapté sur une cuve remplie d'eau à 37°C où pouvait pénétrer la sonde de traitement de manière hermétique, a été spécialement conçu et imprimé en 3D (en ABS) pour la réalisation de ce protocole. Nous avons prêté attention au positionnement de la souris et de la tumeur par rapport à la sonde (Figure 62). En effet, pour limiter le risque de lésion des organes de voisinage (peau, paroi et organes intra-abdominaux), les ultrasons devaient arriver de manière tangentielle par rapport au corps de la souris. Le porte-souris a été modifié et amélioré entre les procédures 1 et 2, avec notamment la mise en place d'élastiques lors de la procédure 2 permettant l'isolement de la tumeur par rapport aux organes sous-jacents (Figure 63). Les souris vivantes étaient traitées sous anesthésie par injection intra-péritonéale de xylazine (10 mg/kg) et de kétamine (100 mg/kg), sur les 2 flancs. En l'absence de mise à mort immédiate, c'est-à-dire lorsqu'un réveil était prévu, un gel oculaire lubrifiant vétérinaire (Ocryl-gel®) était appliqué après anesthésie de l'animal.

Figure 62 : Positionnement de la souris par rapport à la sonde



Légende : (a) : souris mal positionnée ; (b) : souris bien positionnée).

Figure 63 : Amélioration du dispositif et maintien des tumeurs avec un élastique lors de la procédure 2.



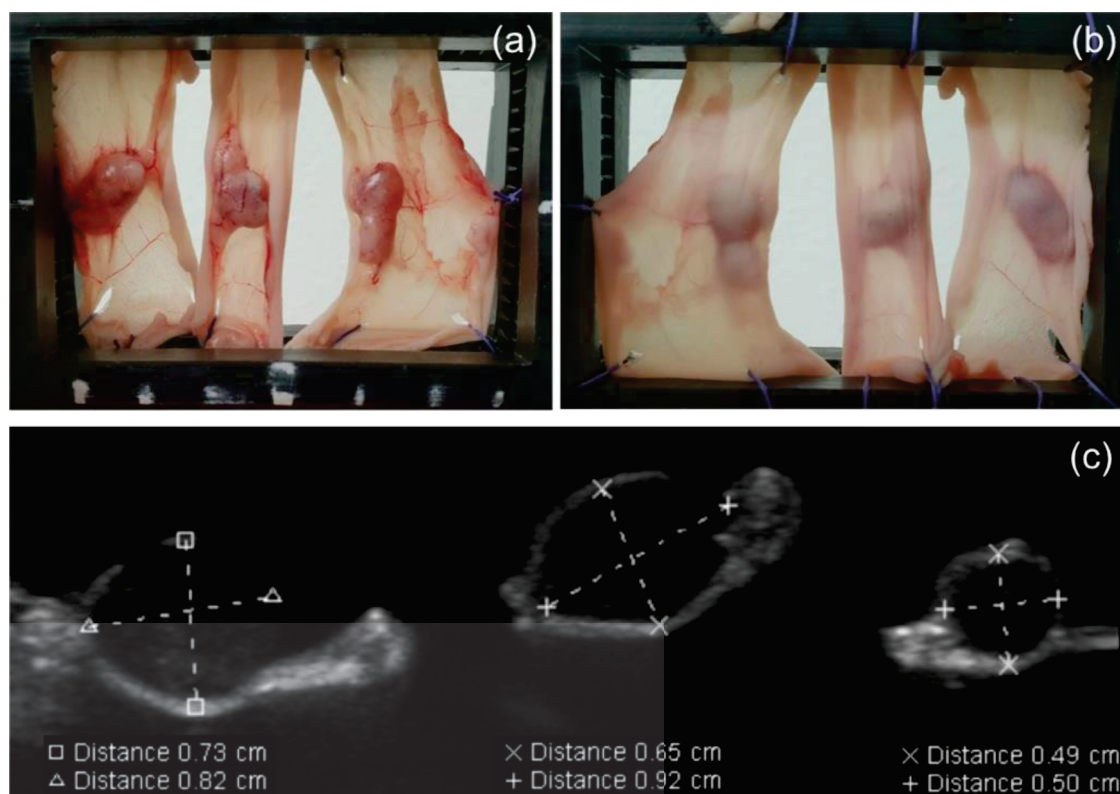
Légende : (a) : installation visualisée du dessus, avec protecteur oculaire Ocrygel® en vue du réveil ; (b) : installation visualisée de profil.

Pendant et après chaque traitement, des lésions cutanées étaient recherchées en regard de la zone de traitement. Après chaque mise à mort, l'animal était immédiatement autopsié, à la recherche de lésions sous-jacentes des organes de voisinage macroscopiquement visibles. Les animaux étaient mis à mort par dislocation cervicale sous anesthésie à l'isoflurane.

6.2.7. Mesures d'atténuation des tumeurs

Les mesures d'atténuation étaient réalisées, après mise à mort des souris, selon la même méthodologie que celle décrite dans l'étude de la caractérisation des propriétés acoustiques des lésions d'endométriuse profonde digestive chez l'humain (partie 5.2.2). La peau sur laquelle étaient fixées les tumeurs a été soigneusement isolée, et fixée sur un porte-échantillon (Figure 64 A et B), immédiatement après la mise à mort et la dissection. Une échographie était réalisée après immersion dans l'eau, pour préciser les dimensions des tumeurs (Figure 64 C).

Figure 64 : Tumeurs murines utilisées pour les mesures d'atténuation



Légende : (a) : peau murine avec tumeurs sous-cutanées disposée sur porte-échantillon, versant tumoral / (b) : peau murine avec tumeurs sous-cutanées disposée sur porte-échantillon, versant cutané / (c) : échographie après immersion dans l'eau des tumeurs, permettant de préciser leurs dimensions exactes.

6.2.8. Analyse anatomopathologique

Chaque tumeur a été isolée et fixée dans du formol, avant d'être incluse en paraffine. Pour la réalisation des lames, les tumeurs ont été sectionnées dans leur plus grand diamètre, le plus souvent parallèlement à la peau.

Lors de la procédure 1, une seule lame par tumeur a été réalisée et analysée. La mise en paraffine et la réalisation des lames a été confiée au laboratoire Anipath (Université Lyon 1, site de Rockefeller, Lyon, France). Lors de la procédure 2 la fixation a été réalisée au laboratoire d'anatomie pathologique de l'hôpital Lyon Sud (Hospices Civils de Lyon, Pierre-Bénite, France). Pour les 2 procédures l'analyse des lames a été réalisée en collaboration avec le Professeur Mojgan DEVOUASSOUX (anatomopathologiste, HCL, Lyon).

L'analyse des lames a été réalisée en aveugle, c'est-à-dire sans connaître le statut traité ou non traité de la tumeur, ni la puissance de traitement utilisée. Cette analyse était semi-quantitative, avec estimation visuelle du taux de nécrose en pourcentage et estimation de la nature de la nécrose lorsque cela était possible (tumorale et/ou ischémique).

6.2.9. Critères de jugement

Pour la procédure 1, le critère de jugement principal était la faisabilité du développement du modèle et du traitement. Il s'agissait d'un critère composite associant : le nombre de tumeurs obtenues après injection avec des dimensions satisfaisantes (>5mm), l'absence de mises à mort de la souris de manière anticipée en raison d'un point limite atteint et la visibilité de la tumeur en échographie. Ce critère était exprimé sous la forme d'un ratio correspondant au « nombre de tumeurs validant l'ensemble des critères ci-dessus » sur « le nombre de sites injectés ». Les critères de jugement secondaires étaient l'obtention d'une lésion HIFU après traitement et la toxicité sur les organes de voisinage.

Pour la procédure 2, le critère de jugement principal était l'observation des effets macroscopiques et microscopiques immédiats (J0) et à court terme (J1) des HIFU sur les tumeurs, notamment le pourcentage de nécrose et de coagulation obtenu, en fonction de la puissance du traitement HIFU délivré. Les critères de jugement secondaires étaient la toxicité sur les organes de voisinage en fonction de la puissance délivrée.

L'analyse des propriétés acoustiques des lésions de notre modèle murin était également un critère secondaire qui a été calculé sur les 2 phases de l'étude (atténuation, vitesse acoustique dans le tissu et coefficient de non-linéarité). Ces résultats ont ensuite été comparés à ceux de l'étude clinique décrite au chapitre précédent.

6.2.10. Analyse statistique

Les données étaient recueillies dans un tableau sur le logiciel Excel® (Microsoft, Redmond, USA). L'ensemble des analyses descriptives et statistiques, ainsi que les graphiques ont été réalisées au moyen du logiciel R Studio version 0.97.551 (R Core Team (2013). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

Pour la procédure 1, les paramètres acoustiques des tumeurs de souris ont été comparés avec ceux de l'endométriose digestive à l'aide d'un test de Wilcoxon-Mann-Whitney (pour échantillons indépendants).

Pour la procédure 2, les données continues (taux de nécrose) ont été comparées aux données quantitatives à l'aide du test de l'ANOVA. Les données quantitatives étaient comparées entre elle à l'aide d'un test exact de Fisher. Des analyses multivariées ont été réalisées par régression logarithmique. Une valeur de $p < 0.05$ était considérée comme significative.

6.2.11. Cadre éthique et réglementaire

Le protocole expérimental a été validé par le comité d'éthique en expérimentation animale de la région Rhône-Alpes (CECCAPP, Lyon), puis autorisé par le ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche (ANNEXE 8).

La culture cellulaire a été réalisée dans un laboratoire agréé L2, au sein de l'unité INSERM 1032. Les expérimentations animales ont été réalisées au sein de l'animalerie SCAR (Service Commun d'Animalerie Rockefeller, Université Lyon 1).

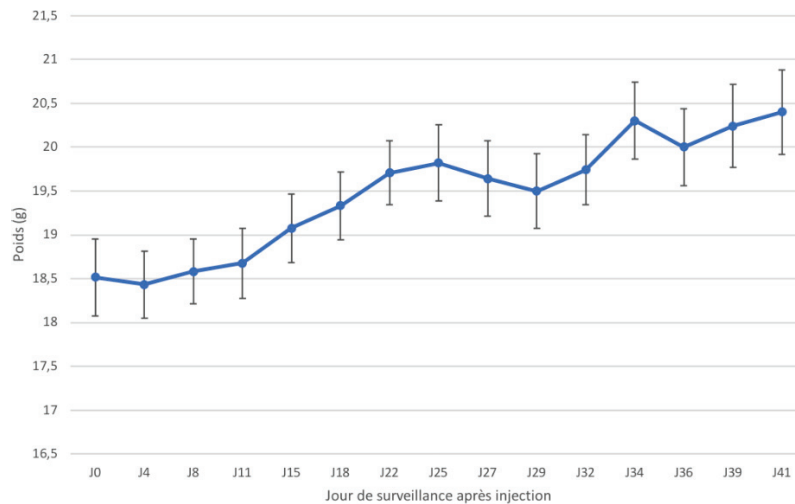
6.3. Résultats

6.3.1. Évaluation du modèle : faisabilité, croissance tumorale et tolérance

Après inoculation de la lignée Ishikawa, la tolérance des animaux à la croissance tumorale a été excellente et aucun point limite n'a été atteint. Aucune mise à mort anticipée n'a donc été

nécessaire. La prise de poids des souris a été satisfaisante et aucune souris n'a présenté de perte de poids supérieure à 6 % du poids maximal (Figure 65).

Figure 65 : Suivi du poids des animaux de l'injection à la mise à mort : moyenne du poids en fonction du temps (IC95) pour les procédures 1 et 2.



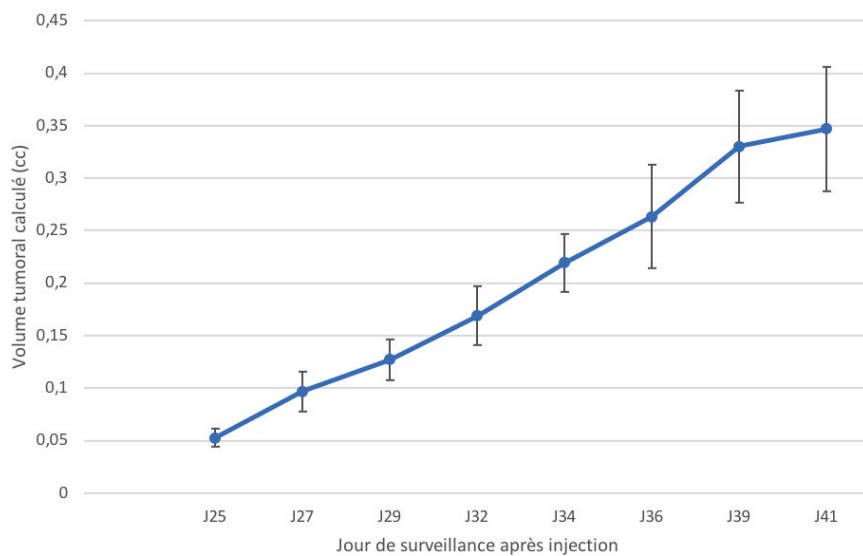
Lors de la procédure 1, sur 20 flancs injectés (2 flancs par souris), 15 tumeurs ont été obtenues (75 % de croissance tumorale). Lors de la procédure 2, sur 36 flancs injectés, 35 tumeurs ont été obtenues (97,2 % de croissance tumorale). Aucune tumeur n'a atteint la taille limite que nous avons fixée, ni n'a montré de signes de nécrose importante, de saignement, ou de mutilation, qui auraient nécessité une mise à mort anticipée (Figure 66).

Figure 66 : Croissance tumorale après injection de 6×10^6 cellules Ishikawa à J13, J24, J31 et J39 (Souris BALB/c-nude).



Lorsqu'une tumeur était obtenue, le volume tumoral moyen après 41 jours était de 0,35 cc (+/- 0,2, IC 95 % = 0,06), toutes les tumeurs avaient un plus grand axe supérieur à 5 mm et étaient donc visualisables en échographie (Figure 67). La faisabilité de notre modèle selon notre critère composite était donc de 75% pour la première phase et de 97,2% pour la 2^e phase, soit un total de 89,3% pour l'ensemble de l'étude.

Figure 67 : Évolution du volume tumoral en fonction du temps après injection (moyenne des volumes et IC 95 %). (Procédure 1 et 2 confondues)



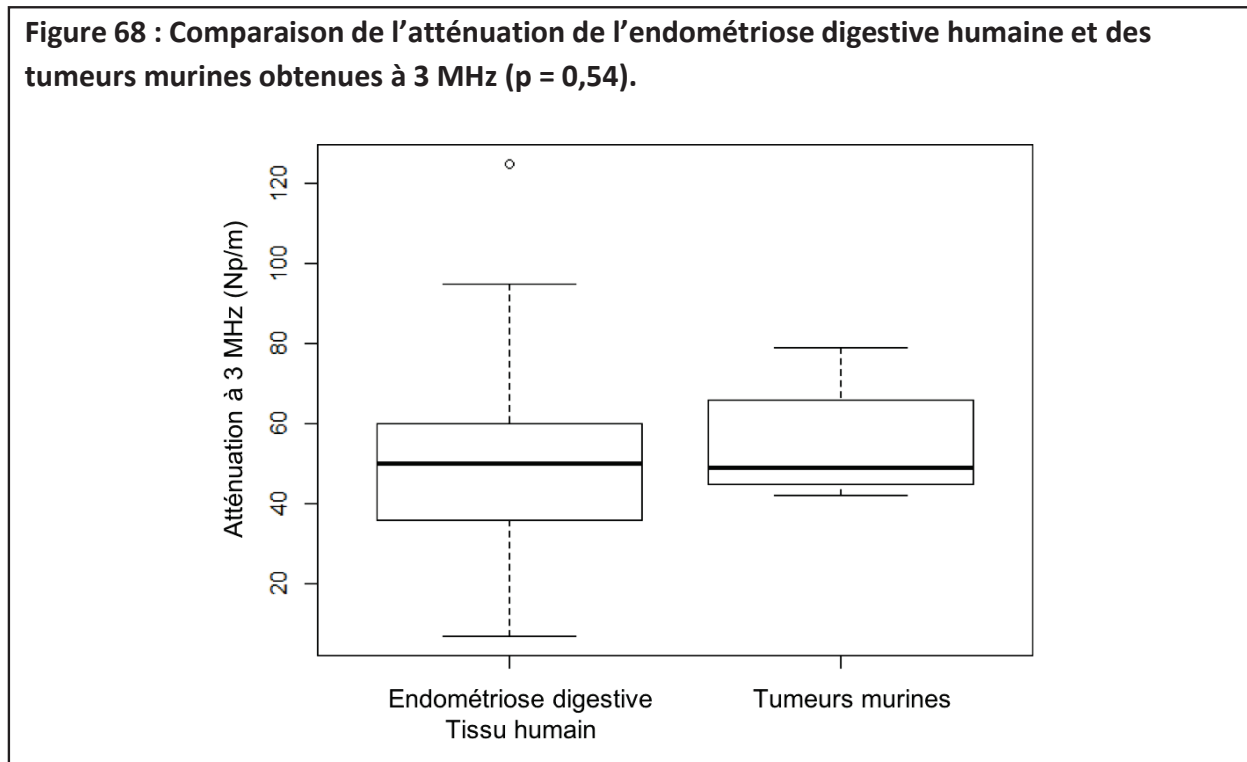
6.3.2. Propriétés acoustiques des tumeurs du modèle murin

Treize mesures des propriétés acoustiques ont été réalisées sur 6 tumeurs (3 tumeurs issue de la procédure 1 et 3 tumeurs issues de la procédure 2). L'atténuation acoustique moyenne était de 54,6 Np/m (+/- 13,4 Np/m) pour les tumeurs de notre modèle murin (Tableau 33). L'atténuation de l'endométriase profonde digestive chez les patientes, telle qu'elle est rapportée dans le chapitre précédent était de 50,2 Np/m (58 mesures sur 13 tumeurs). La différence d'atténuation entre les lésions d'endométriase et celle des tumeurs murines n'était pas significative (-4,4Np/m ; p = 0,54) (Figure 68).

Tableau 33 : Résultat des propriétés acoustiques des tumeurs du modèle murin.

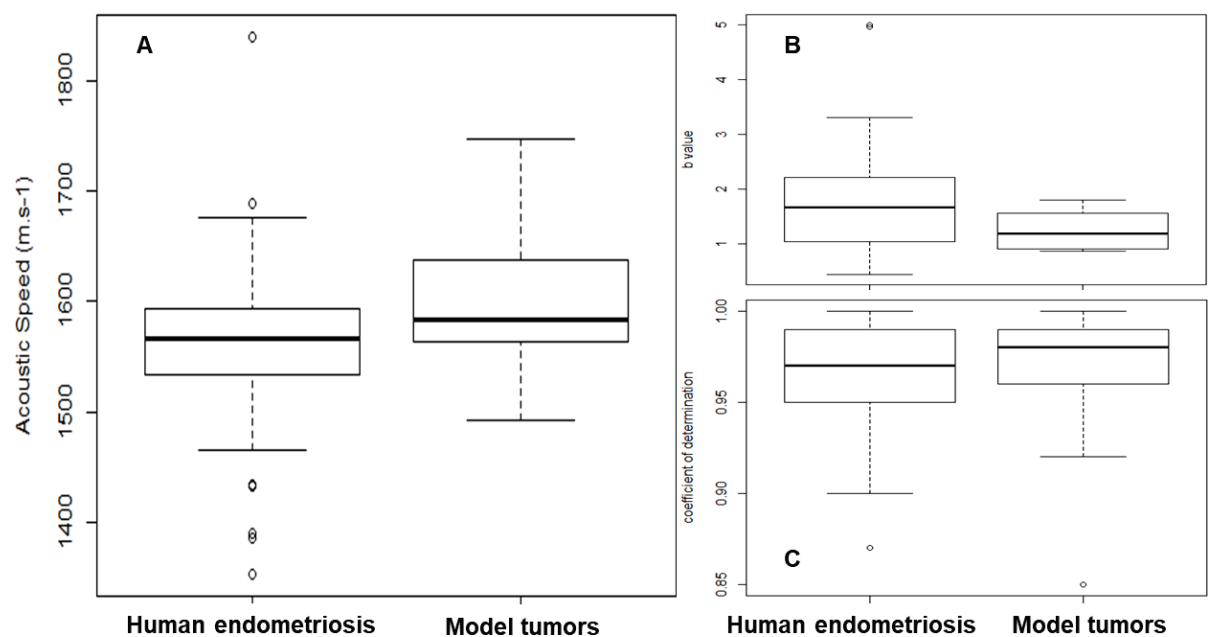
	Moyenne	Médiane	Écart-type
Atténuation à 3 MHz (Np/m)	54,6	49	+/- 13,4
Coefficient de non linéarité (b)	1,24	1,19	+/- 0,34
Vitesse des ultrasons dans le tissu (m/s)	1606	1584	+/- 75,3
Coefficient de détermination	0,96	0,96	+/- 0,1

Figure 68 : Comparaison de l'atténuation de l'endométriiose digestive humaine et des tumeurs murines obtenues à 3 MHz (p = 0,54).



Concernant les autres paramètres acoustiques des nodules du modèle, la vitesse moyenne des ultrasons, le coefficient de non linéarité « b » moyen et le coefficient de détermination moyen étaient de 1606m/s ; 1,24 et 0,9 respectivement. Là encore, il n'existait aucune différence significative entre ces valeurs et celles retrouvées chez les nodules d'endométriiose de l'intestin humain.

Figure 69 : Comparaison des valeurs de la vitesse acoustique (A), du coefficient de non linéarité b (B) et du coefficient de détermination (C) entre les nodules d'endométriose humain et les tumeurs du modèle BALB/c-nude#Ishikawa



Légende : A : p-value : 0.09 / B : p-value : 0.07 / C : p-value : 0.12

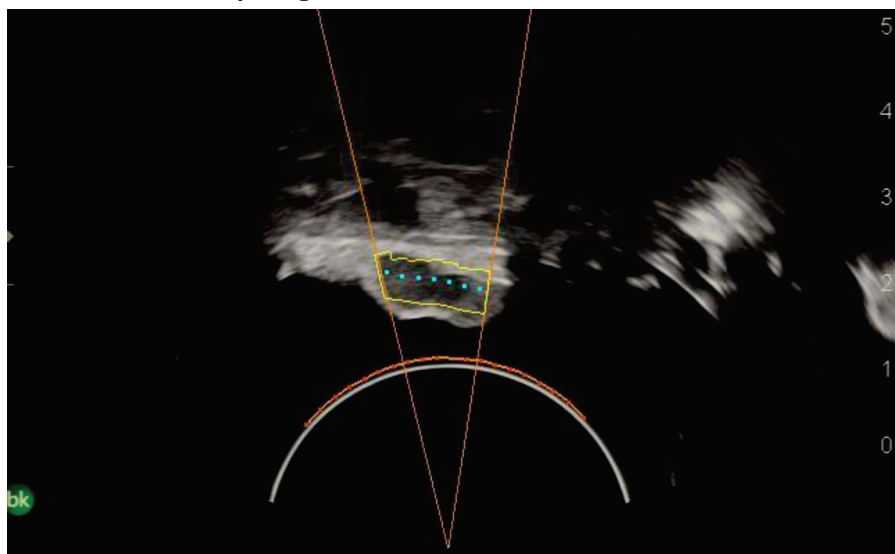
6.3.3. Résultats des traitements HIFU de la procédure 1

Mise en place du modèle et répartition des tumeurs

Pour cette procédure, nous avons utilisé le programme « endométriose » du FocalOne® élaboré par l'équipe d'EDAP-TMS en collaboration avec le LabTAU selon les conditions de simulation décrites plus avant dans cette thèse.

Quatre tumeurs développées sur 3 souris différentes et présentant des dimensions compatibles avec un traitement par HIFU ont été sélectionnées. Les souris ont été mise à mort préalablement au traitement en accord avec le protocole validé par le comité d'éthique en expérimentation animale. Une fois la souris positionnée et immergée dans l'eau à 37°C, les quatre tumeurs étaient facilement visualisées par la sonde diagnostic du FocalOne® permettant leur ciblage au moyen de l'interface informatique du dispositif (Figure 70).

Figure 70 : Visualisation et repérage avant traitement de la tumeur.



Légende : La tumeur est délimitée par la ligne jaune, la focale dynamique ciblée par les HIFU est délimitée par les points bleus, la marge de sécurité est délimitée par la ligne orange.

Le volume traité variait selon les tumeurs entre 83,3 % et 34,5 % du volume total mesuré cliniquement (Tableau 34).

Tableau 34 : Bilan du traitement HIFU des 4 premières tumeurs, sur souris préalablement mises à mort.

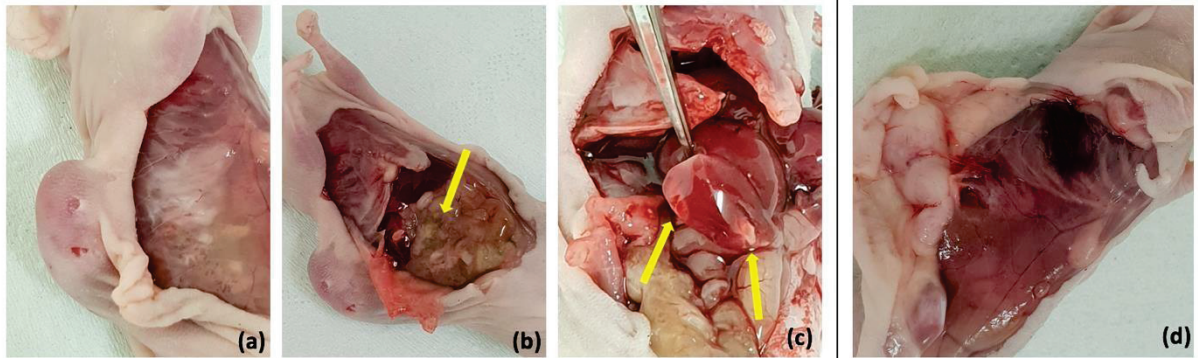
Tumeur	Volume traité (cc)	Pourcentage de volume traité (%)	Nombre de tranches traitées	Nombre de lésions	Focales dynamiques utilisées (mm)
1	0,8	83,3	6	58	32 à 42
2	0,3	63,8	4	22	32 uniquement
3	0,4	43,9	4	27	32 uniquement
4	0,2	34,5	3	16	32 uniquement

Tolérance du traitement et adaptation du protocole

La première souris était traitée par abord frontal. L'autopsie post-traitement montrait des lésions sous-jacentes sévères, associant une brûlure de la paroi, une perforation colique droite et 2 lésions hépatiques. Les images de ces lésions sont représentées sur la Figure 71. Pour cette première tentative de traitement, l'abdomen était situé juste en arrière de la focale et le maintien de l'animal n'était pas parfait. Le nombre de lésions était important et nous avons

utilisé plusieurs distances de focalisation dynamique. Pour les 3 traitements suivants, nous avons modifié l'installation de sorte que les ultrasons arrivent tangentiellement par rapport aux corps des souris. Sur les 3 traitements suivants, aucune lésion de la peau, de la paroi, ou des organes sous-jacents n'a été constatée.

Figure 71 : Toxicité des HIFU sur les organes de voisinage constaté après traitement de la première souris (a, b, c), et absence de lésion sous-jacente après traitement de la deuxième souris (d)



Légende : (a) : brûlure de la paroi et péritonéale ; (b) : perforation colique droite ; (c) : 2 lésions hépatiques ; (d) : paroi indemne après traitement.

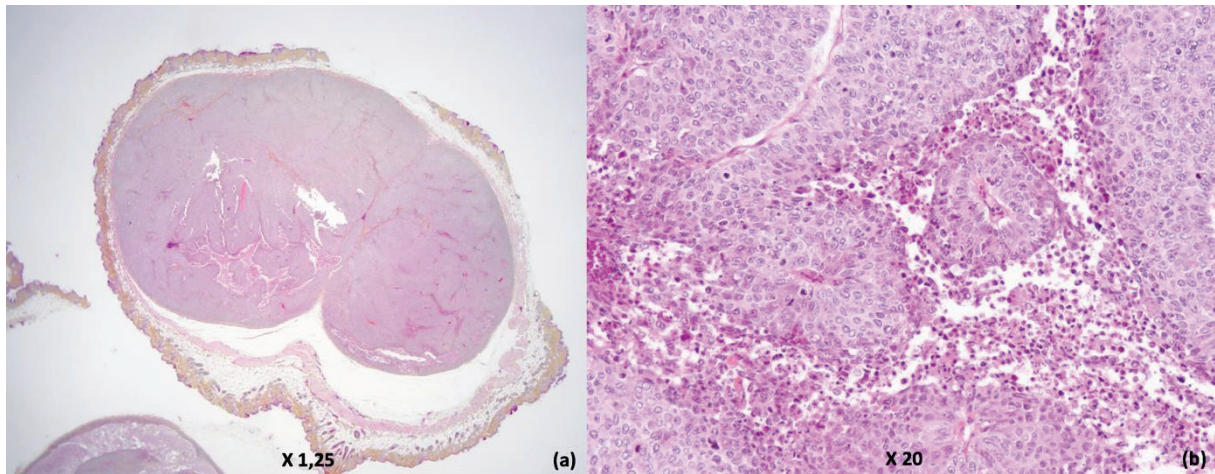
Analyse anatomo-pathologique

L'ensemble des nodules a pu être retiré en totalité sans effraction tumorale du fait d'une bonne mobilité par rapport aux plans cutané et pariétal.

En analyse anatomo-pathologique, la nécrose était caractérisée par une zone de désorganisation à faible grossissement, associant à fort grossissement une disjonction des cellules entre elles, un cytoplasme fantôme et une coloration intense des noyaux en apoptose (Figure 73).

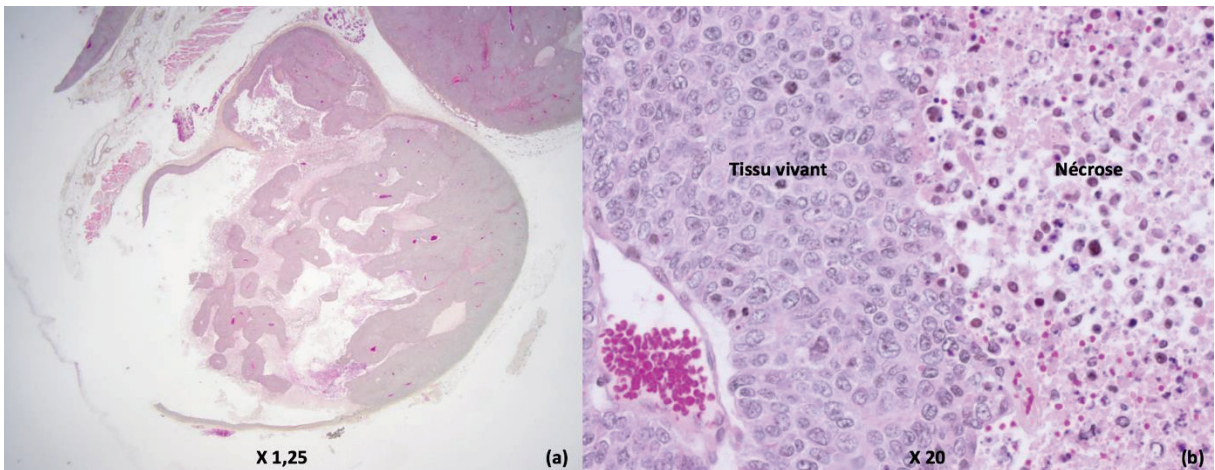
Le taux de nécrose moyen observé dans le groupe des tumeurs traitées et non traitées était de 16,6 % (+/- 12,5 %) et de 12,5% (+/- 8,6) respectivement (Figure 72 et Figure 73). La différence de taux de nécrose entre les tumeurs traitées par HIFU et non traitées n'était pas significative sur ces 4 premières tumeurs (+ 4,1 %, $p = 0,89$).

Figure 72 : Analyse anatomopathologique d'une tumeur non traitée, coloration standard HPS.



Légende : (a) : faible grossissement (x1,25); (b) : fort grossissement (x20).

Figure 73 : Analyse anatomopathologique d'une tumeur traitée, coloration standard HPS.



Légende : (a) : faible grossissement (x1,25); (b) : fort grossissement (x20).

6.3.4. Résultats des traitements HIFU de la Procédure 2

Répartition des tumeurs

La sélection des tumeurs pour chaque dose de traitement a été faite le jour du traitement de manière à répartir le plus uniformément possible les souris et les tailles de tumeurs. Une souris pouvait être traitée différemment sur un flan et sur l'autre en fonction du groupe auquel sa tumeur avait été affectée. Bien sûr, une attention particulière a été portée à répartir les tumeurs pour les analyses à J0 et à J1.

Les 36 sites d'injection des 18 souris ont été répartis comme suit :

- 8 tumeurs (22,2 %) ont servi de témoins.
- 7 tumeurs (19,4 %) ont été traitées à la puissance de référence utilisée lors de la procédure 1 et en clinique (« 100% »).
- 8 tumeurs (22,2 %) ont été traitées à cette puissance augmentée de 30 % (« 130% »).
- 7 tumeurs (19,4 %) ont été traitées à cette puissance augmentée de 50 % (« 150% »)
- 3 tumeurs (8,3 %) ont été utilisées pour réaliser des mesures d'atténuation.
- 3 tumeurs (8,3 %) n'ont pas été utilisées du fait d'un volume obtenu jugé trop faible (<5mm).

Onze souris ont été mises à mort à J0, et 7 ont été mises à mort à J1. Pour des raisons de répartition, certaines tumeurs non traitées ont été prélevées sur des souris traitées la veille sur la tumeur controlatérale. La répartition des tumeurs est visible sur le Tableau 35.

Tableau 35 : Résumé de la répartition des 36 tumeurs pour les doses d'HIFU testées (18 souris injectée aux 2 flans).

Souris (n=18) Tumeurs (n=36)	Non traitée	Mise à mort J0	Mise à mort J1	Total
Echec (tumeurs<5mm)	3	NA	NA	3
Témoin (0%) + Atténuation	8+3	NA	NA	11
Traitement HIFU 100%	NA	4	3	7
Traitement HIFU 130%	NA	4	4	8
Traitement HIFU 150%	NA	3	4	7
Total	14	11	11	36

Déroulé du traitement et données de tolérance

Toutes les tumeurs sélectionnées étaient correctement visualisées en échographie et étaient traitées par la sonde FocalOne® dans des conditions jugées satisfaisantes. Lorsque la tumeur était plurilobée, un traitement était réalisé uniquement sur le lobe le plus volumineux pour faciliter la comparaison histologique. Dans certains cas, les échographies per et post-traitement visualisaient la zone traitée (Figure 74). Le taux de traitement du volume tumoral calculé par le FocalOne® (Volume traité estimé/volume mesuré) était de 42% en moyenne et

variait entre un minimum de 20% et un maximum de 67 % (Tableau 36). Cette valeur était corrélée au volume de la tumeur.

Figure 74 : Visualisation échographique après calibrage pré-traitement et après traitement d'une tumeur bilobée, mettant en évidence l'apparition d'une zone hyperéchogène au niveau de la zone traitée.

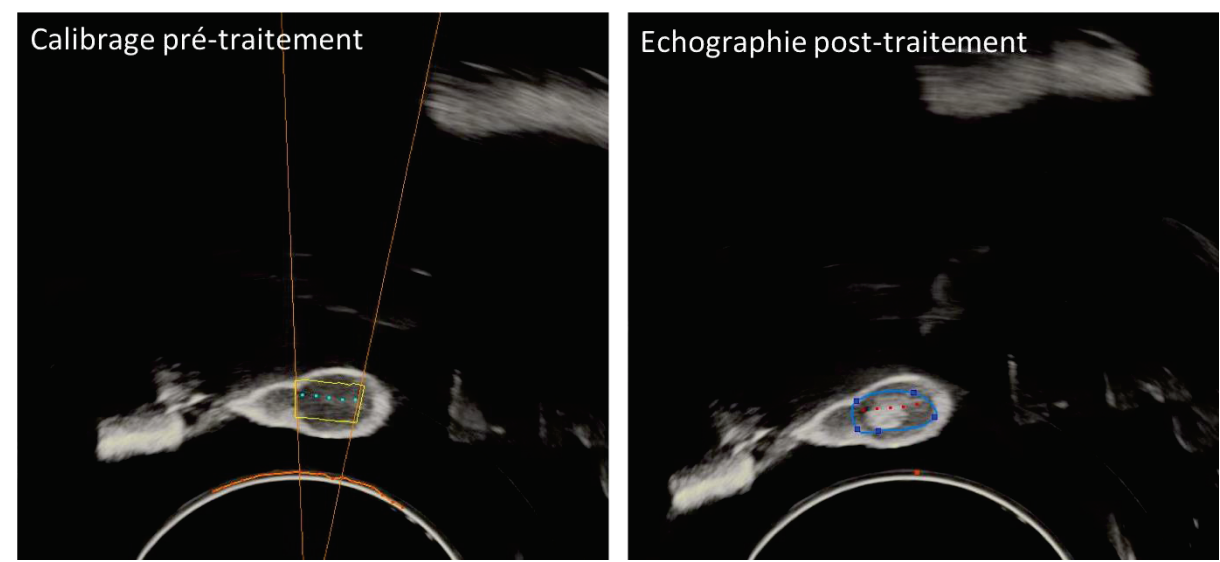


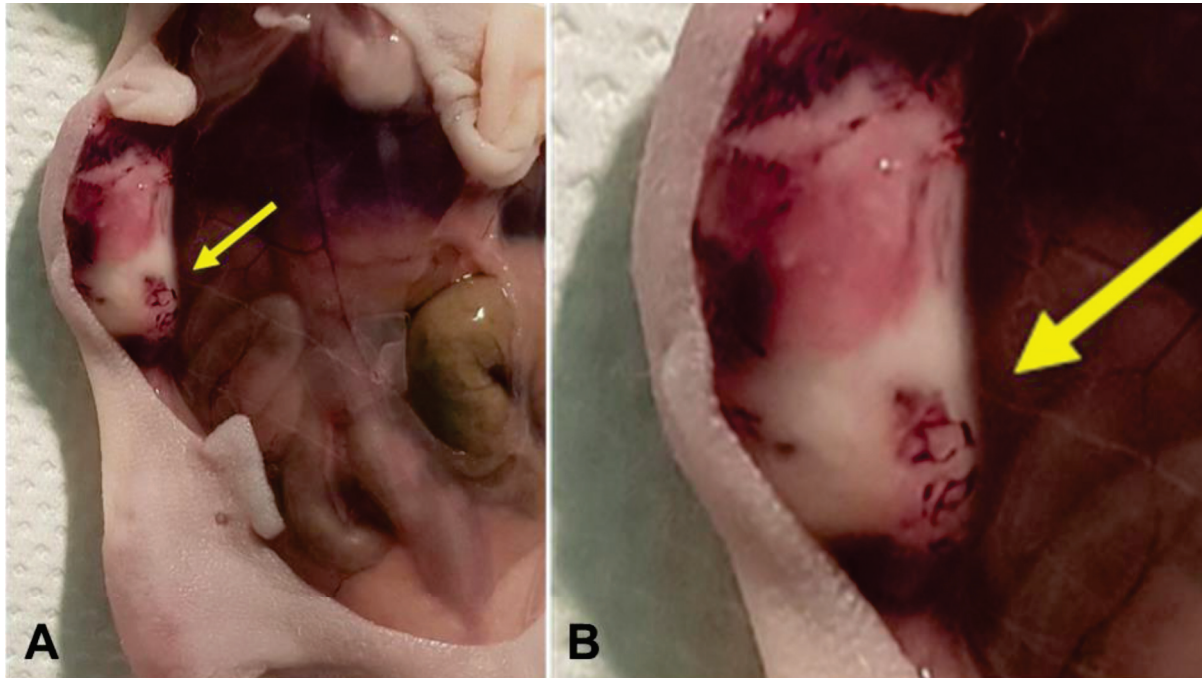
Tableau 36 : Bilan du traitement HIFU réalisé lors de la procédure 2 sur 18 souris.

Traitement HIFU réalisé	Moyenne	Intervalle
Volume mesuré échographiquement (cc)	0,46	0,20 – 0,80
Volume traité (cc)	0,19	0,10 – 0,30
Pourcentage de volume traité (%)	42	20 – 67
Nombre de tranches traitées	3,3	2 – 5
Nombre de lésions	12,4	6 – 19
Focales dynamiques utilisées	33,2	32 – 37

L'examen post-opératoire retrouvait un taux de brûlure cutanée de 52,4% (n=11), toutes jugées superficielles et situées au contact de l'élastique de maintien. Ces lésions apparaissaient le plus souvent en raison de la présence récurrente de bulles à ce niveau suite à l'immersion de la souris. Les souris réveillées après traitement étaient surveillées de manière rapprochée : aucune souris traitée n'a montré de signe de douleur ou de gêne dans les 24h suivant la procédure. Toutes les souris étaient disséquées immédiatement après mise à mort : aucune lésion de la paroi abdominale ou des organes sous-jacents n'a été constatée

macroscopiquement (Figure 75). Le volume tumoral mesuré cliniquement n'était pas modifié à J1 du traitement.

Figure 75 : Autopsie post-thérapeutique d'une souris traitée par HIFU au niveau d'un nodule sous cutané du flanc droit. (Mise à mort J1)



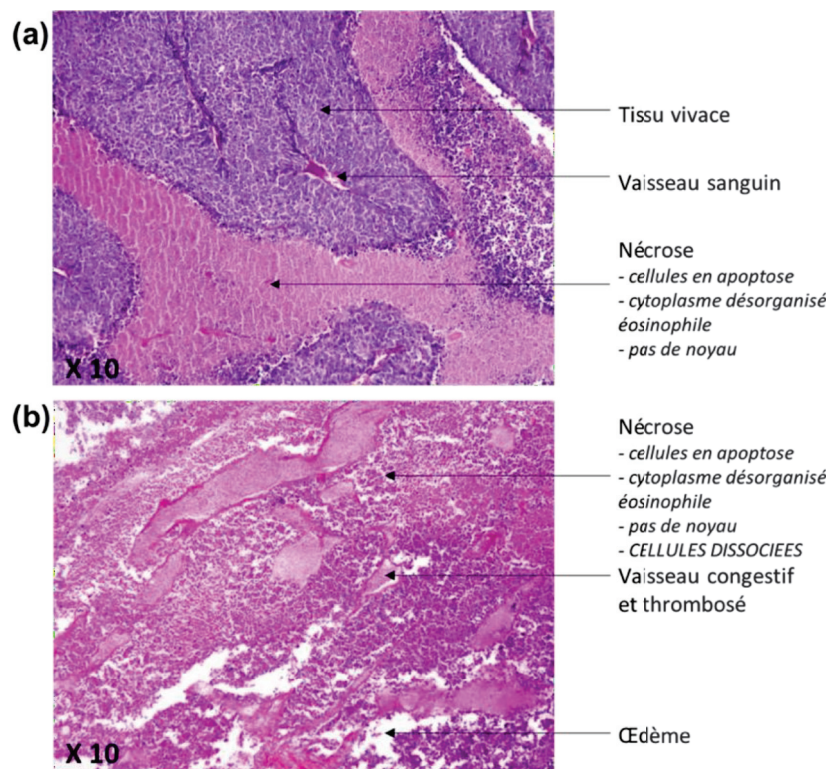
Légende : A : L'analyse ne retrouve pas de lésion cutanée, de la paroi ou des organes sous-jacents associés. / B : Une lésion blanchâtre secondaire au tir HIFU est repérée par une flèche jaune au niveau de la tumeur du flanc droit (face profonde)

Analyses histologiques globales et selon la puissance de traitement

Lors de l'analyse histologique réalisée au décours de cette 2^e procédure, nous avons pu distinguer nettement, dans le cas de certaines tumeurs, le caractère tumoral ou ischémique de la nécrose (Figure 76 et Figure 77) :

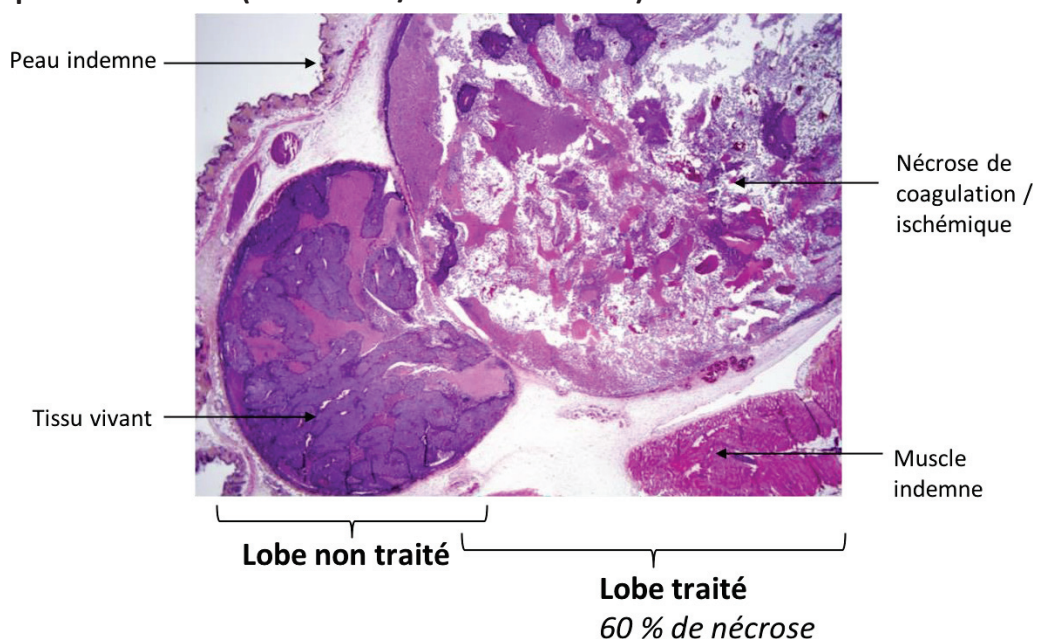
- La nécrose tumorale était évoquée devant la présence de cellules en apoptose, d'un cytoplasme désorganisé éosinophile et sans noyaux visibles. Les vaisseaux sanguins étaient bien visibles et du tissu vivace était systématiquement présent au sein de ses plages de nécrose.
- La nécrose de coagulation était évoquée devant la présence de cellules dissociées, en plus des critères de nécrose précédents (cellules en apoptose, cytoplasme désorganisé éosinophile et absence de noyaux visibles). Les vaisseaux étaient dans ce cas congestifs ou thrombosés et un œdème péri-cellulaire et parfois sous-cutané était constaté.

Figure 76 : Analyse histologique des nodules sous-cutanés (Balb/c-nude#Ishikawa) montrant la différence entre nécrose tumorale et nécrose ischémique (secondaire à une coagulation par HIFU).

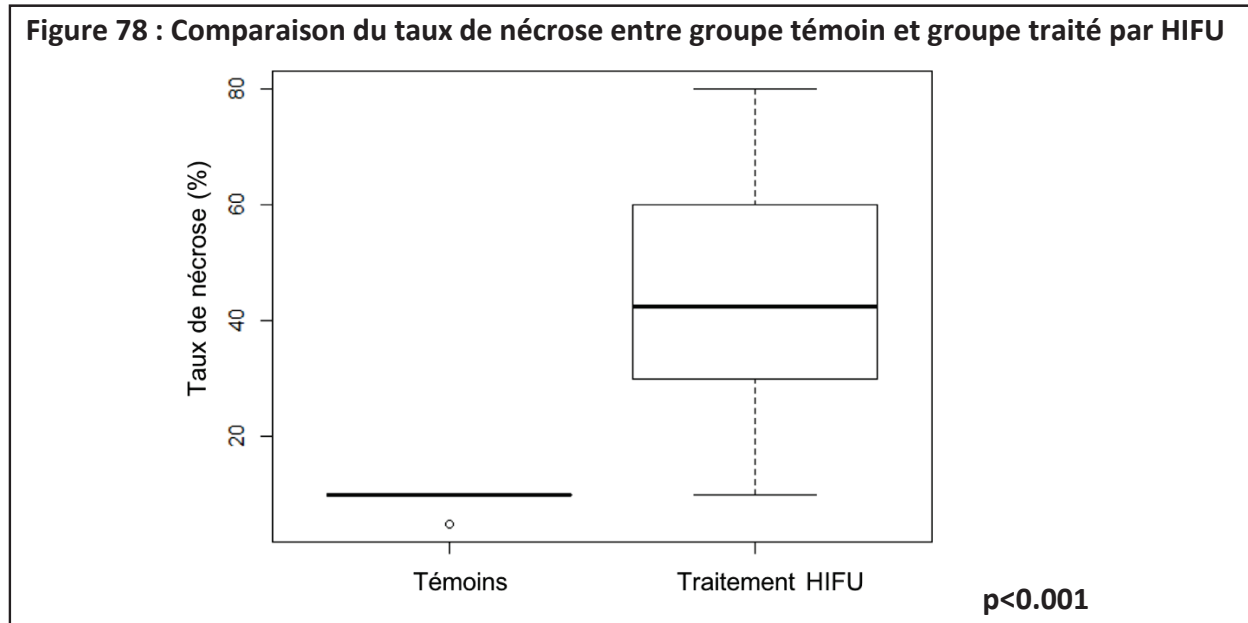


Légende : (a) : nécrose tumorale ; (b) : nécrose ischémique (coloration HPS, microscopie optique x 10).

Figure 77 : Analyse anatomopathologique d'une tumeur bilobé après traitement HIFU du lobe le plus volumineux (Souris Balb/c-nude#Ishikawa)

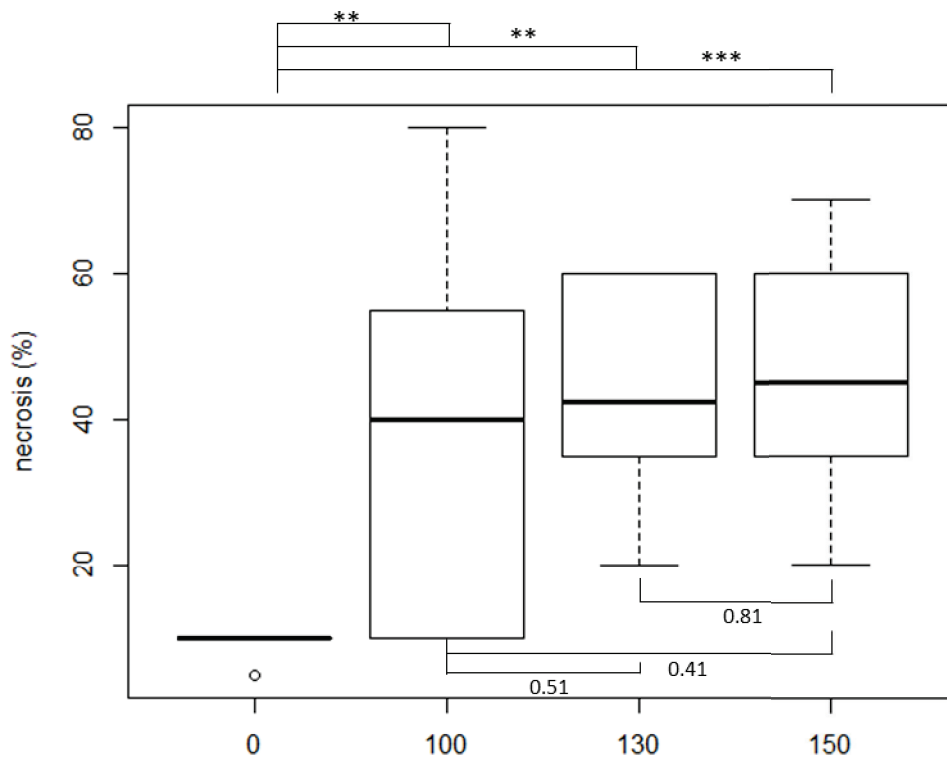


L'analyse globale du taux de nécrose des tumeurs en histologie montrait un taux de nécrose moyen de 42,7% (IC95= [33,8 ; 51,7]) pour les tumeurs traitées contre 9,4% (IC95= [7,9 ; 10,9]) pour les tumeurs non traitées (Figure 78). Cette différence était statistiquement significative (+27,7% ; $p < 0.001$). La présence de plages de nécrose de coagulation était significativement plus fréquente (+55%) dans les tumeurs traitées par HIFU (80% ; IC95= [57,2 ; 92,3]) en comparaison des tumeurs témoins non traitées (25% ; IC95= [6,3 ; 62,3] ; $p = 0,011$).



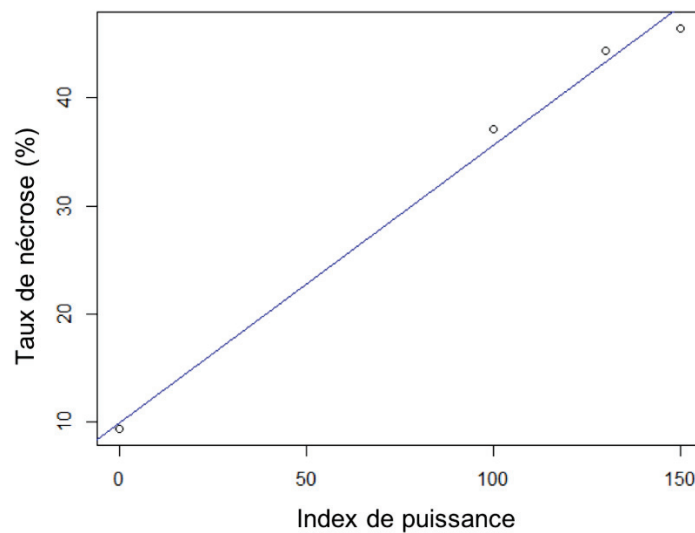
Le taux de nécrose moyen (J0 et J1 confondu), était de 37,1% (IC95 = [11,1 ; 63,1]) pour la dose de référence (100%), de 44,4% (IC95 = [31,8-56,9]) à la dose HIFU 130% et de 46,42% (IC95= [29,8-63,0]). Ces taux de nécroses étaient significativement supérieurs à ceux observés dans les tumeurs témoins ($p = 0,006$; $p = 0,001$ et $p < 0,001$ respectivement). Les analyses en sous-groupe ne retrouvaient qu'une tendance en faveur d'une augmentation du taux de nécrose entre les doses 100% et 130% (+7,3% ; $p = 0,51$) et entre les doses 100% et 150% (+9,3% ; $p = 0,41$). Ces résultats sont présentés sur la Figure 79. En revanche, on retrouvait une corrélation linéaire positive significative entre le taux de nécrose et la puissance de traitement utilisée ($y = 0.2568 * x + 9.9550$; $p < 0,001$) dont l'intensité restait modeste ($R^2 = 0.45$, donc $< 0,5$). La courbe de régression linéaire est présentée sur la Figure 80. L'ensemble des résultats histologiques concernant le taux de nécrose globale et la présence de nécrose de coagulation comparé à la valeur de référence et en fonction de la puissance de traitement HIFU est présenté dans le Tableau 37.

Figure 79 : Comparaison du taux de nécrose global en fonction de chaque puissance de traitement utilisée.



Légende : ** p-value <0.01 / * p-value <0.001**

Figure 80 : Courbe de régression linéaire exprimant le taux de nécrose global en fonction de la puissance d'HIFU délivrée par rapport à la dose standard (100%)



Courbe de régression : $y = 0.2568 * x + 9.9550$; $p < 0,001$ / $R^2 = 0.45$

Légende : 0 % = groupe témoin ; 100 % = puissance de référence.

Tableau 37 : Comparaison du taux de nécrose total et de la présence de nécrose de coagulation en fonction de la puissance HIFU utilisée par rapport aux tumeurs témoins (0%) et au traitement de référence (HIFU100%).

	Témoïn Delta Taux de nécrose	Témoïn Delta nécrose coagulation	HIFU100% Delta Taux de nécrose	HIFU100% Delta nécrose coagulation
Traitement HIFU 100%	37,1 vs 9,4 +27,7% ; p=0,006	71,4 vs 25 +46,4 ; p=0,05	NA	NA
Traitement HIFU 130%	44,4 vs 9,4 +35% ; p=0,001	85,7 vs 25 +60,7% ; p=0,013	44,4 vs 37,1 +7,3% ; p=0,51	85,7 vs 71,4 +14,3% ; p=0,62
Traitement HIFU 150%	46,4 vs 9,4 +37% ; p<0,001	83,3 vs 25 +58,3 ; p=0,021	46,4 vs 37,1 +9,3% ; p=0,41	83,3 vs 71,4 +11,9 ; p=0,5
Total HIFU	42,7 vs 9,4 +33,3% ; p<0,001	80 vs 25% +55% ; p=0,011	NA	NA

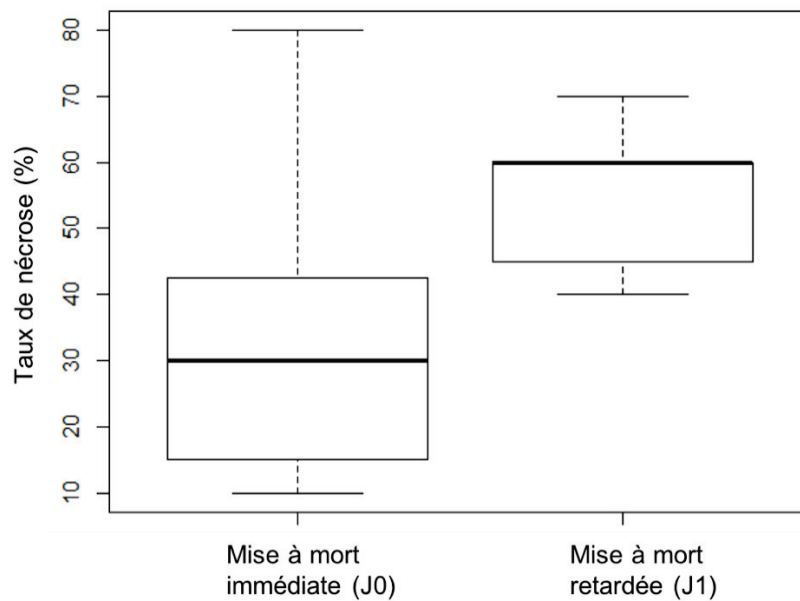
Influence du délai de mise à mort sur les résultats histologiques

Les taux de nécrose globale en fonction du délai de mise à mort après traitement sont rapportés dans le Tableau 38 et sont présentés sur la Figure 81. Indépendamment de la puissance de traitement utilisée pour le traitement, on retrouvait un taux de nécrose à J1 du traitement (54,5% ; IC95= [47,59 – 61,5]) significativement plus important qu'à J0 (30,9% ; IC95= [16,75 – 45,07] ; p=0,003).

Tableau 38 : Moyenne des taux de nécrose en fonction du jour de mise à mort.

	Moyenne des taux de nécrose (%)	IC95%	p-value
Mise à mort immédiate – J0	30,9	[16,75 – 45,07]	0,003
Mise à mort retardée – J1	54,54	[47,59 – 61,5]	

Figure 81 : Taux de nécrose en fonction du jour de mise à mort.



Indépendamment de la puissance utilisée, l'existence de plages de nécrose de coagulation était retrouvée dans l'ensemble des tumeurs des souris sacrifiées à J1 du traitement (100%) contre 55% (IC95 = [15 – 96]) des tumeurs des souris sacrifiées au décours immédiat du traitement. Cette association entre la mise à mort à J1 et présence de plage de nécrose de coagulation était statistiquement significative (RR=1,8 ; p = 0,026).

6.4. Discussion

6.4.1. Synthèse des principaux résultats du chapitre

Dans ce chapitre nous avons montré que le modèle murin BALB/c-nude#Ishikawa est un modèle intéressant de xélogreffe sous-cutanée pour l'étude des effets des HIFU sur l'endométriome profonde. Nous avons montré qu'il s'agissait d'un modèle fiable permettant la production de tumeurs sous-cutanées de plus de 5mm dans 89,3% des cas au niveau du site d'injection à 40 jours de celle-ci, avec une bonne tolérance clinique.

L'atténuation acoustique des tumeurs produites par ce modèle n'était pas significativement différente de celle des nodules d'endométriome recto-sigmoïdienne rapportée au chapitre 5 (54,6 Np/m contre 50,2 Np/m respectivement ; +4,4Np/m ; p = 0,54).

Nous avons démontré l'effet des HIFU sur les nodules de notre modèle, puisqu'indépendamment de la dose utilisée et du jour de mise à mort, le taux de nécrose et

la présence de nécrose d'ischémie/coagulation étaient significativement plus élevés dans les tumeurs traitées par HIFU que dans celles du groupe témoin.

Chaque dose d'HIFU testée (100%, 130% et 150% de la dose utilisée en clinique) était indépendamment associée à une efficacité histologique significative par rapport au groupe témoin. Il existait une association linéaire modérée mais significative entre la dose de traitement et le taux de nécrose globale observé ($p < 0,001$ / $R^2=0.45$). Le taux de nécrose globale et la présence de nécrose de coagulation était significativement plus important dans les tumeurs des sujets mis-à-mort 24h après le traitement HIFU par rapport au sujets sacrifiés au décours immédiat de la procédure.

6.4.2. Discussion sur le modèle utilisé dans cette étude

Plusieurs équipes se sont déjà intéressées à la recherche d'un modèle animal pour l'étude de l'endométriose et de nombreux modèles ont déjà été rapportés dans la littérature. Les primates non humains tels que les babouins ou le singe rhésus, sont les seuls animaux chez lesquels il ait été rapporté un développement spontané de lésions d'endométriose, qui sont d'ailleurs de même nature et ont une répartition similaire à celles des humains.^{26, 241, 248, 249}. La prévalence pourrait même atteindre 31,4% des individus dans certains groupes de primates.²⁵⁰ Des modèles d'induction expérimentale d'endométriose ont également été rapportés et utilisés dans des études sur les rôles de l'inflammation, de l'immunité et de la résistance à la progestérone dans le développement de la maladie.^{241, 251-253}

Comme nous l'avons dit en introduction de ce chapitre, nous nous sommes concentrés dans un 1^{er} temps sur la recherche d'un modèle murin pour des raisons éthiques et économiques. L'un des principaux facteurs limitants à l'étude de l'endométriose chez les rongeurs est l'absence de tout flux menstruel chez les femelles, expliquant probablement en partie l'absence de développement spontanée d'endométriose chez ces animaux. La création d'un modèle murin d'endométriose impliquait donc nécessairement d'utiliser un substitut aux cellules d'endométriose murine qui par définition n'existent pas. Comme pour tous les modèles animaux, deux stratégies ont été proposées dans la littérature pour mettre au point de tels modèles : l'utilisation de greffes hétérologues et l'utilisation de greffes allogéniques.^{254,}

Les modèles allogéniques d'endométriose sont caractérisés par la transplantation chez un rongeur immunocompétent d'un tissu endométrial issu d'un individu de la même espèce (allogreffe). Ils ont l'avantage de permettre de mener des études sur animaux immunocompétents, mais le désavantage d'utiliser du tissu endométrial de rongeur, qui est par définition ni endométriosique, ni spontanément prolifératif. Ils sont habituellement générés par l'injection intra-abdominale (eutopique) ou sous-cutanée (ectopique) d'un lysat d'endomètre prélevé chirurgicalement sur un sujet de la même fratrie. Ces modèles produisent généralement des lésions de très petites tailles (entre 2 et 4 mm³) et ont principalement été rapportés dans des études sur le rôle de l'inflammation et de l'immunité dans l'endométriose.^{243, 248, 256} Du fait de la taille des lésions obtenues, ces modèles n'étaient pas adaptés à notre projet.

Dans les modèles de greffes hétérologues (ou xénogreffes), c'est-à-dire utilisant du tissu d'une autre espèce que celle de la souris, il est possible d'utiliser de vraies cellules d'endométriose humaine. Toutefois, pour permettre le développement de tels modèles il est nécessaire d'utiliser des souris dont le système immunitaire est partiellement (souris nude) ou totalement (souris SCID) incompetent, rendant ainsi impossible l'étude des phénomènes immunologiques en lien avec le développement de l'endométriose ou sa réponse au traitement. De tels modèles ont en revanche été rapportés dans des études sur la néo-angiogenèse ou le rôle des stéroïdes dans les lésions d'endométriose.^{257, 258} L'utilisation d'un modèle sous cutané utilisant une lignée immortalisée issue d'un cancer de l'endomètre est intéressante puisqu'elle permet généralement l'obtention d'une tumeur de bon volume dont les propriétés ne sont pas très éloignées du tissu endométrial normal. La lignée Ishikawa provient effectivement d'une vieille lignée de cancer de l'endomètre, mais il s'agit d'une tumeur de bas grade, c'est-à-dire dont les aspects cytologiques et morphologiques restent assez proches de ceux des cellules endométriales habituelles et donc par extrapolation de l'endométriose. Ceci est par exemple démontré par l'expression persistante de récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone à leur surface.²⁵⁹ L'utilisation d'une lignée issue d'un léiomyosarcome utérin a par exemple déjà été publiée dans la littérature par l'équipe de Shahram *et al* qui travaillait sur le développement du traitement par HIFU pour les fibromes utérins.²⁶⁰

Pour les raisons ci-dessus, nous avons décidé d'évaluer la faisabilité, pour l'étude des traitements HIFU dans l'endométriose, d'un modèle murin hétérologue avec greffe sous cutanée de cellule Ishikawa comme il a déjà été décrit par Zhang *et al*, dans une étude traitant des thérapeutiques médicamenteuses du cancer de l'endomètre.²⁴⁵ Nous avons montré sur 31 sujets que notre modèle BALB/c-nude#Ishikawa était un modèle fiable permettant la production de tumeurs sous-cutanées de plus de 5mm dans 89,3% des cas au niveau du site d'injection 40 jours après celle-ci. La croissance tumorale était bien tolérée par les individus dans 100% des cas et les lésions étaient facilement repérables en échographie. Les tumeurs présentaient spontanément un taux de nécrose globale compris entre 9,4 et 12,5% ; tandis que des plages de nécrose de coagulation étaient observables spontanément dans 25% des tumeurs.

En plus d'un modèle fiable, il s'agit d'un modèle extrêmement représentatif des lésions d'endométriose recto-sigmoïdienne sur le plan de ses propriétés acoustiques. En effet, nous avons montré que l'atténuation acoustique des tumeurs produites par ce modèle n'était pas significativement différente de celle des nodules d'endométriose recto-sigmoïdienne rapportée au chapitre 5 (54,6 Np/m contre 50,2 Np/m respectivement ; +4,4Np/m ; $p = 0,54$). Bien qu'il s'agisse évidemment de faibles effectifs, cette mesure semble fiable car elle est le reflet de 13 mesures effectuées sur 6 tumeurs différentes, elles-mêmes issues des 2 procédures. Il est ainsi intéressant de constater que les valeurs d'atténuation sur les mesures de la procédure 1 et sur celles de la procédure 2 étaient également similaires (respectivement 53 et 56 Np/m). La valeur de l'atténuation est la caractéristique la plus importante lorsqu'on s'intéresse aux HIFU, puisqu'elle détermine l'énergie qui sera effectivement déposée dans le tissu cible lors du traitement. Ainsi, ce modèle semble être un moyen utile de valider expérimentalement les données des simulations qui seront réalisées en vue d'une adaptation de la puissance utilisée en clinique.

Concernant les autres paramètres acoustiques de notre modèle, nous ne retrouvons également pas de différence significative en comparaison de ceux de l'endométriose digestive que ce soit en termes de vitesse acoustique dans le tissu (1606m/s contre 1577m/s ; $p=0.09$), de coefficient de non linéarité « b » (1,24 contre 1,7 ; $p=0.07$). On peut reconnaître cependant une tendance en faveur d'une différence qui pourrait devenir significative avec une puissance

plus importante, tout en suggérant que cette tendance très limitée, si elle était avérée, aurait probablement un impact modéré sur les effets thérapeutiques prévisibles.

Notre modèle murin remplit donc tous les objectifs que nous nous étions fixés au début de ce chapitre. Il semble en effet s'agir d'un modèle cohérent d'endométriuse profonde digestive, pour l'évaluation des effets du traitement par HIFU dans cette indication. Nous avons vu que ce modèle provoque des tumeurs de tailles suffisantes pour permettre un traitement HIFU dans une grande majorité des sites injectés (90%). En revanche, la bonne croissance de ces tumeurs pourrait devenir une des limites du modèle si l'on voulait étudier les effets des HIFU à moyen et à long terme sur les tumeurs. En effet, il est à craindre que le volume tumoral total puisse atteindre le seuil critique entraînant une mauvaise tolérance chez l'animal et justifiant alors son euthanasie. L'utilisation d'une injection unilatérale unique sur chaque souris pourrait améliorer la tolérance à long terme, mais cela reste à être démontré. De même, le caractère « spontanément nécrotique » de ces tumeurs avec des taux de nécrose de base autour de 10% à J40, laisse également craindre une confusion entre la nécrose spontanée et la nécrose thérapeutique à plus long terme. Ainsi des essais de tolérance plus prolongés devraient être mis en place avant d'envisager une étude sur les effets des HIFU au-delà de J1 post-traitement.

6.4.3. Implication des résultats histologiques et perspectives

Grâce à notre modèle qui s'est avéré fiable et performant, nous avons pu démontrer les effets des HIFU sur les nodules sous cutanés. Nous avons en effet montré que le taux de nécrose global ainsi que la présence de nécrose de coagulation étaient significativement plus importants dans le groupe des tumeurs traitées par HIFU par rapport au groupe témoin non traité.

Nous avons aussi montré dans les études de sous-groupes, que cette efficacité des HIFU était significative pour chaque dose d'HIFU testée que ce soit pour la dose de référence utilisée en clinique (100%) ou pour les doses plus importantes de 130% ou de 150%. Il existait ainsi une association linéaire modérée mais significative entre la dose de traitement et le taux de nécrose global observé ($p < 0,001$ / $R^2 = 0.45$).

Puisque nous avons montré plus haut que notre modèle était très similaire sur le plan acoustique aux nodules d'endométriuse profonde digestive, il est probablement légitime de penser que nous rapportons dans ce chapitre la première démonstration histologique de

l'efficacité des HIFU sur l'endométriose profonde. En effet, jusqu'alors aucune des patientes traitées n'a subi de résection digestive au décours du traitement dans le cadre de notre étude. L'une des patientes de la première phase de l'étude clinique a en réalité subi depuis le traitement une résection chirurgicale de son nodule dans un autre hôpital, mais le délai de plus d'un an entre le traitement et la chirurgie rendent les résultats difficilement interprétables. Toutefois, notre collègue nous a rapporté que le nodule aurait été qualifié de « particulièrement fibreux » en anatomo-pathologie (données non publiées). De même, à notre connaissance, aucune des équipes ayant travaillé sur le traitement des nodules d'endométriose pariétale et que nous avons évoquées dans l'introduction de cette thèse, n'a publié de résultats histologiques concernant une ou plusieurs de leurs patientes. Ainsi, jusqu'alors l'efficacité clinique et radiologique avait été constatée sans que les effets histologiques ne soient réellement connus. Cette nécrose tissulaire observée correspond à l'effet attendu de destruction du tissu cible, et le caractère « ischémique » et « de coagulation » de cette nécrose apparaît cohérente avec les données rapportées dans les autres publications sur l'utilisation des HIFU dans d'autres pathologies et sur d'autres modèles.^{209, 261, 262}

De façon intéressante, nous avons constaté que le taux de nécrose globale et la présence de nécrose de coagulation était significativement plus importants dans les tumeurs des sujets mis à mort 24h après le traitement HIFU par rapport aux sujets sacrifiés au décours immédiat de la procédure. Ce constat met en lumière l'efficacité « retardée » des HIFU, qui a déjà été décrite notamment dans les publications sur le traitement des fibromes utérins¹⁶¹. Si l'activation du système immunitaire sous l'effet de l'inflammation locale n'est pas une hypothèse plausible chez ces souris « nude » peu immunocompétentes, l'implication de phénomènes de thromboses vasculaires déclenchés par les HIFU et qui viendraient secondairement amplifier la nécrose de coagulation par une nécrose ischémique est fortement probable.^{167, 168, 170}

Bien sûr, malgré les performances acoustiques intéressantes et la relative fiabilité de notre modèle « BALB/c-nude#Ishikawa », l'interprétation de nos résultats doit être réalisée avec une grande prudence étant donné les limites que peut présenter tout modèle animal, qui plus est si éloigné de notre espèce et non immunocompétent. Il serait en effet intéressant d'avoir accès à certains éléments de la réponse immunitaire induite par les HIFU pour mieux

comprendre leurs effets. La réponse immunitaire est en effet probablement très impliquée dans l'hyper-innervation des lésions et donc à la source de la douleur : symptôme cardinal de l'endométriose.²³⁶ Nous n'avons pas réalisé de marquage immunohistochimique à la recherche de cellules nerveuse au sein de nos lésions ; malgré la portée probablement limitée de notre modèle dans ce domaine, cela pourrait être l'un des objectifs secondaires d'une prochaine étude pour tenter d'élargir les champs d'application possible de ce modèle animal.

De même, si nous avons démontré l'effet histologique des HIFU sur cette petite série et fortement suggéré qu'une partie importante de ces effets est retardée dans le temps, nous n'avons fait que suggérer la relation entre la dose d'HIFU utilisée et l'efficacité thérapeutique. En effet, si notre étude tend à montrer la relative sécurité des doses de 130 et 150% avec aucun effet secondaire majeur rapporté chez ces souris, nous n'avons pas été capables de montrer une différence significative entre les doses de 130 et/ou de 150% et la dose de référence de 100%. Nos résultats montrent une tendance non significative qui est soutenue par une corrélation linéaire modérée, mais la faible puissance de notre série de 36 tumeurs dont seulement 22 ont été traitée ne permet pas de le démontrer.

Ainsi, il semble raisonnable de proposer d'augmenter la dose thérapeutique de 30% sur une prochaine étude clinique, sous réserve d'une nouvelle modélisation informatique préalable tenant compte des données de cette thèse, mais il apparaît nécessaire de poursuivre des essais de plus grand effectif sur notre modèle avant d'augmenter la puissance des HIFU de façon trop importante. Ces futures études devront être basées sur une escalade de dose in-vivo pour démontrer d'une part la relation entre la dose utilisée et l'effet observé et d'autre part pour rechercher la dose toxique. Compte tenu des données de ce chapitre, il semble logique d'adapter notre protocole en proposant une mise à mort systématique à J1, délai qui semble le plus adapté à l'évaluation de l'efficacité du traitement. L'extrapolation des données issues de ce modèle murin à la clinique devra tout de même être faite avec prudence étant donné les différences inévitable d'environnement entre une lésion sous-cutanée et une lésion profonde digestive.

Enfin, en parallèle il semble également utile de réaliser des tests pour évaluer la tolérance de notre modèle « BALB/c-nude#Ishikawa » au-delà de 40 jours de suivi, afin d'envisager éventuellement des études sur les effets des HIFU sur l'endométriose à moyen et à long terme.

6.5. Conclusion du chapitre

Dans ce chapitre, nous avons montré que le modèle murin hétérologue sous-cutané « BALB/c-nude#Ishikawa » était fiable et performant pour l'étude des effets des HIFU sur l'endométriose profonde digestive, en raison notamment d'une atténuation acoustique remarquablement proche de celle de l'endométriose digestive que nous avons rapporté chez l'humain au chapitre précédent.

Nous rapportons la première démonstration de l'effet des HIFU sur ce modèle d'endométriose. Les lésions HIFU sont associées à une augmentation du taux de nécrose globale et en particulier à la présence de nécrose ischémique et de coagulation. Cet effet semble être en partie retardé, puisque cette nécrose est plus importante et plus fréquente dans la tumeur lorsque les sujets sont mis à mort à J1 post-traitement en comparaison des sujets euthanasiés au décours immédiat de la procédure.

Si nous avons rapporté plusieurs éléments en faveur d'une relation dose-effet entre la puissance des HIFU utilisée et l'effet histologique, des études d'escalade de dose sur de plus grands effectifs restent nécessaires pour le démontrer et pour rechercher une éventuelle dose toxique qu'il est indispensable de connaître avant d'augmenter significativement les doses utilisées en clinique. Enfin, l'utilité de notre modèle pour des essais de plus longue durée, visant notamment à apprécier l'effet à moyen et à long terme des HIFU sur l'endométriose, reste à évaluer.

7. Conclusions et perspectives

Synthèse des principaux résultats de la thèse

Dans cette thèse nous rapportons tout d'abord la première étude clinique visant à évaluer la faisabilité du traitement transrectal de l'endométriose recto-sigmoïdienne par HIFU échoguidés. Cet essai clinique de phase I sur 20 patientes, qui s'est déroulé entre juin 2015 (date de l'inclusion de la 1^{ère} patiente) et Avril 2019 (date de fin de suivi de la dernière patiente) est rapporté au chapitre 2. Durant cette étude sont apparues plusieurs problématiques que nous avons tenté de résoudre au fil de temps et en parallèle de cette étude clinique, au moyen de travaux complémentaires qui sont rapportés au cours des chapitres suivants.

Les résultats de l'étude clinique montrent que le traitement transrectal par HIFU des lésions d'endométriose recto-sigmoïdienne est une technique faisable, dont la sécurité et l'efficacité restent à démontrer sur de plus grandes séries. Cependant, la faible morbidité observée et l'efficacité significative rapportées dans cette étude sur les symptômes intestinaux et gynécologiques ainsi que sur la qualité de vie sont très prometteuses et nous encourage à poursuivre les investigations sur cette nouvelle méthode de prise en charge de l'endométriose recto-sigmoïdienne.

Nous avons ensuite démontré sur pièce anatomique le rôle essentiel du sacrum dans la limitation mécanique de la sonde FocalOne® pour le ciblage des lésions d'endométriose digestive en particulier lorsqu'elles sont situées au-delà de 12 cm de la marge anale (milieu du Haut rectum). Nous avons également constaté que la charnière recto-sigmoïdienne est un obstacle difficile à franchir, sans avoir montré d'intérêt à l'utilisation d'un corps de sonde souple et mobile pour s'en affranchir. L'utilisation d'une sonde moins encombrante, avec en particulier une distance courte entre l'extrémité de la sonde et le centre du transducteur, procure un avantage certain pour atteindre les lésions situées plus en profondeur dans le rectum. De même, l'utilisation d'une sonde avec une focale naturelle plus courte et un fort potentiel de focalisation est vraiment intéressante car les lésions d'endométriose postérieure sont situées dans l'épaisseur de la paroi digestive et donc relativement proche de la sonde. Ainsi, nous proposons à moyen terme d'apporter des modifications structurelles sur la sonde FocaleOne® pour augmenter ses performances, en intégrant une tête de sonde moins longue

et une focale minimale plus courte, tout en conservant la haute qualité de son transducteur diagnostique.

Nous avons également montré sur une étude systématique de coupes sagittales d'IRM passant par le nodule, que les distances entre le nodule et l'anus ainsi qu'entre le nodule et le sacrum sont significativement corrélées à la faisabilité du traitement. Par extrapolation, il semble donc qu'il soit possible de prédire significativement la faisabilité du traitement en se basant simplement sur la distance entre le nodule et la marge anale. Nous avons aussi rapporté qu'un algorithme plus complexe pourrait également prédire plus efficacement et avec une significativité plus importante la faisabilité et le caractère complet du traitement. On pourrait imaginer développer un logiciel pour modéliser les différentes zones de faisabilité à partir de quelques points de repères sur l'image tels que la marge anale, la ligne sacrée antérieure et le grand axe du bas rectum. Toutefois, ce modèle reste à valider sur d'autres séries indépendantes et devra également être réévalué en cas de modification des caractéristiques morphologiques ou techniques de la sonde FocalOne®.

Lors d'une étude clinique observationnelle sur 13 patientes traitées chirurgicalement d'un nodule du rectum ou du sigmoïde, nous avons mesuré que l'atténuation à 3 MHz de l'endométriome est de 50,2 Np/m. Cette valeur était significativement plus élevée que celle de l'intestin sain. La connaissance de cette valeur nous semble fondamentale pour l'optimisation d'un traitement par HIFU de cette pathologie et avant d'envisager une éventuelle étude d'escalade de doses.

Nous avons enfin montré que le modèle murin hétérologue sous-cutané « BALB/c-nude#Ishikawa » était fiable et performant pour l'étude des effets des HIFU sur l'endométriome profonde digestive, en raison notamment d'une atténuation acoustique remarquablement proche de celle de l'endométriome digestive. Grâce à ce modèle nous avons démontré que les lésions HIFU sont associées à une augmentation du taux de nécrose globale et en particulier à la présence plus fréquente de nécrose ischémique et de coagulation. Cet effet semble s'amplifier dans les heures suivant le traitement puisque l'existence de nécrose ischémique, comme le taux de nécrose globale est plus important sur les analyses réalisées à J1 du traitement HIFU par rapport à celle réalisées au décours immédiat de celui-ci.

Perspective du projet de prise en charge de l'endométriose recto-sigmoïdienne par HIFU transrectal

Si l'ensemble de ces résultats sont très encourageants, un long chemin reste à parcourir avant de permettre l'implantation du traitement transrectal par HIFU de l'endométriose recto-sigmoïdienne.

Dans un premier temps nous envisageons de poursuivre les essais cliniques avec la sonde FocalOne® actuelle. Pour confirmer l'efficacité clinique du traitement et éliminer un éventuel effet placebo, il est d'ores et déjà prévu de mettre en place un essai clinique de phase II/III, multicentrique et randomisé contre « traitement placebo » sur 60 patientes. Le traitement placebo consisterait en une procédure de ciblage de la lésion qui ne serait suivi d'aucune insonification par le dispositif. Cette absence de traitement serait réalisée à l'insu de la patiente et du médecin (double aveugle). Cette étude est en cours de soumission auprès de l'ANSM et nous espérons la débiter avant la fin de l'année 2020.

Compte tenu de l'absence d'effets indésirables graves survenus lors de la première étude et du fait des données concordantes et rassurantes obtenues sur l'atténuation des nodules d'endométriose d'une part et sur les modèles murins d'autre part, nous avons demandé l'augmentation de la dose nominale utilisée pour la 2^e étude à 130% de la dose utilisée initialement.

Pour mieux connaître la relation entre la dose d'HIFU utilisée et l'efficacité, ainsi que pour estimer grossièrement le risque d'effet secondaire en fonction de cette puissance, nous envisageons de poursuivre des essais d'escalade de dose sur notre modèle « BALB/c-nude#Ishikawa ».

Enfin, en cas de résultats positifs de nos prochaines études, nous espérons collaborer avec EDAP-TMS pour mettre au point une sonde spécifiquement adaptée au traitement de l'endométriose rectale et éventuellement sigmoïdienne.

Si notre projet aboutit, il permettra enfin d'offrir aux patientes souffrant d'endométriose recto-sigmoïdienne, une alternative mini-invasive et à faible risque de complications au traitement chirurgical qui reste encore aujourd'hui le traitement de référence dans cette indication.

8. Références bibliographiques

1. O'Rahilly R. Prenatal Human Development. In *Biology of the Uterus*. DOI: 10.1007/978-1-4684-5589-2_3. Wynn RM, Jollie WP (eds). Springer US: Boston, MA, 1989; 35-55.
2. Brosens I, Benagiano G. The endometrium from the neonate to the adolescent. *J Matern Fetal Neonatol* 2016; **29**: 1195-1199.
3. Spivack M. Polycystic ovaries in the newborn and early infancy and their relation to the structure of the endometrium. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1934; **27**: 157-173.
4. Levy J, Rosenthal R, Dellenbach P, Pequenet J. GENITAL CRISIS IN THE NEWBORN. REPERCUSSION OF CERTAIN MATERNAL OR PREGNANCY FACTORS ON THE FREQUENCY OF NEONATAL METRORRHAGIA. *Archives francaises de pediatrie* 1964; **21**: 819-827.
5. Berić B, Prodanović Z, Mitrović M, Curčić O. Uterine hemorrhage in newborn infants. *Jugoslavenska ginekologija i perinatologija* 1985; **25**: 89-91.
6. Ferenczy A. Anatomy and Histology of the Uterine Corpus. In *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*. DOI: 10.1007/978-1-4757-3889-6_9. Kurman RJ (ed). Springer New York: New York, NY, 1994; 327-366.
7. Mihm M, Gangooly S, Muttukrishna S. The normal menstrual cycle in women. *Anim Reprod Sci* 2011; **124**: 229-236.
8. Jabbour HN, Kelly RW, Fraser HM, Critchley HOD. Endocrine Regulation of Menstruation. *Endocrine Reviews* 2006; **27**: 17-46.
9. Sampson JA. Metastatic or Embolic Endometriosis, due to the Menstrual Dissemination of Endometrial Tissue into the Venous Circulation. *Am J Pathol* 1927; **3**: 93-110.143.
10. Cullen TS. *The distribution of adenomyomas containing uterine mucosa*. American Medical Association Press, 1920.
11. Cullen TS. Adenomyoma of the round ligament. 1896.
12. Fauconnier A, Borghese B, Huchon C, Thomassin-Naggara I, Philip CA, Gauthier T, Bourdel N, Denouel A, Torre A, Collinet P, Canis M, Fritel X. Epidemiology and diagnosis strategy: CNGOF-HAS Endometriosis Guidelines. *Gynecol Obstet Fertil Senol* 2018; **46**: 223-230.
13. Bricou A, Batt RE, Chapron C. Peritoneal fluid flow influences anatomical distribution of endometriotic lesions: why Sampson seems to be right. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; **138**: 127-134.

14. Koninckx PR, Meuleman C, Demeyere S, Lesaffre E, Cornillie FJ. Suggestive evidence that pelvic endometriosis is a progressive disease, whereas deeply infiltrating endometriosis is associated with pelvic pain. *Fertility and sterility* 1991; **55**: 759-765.
15. Chapron C, Bourret A, Chopin N, Dousset B, Leconte M, Amsellem-Ouazana D, de Ziegler D, Borghese B. Surgery for bladder endometriosis: long-term results and concomitant management of associated posterior deep lesions. *Hum Reprod* 2010; **25**: 884-889.
16. Chamié LP, Ribeiro DMFR, Tiferes DA, Macedo Neto ACd, Serafini PC. Atypical Sites of Deeply Infiltrative Endometriosis: Clinical Characteristics and Imaging Findings. *Radiographics* 2018; **38**: 309-328.
17. Koninckx PR, Ussia A, Zupi E, Gomel V. Association of Endometriosis and Adenomyosis: Vast Literature but Scant Conclusive Data. *J Minim Invasive Gynecol* 2018; **25**: 745-748.
18. Ferenczy A. Pathophysiology of adenomyosis. *Hum Reprod Update* 1998; **4**: 312-322.
19. Chapron C, Tosti C, Marcellin L, Bourdon M, Lafay-Pillet M-C, Millischer A-E, Streuli I, Borghese B, Petraglia F, Santulli P. Relationship between the magnetic resonance imaging appearance of adenomyosis and endometriosis phenotypes. *Human Reproduction* 2017; **32**: 1393-1401.
20. Kishi Y, Suginami H, Kuramori R, Yabuta M, Suginami R, Taniguchi F. Four subtypes of adenomyosis assessed by magnetic resonance imaging and their specification. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2012; **207**: 114.e111-114.e117.
21. Leibson CL, Good AE, Hass SL, Ransom J, Yawn BP, O'Fallon WM, Melton LJ, 3rd. Incidence and characterization of diagnosed endometriosis in a geographically defined population. *Fertility and sterility* 2004; **82**: 314-321.
22. Adamson GD, Pasta DJ. Endometriosis fertility index: the new, validated endometriosis staging system. *Fertility and sterility* 2010; **94**: 1609-1615.
23. Guo S-W, Wang Y. The prevalence of endometriosis in women with chronic pelvic pain. *Gynecol Obstet Invest* 2006; **62**: 121-130.
24. Gylfason JT, Kristjansson KA, Sverrisdottir G, Jonsdottir K, Rafnsson V, Geirsson RT. Pelvic endometriosis diagnosed in an entire nation over 20 years. *Am J Epidemiol* 2010; **172**: 237-243.
25. Azziz R. Adenomyosis: current perspectives. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1989; **16**: 221-235.

26. D'Hooghe TM. Clinical relevance of the baboon as a model for the study of endometriosis. *Fertility and sterility* 1997; **68**: 613-625.
27. Meyer R. Uber den staude der frage der adenomyosites adenomyoma in allgemeinen und adenomyometritis sarcomastosa. *Zentralb Gynakol* 1919; **36**: 745.
28. Hanton EM, Malkasian GD, Dockerty MB, Pratt JH. Endometriosis associated with complete or partial obstruction of menstrual egress: report of 7 cases. *Obstetrics & Gynecology* 1966; **28**: 626-629.
29. Wolff EF, Sun L, Hediger ML, Sundaram R, Peterson CM, Chen Z, Buck Louis GM. In utero exposures and endometriosis: the Endometriosis, Natural History, Disease, Outcome (ENDO) Study. *Fertility and sterility* 2013; **99**: 790-795.
30. Pryse-Davies J, Dewhurst CJ. The development of the ovary and uterus in the foetus, newborn and infant: a morphological and enzyme histochemical study. *J Pathol* 1971; **103**: 5-25.
31. Gargett CE, Schwab KE, Brosens JJ, Puttemans P, Benagiano G, Brosens I. Potential role of endometrial stem/progenitor cells in the pathogenesis of early-onset endometriosis. *Mol Hum Reprod* 2014; **20**: 591-598.
32. Gordts S, Koninckx P, Brosens I. Pathogenesis of deep endometriosis. *Fertility and sterility* 2017; **108**: 872-885.e871.
33. Borghese B, Zondervan KT, Abrao MS, Chapron C, Vaiman D. Recent insights on the genetics and epigenetics of endometriosis. *Clin Genet* 2017; **91**: 254-264.
34. Baranov VS, Ivaschenko TE, Liehr T, Yarmolinskaya MI. Systems genetics view of endometriosis: a common complex disorder. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015; **185**: 59-65.
35. Reis FM, Petraglia F, Taylor RN. Endometriosis: hormone regulation and clinical consequences of chemotaxis and apoptosis. *Hum Reprod Update* 2013; **19**: 406-418.
36. Dubernard G, Piketty M, Rouzier R, Houry S, Bazot M, Darai E. Quality of life after laparoscopic colorectal resection for endometriosis. *Hum Reprod* 2006; **21**: 1243-1247.
37. Chapron C, Fauconnier A, Dubuisson JB, Barakat H, Vieira M, Breart G. Deep infiltrating endometriosis: relation between severity of dysmenorrhoea and extent of disease. *Hum Reprod* 2003; **18**: 760-766.

38. Abrao MS, Goncalves MO, Dias JA, Jr., Podgaec S, Chamie LP, Blasbalg R. Comparison between clinical examination, transvaginal sonography and magnetic resonance imaging for the diagnosis of deep endometriosis. *Hum Reprod* 2007; **22**: 3092-3097.
39. Taylor HS, Adamson GD, Diamond MP, Goldstein SR, Horne AW, Missmer SA, Snabes MC, Surrey E, Taylor RN. An evidence-based approach to assessing surgical versus clinical diagnosis of symptomatic endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet* 2018; **142**: 131-142.
40. Bazot M, Daraï E. Diagnosis of deep endometriosis: clinical examination, ultrasonography, magnetic resonance imaging, and other techniques. *Fertility and sterility* 2017; **108**: 886-894.
41. Fauconnier A, Chapron C. Endometriosis and pelvic pain: epidemiological evidence of the relationship and implications. *Hum Reprod Update* 2005; **11**: 595-606.
42. Koninckx PR, Meuleman C, Oosterlynck D, Cornillie FJ. Diagnosis of deep endometriosis by clinical examination during menstruation and plasma CA-125 concentration. *Fertility and sterility* 1996; **65**: 280-287.
43. Huchon C, Aubry G, Ploteau S, Fauconnier A. Specific clinical signs suggestive of endometriosis (excluding adenomyosis) and questionnaires of symptoms, pain and quality of life: CNGOF-HAS Endometriosis Guidelines. *Gynecol Obstet Fertil Senol* 2018; **46**: 168-176.
44. Ballard KD, Seaman HE, de Vries CS, Wright JT. Can symptomatology help in the diagnosis of endometriosis? Findings from a national case-control study--Part 1. *BJOG* 2008; **115**: 1382-1391.
45. Philip CA, Dubernard G. Performances and place of sonography in the diagnostic of endometriosis: CNGOF-HAS Endometriosis Guidelines. *Gynecol Obstet Fertil Senol* 2018; **46**: 185-199.
46. Bazot M, Darai E, Biau DJ, Ballester M, Dessolle L. Learning curve of transvaginal ultrasound for the diagnosis of endometriomas assessed by the cumulative summation test (LC-CUSUM). *Fertility and sterility* 2011; **95**: 301-303.
47. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, De Bie B, Heikinheimo O, Horne AW, Kiesel L, Nap A, Prentice A, Saridogan E, Soriano D, Nelen W. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod* 2014; **29**: 400-412.
48. Bazot M, Lafont C, Rouzier R, Roseau G, Thomassin-Naggara I, Darai E. Diagnostic accuracy of physical examination, transvaginal sonography, rectal endoscopic sonography,

and magnetic resonance imaging to diagnose deep infiltrating endometriosis. *Fertility and sterility* 2009; **92**: 1825-1833.

49. Hudelist G, Ballard K, English J, Wright J, Banerjee S, Mastoroudes H, Thomas A, Singer CF, Keckstein J. Transvaginal sonography vs. clinical examination in the preoperative diagnosis of deep infiltrating endometriosis. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 2011; **37**: 480-487.

50. Chowdary P, Stone K, Ma T, Readman E, McIlwaine K, Druitt M, Ellett L, Cameron M, Maher P. Multicentre retrospective study to assess diagnostic accuracy of ultrasound for superficial endometriosis-Are we any closer? *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2019; **59**: 279-284.

51. Thomassin-Naggara I, Bendifallah S, Rousset P, Bazot M, Ballester M, Darai E. Diagnostic performance of MR imaging, coloscan and MRI/CT enterography for the diagnosis of pelvic endometriosis: CNGOF-HAS Endometriosis Guidelines. *Gynecol Obstet Fertil Senol* 2018; **46**: 177-184.

52. Bazot M, Darai E, Hourani R, Thomassin I, Cortez A, Uzan S, Buy J-N. Deep pelvic endometriosis: MR imaging for diagnosis and prediction of extension of disease. *Radiology* 2004; **232**: 379-389.

53. Medeiros LR, Rosa MI, Silva BR, Reis ME, Simon CS, Dondossola ER, da Cunha Filho JS. Accuracy of magnetic resonance in deeply infiltrating endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Archives of gynecology and obstetrics* 2015; **291**: 611-621.

54. Krüger K, Behrendt K, Niedobitek-Kreuter G, Koltermann K, Ebert AD. Location-dependent value of pelvic MRI in the preoperative diagnosis of endometriosis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2013; **169**: 93-98.

55. Hudelist G, Fritzer N, Thomas A, Niehues C, Oppelt P, Haas D, Tammaa A, Salzer H. Diagnostic delay for endometriosis in Austria and Germany: causes and possible consequences. *Hum Reprod* 2012; **27**: 3412-3416.

56. Sauvan M, Chabbert-Buffet N, Canis M, Collinet P, Fritel X, Geoffron S, Legendre G, Wattier JM, Fernandez H. Medical treatment for the management of painful endometriosis without infertility: CNGOF-HAS Endometriosis Guidelines. *Gynecol Obstet Fertil Senol* 2018; **46**: 267-272.

57. Mathieu d'Argent E, Cohen J, Chauffour C, Pouly JL, Boujenah J, Poncelet C, Decanter C, Santulli P. Deeply infiltrating endometriosis and infertility: CNGOF-HAS Endometriosis Guidelines. *Gynecol Obstet Fertil Senol* 2018; **46**: 357-367.

58. Collinet P, Fritel X, Revel-Delhom C, Ballester M, Bolze PA, Borghese B, Bornshtein N, Boujenah J, Bourdel N, Brillac T, Chabbert-Buffet N, Chauffour C, Clary N, Cohen J, Decanter C, Denouël A, Dubernard G, Fauconnier A, Fernandez H, Gauthier T, Golfier F, Huchon C, Legendre G, Loriau J, Mathieu-d'Argent E, Merlot B, Niro J, Panel P, Paparel P, Philip CA, Ploteau S, Poncelet C, Rabischong B, Roman H, Rubod C, Santulli P, Sauvan M, Thomassin-Naggara I, Torre A, Wattier JM, Yazbeck C, Canis M. Management of endometriosis: CNGOF-HAS practice guidelines (short version). *Gynecol Obstet Fertil Senol* 2018; **46**: 144-155.
59. Veeraswamy A, Lewis M, Mann A, Kotikela S, Hajhosseini B, Nezhat C. Extragenital endometriosis. *Clinical obstetrics and gynecology* 2010; **53**: 449-466.
60. Remorgida V, Ferrero S, Fulcheri E, Ragni N, Martin DC. Bowel endometriosis: presentation, diagnosis, and treatment. *Obstet Gynecol Surv* 2007; **62**: 461-470.
61. Chapron C, Chopin N, Borghese B, Foulot H, Dousset B, Vacher-Lavenu MC, Vieira M, Hasan W, Bricou A. Deeply infiltrating endometriosis: pathogenetic implications of the anatomical distribution. *Hum Reprod* 2006; **21**: 1839-1845.
62. Chapron C, Fauconnier A, Vieira M, Barakat H, Dousset B, Pansini V, Vacher-Lavenu MC, Dubuisson JB. Anatomical distribution of deeply infiltrating endometriosis: surgical implications and proposition for a classification. *Hum Reprod* 2003; **18**: 157-161.
63. Iaroshenko V, Salokhina M. Endometriosis of the stomach. *Vestnik khirurgii imeni II Grekova* 1979; **123**: 82.
64. Hartmann D, Schilling D, Roth S, Bohrer M, Riemann J. Endometriosis of the transverse colon--a rare localization. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 2002; **127**: 2317-2320.
65. Fauconnier A, Chapron C, Dubuisson JB, Vieira M, Dousset B, Breart G. Relation between pain symptoms and the anatomic location of deep infiltrating endometriosis. *Fertility and sterility* 2002; **78**: 719-726.
66. Seracchioli R, Mabrouk M, Guerrini M, Manuzzi L, Savelli L, Frascà C, Venturoli S. Dyschezia and posterior deep infiltrating endometriosis: analysis of 360 cases. *J Minim Invasive Gynecol* 2008; **15**: 695-699.
67. Chattot C, Huchon C, Paternostre A, Du Cheyron J, Chouillard E, Fauconnier A. ENDORECT: a preoperative score to accurately predict rectosigmoid involvement in patients with endometriosis. *Hum Reprod Open* 2019; **2019**: hoz007-hoz007.
68. Philip CA, Bisch C, Coulon A, Maissiat E, de Saint-Hilaire P, Huissoud C, Rudigoz R, Dubernard G. Three-dimensional sonorectography: a new transvaginal ultrasound technique

with intrarectal contrast to assess colorectal endometriosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; **45**: 233-235.

69. Bazot M, Bharwani N, Huchon C, Kinkel K, Cunha TM, Guerra A, Manganaro L, Bunesch L, Kido A, Togashi K. European society of urogenital radiology (ESUR) guidelines: MR imaging of pelvic endometriosis. *European radiology* 2017; **27**: 2765-2775.

70. Bazot M, Stivalet A, Daraï E, Coudray C, Thomassin-Naggara I, Poncelet E. Comparison of 3D and 2D FSE T2-weighted MRI in the diagnosis of deep pelvic endometriosis: preliminary results. *Clinical radiology* 2013; **68**: 47-54.

71. Fiaschetti V, Crusco S, Meschini A, Cama V, Di Vito L, Marziali M, Piccione E, Calabria F, Simonetti G. Deeply infiltrating endometriosis: evaluation of retro-cervical space on MRI after vaginal opacification. *European journal of radiology* 2012; **81**: 3638-3645.

72. Kikuchi I, Takeuchi H, Kuwatsuru R, Kitade M, Kumakiri J, Kuroda K, Takeda S. Diagnosis of complete Cul-De-Sac obliteration (CCDSO) by the MRI jelly method. *Journal of Magnetic Resonance Imaging: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine* 2009; **29**: 365-370.

73. Scardapane A, Bettocchi S, Lorusso F, Ianora AAS, Vimercati A, Ceci O, Lasciarrea M, Angelelli G. Diagnosis of colorectal endometriosis: contribution of contrast enhanced MR-colonography. *European radiology* 2011; **21**: 1553-1563.

74. Uyttenhove F, Langlois C, Collinet P, Rubod C, Verpillat P, Bigot J, Kerdraon O, Faye N. Deep infiltrating endometriosis: Should rectal and vaginal opacification be systematically used in MR imaging? *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 2016; **44**: 322-328.

75. Daraï E, Dubernard G, Coutant C, Frey C, Rouzier R, Ballester M. Randomized trial of laparoscopically assisted versus open colorectal resection for endometriosis: morbidity, symptoms, quality of life, and fertility. *Annals of Surgery* 2010; **251**: 1018-1023.

76. Daraï E, Lesieur B, Dubernard G, Rouzier R, Bazot M, Ballester M. Fertility after colorectal resection for endometriosis: results of a prospective study comparing laparoscopy with open surgery. *Fertility and sterility* 2011; **95**: 1903-1908.

77. Roman H, group F. A national snapshot of the surgical management of deep infiltrating endometriosis of the rectum and colon in France in 2015: A multicenter series of 1135 cases. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2017; **46**: 159-165.

78. Meuleman C, Tomassetti C, Wolthuis A, Van Cleynenbreugel B, Laenen A, Penninckx F, Vergote I, D'Hoore A, D'Hooghe T. Clinical outcome after radical excision of moderate—severe

endometriosis with or without bowel resection and reanastomosis: a prospective Cohort study. *Annals of surgery* 2014; **259**: 522-531.

79. Roman H, Vassilieff M, Tuech JJ, Huet E, Savoye G, Marpeau L, Puscasiu L. Postoperative digestive function after radical versus conservative surgical philosophy for deep endometriosis infiltrating the rectum. *Fertility and sterility* 2013; **99**: 1695-1704.

80. Ballester M, Roman H. Surgical management of deep endometriosis with colorectal involvement: CNGOF-HAS Endometriosis Guidelines. *Gynecol Obstet Fertil Senol* 2018; **46**: 290-295.

81. Bendifallah S, Roman H, Mathieu d'Argent E, Touleimat S, Cohen J, Darai E, Ballester M. Colorectal endometriosis-associated infertility: should surgery precede ART? *Fertility and sterility* 2017; **108**: 525-531.e524.

82. Bianchi PHM, Pereira RMA, Zanatta A, Alegretti JR, Motta ELA, Serafini PC. Extensive excision of deep infiltrative endometriosis before in vitro fertilization significantly improves pregnancy rates. *J Minim Invasive Gynecol* 2009; **16**: 174-180.

83. Stepniewska A, Pomini P, Bruni F, Mereu L, Ruffo G, Ceccaroni M, Scioscia M, Guerriero M, Minelli L. Laparoscopic treatment of bowel endometriosis in infertile women. *Hum Reprod* 2009; **24**: 1619-1625.

84. Vercellini P, Barbara G, Buggio L, Frattaruolo MP, Somigliana E, Fedele L. Effect of patient selection on estimate of reproductive success after surgery for rectovaginal endometriosis: literature review. *Reprod Biomed Online* 2012; **24**: 389-395.

85. Capelle A, Lepage J, Langlois C, Lefebvre C, Dewailly D, Collinet P, Rubod C. Surgery for deep infiltrating endometriosis before in vitro fertilization: no benefit for fertility? *Gynecol Obstet Fertil* 2015; **43**: 109-116.

86. Mounsambote L, Cohen J, Bendifallah S, d'Argent EM, Selleret L, Chabbert-Buffet N, Ballester M, Antoine JM, Darai E. Deep infiltrative endometriosis without digestive involvement, what is the impact of surgery on in vitro fertilization outcomes? A retrospective study. *Gynecol Obstet Fertil Senol* 2017; **45**: 15-21.

87. Minelli L, Fanfani F, Fagotti A, Ruffo G, Ceccaroni M, Mereu L, Landi S, Pomini P, Scambia G. Laparoscopic colorectal resection for bowel endometriosis: feasibility, complications, and clinical outcome. *Arch Surg* 2009; **144**: 234-239.

88. Ballester M, Chereau E, Dubernard G, Coutant C, Bazot M, Darai E. Urinary dysfunction after colorectal resection for endometriosis: results of a prospective randomized trial

- comparing laparoscopy to open surgery. *American journal of obstetrics and gynecology* 2011; **204**: 303.e301-303.e3036.
89. Kremkau FW. Biological effects and possible hazards. *Clin Obstet Gynaecol* 1983; **10**: 395-405.
90. Stewart HF, Moore RM, Jr. Development of health risk evaluation data for diagnostic ultrasound: a historical perspective. *J Clin Ultrasound* 1984; **12**: 493-500.
91. Abramowicz JS. Benefits and risks of ultrasound in pregnancy. *Semin Perinatol* 2013; **37**: 295-300.
92. Houston LE, Odibo AO, Macones GA. The safety of obstetrical ultrasound: a review. *Prenat Diagn* 2009; **29**: 1204-1212.
93. Larousse L. *La grande encyclopédie*, 1971.
94. Ter Haar G. HIFU Tissue Ablation: Concept and Devices. *Adv Exp Med Biol* 2016; **880**: 3-20.
95. Kennedy JE, Ter Haar GR, Cranston D. High intensity focused ultrasound: surgery of the future? *The British journal of radiology* 2003; **76**: 590-599.
96. Kim Y-s, Rhim H, Choi MJ, Lim HK, Choi D. High-intensity focused ultrasound therapy: an overview for radiologists. *Korean journal of radiology* 2008; **9**: 291-302.
97. Sonesson JE, Myers MR. Thresholds for nonlinear effects in high- intensity focused ultrasound propagation and tissue heating. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 2010; **57**: 2450-2459.
98. Sapareto SA, Dewey WC. Thermal dose determination in cancer therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984; **10**: 787-800.
99. Brujan EA, Ikeda T, Matsumoto Y. Jet formation and shock wave emission during collapse of ultrasound-induced cavitation bubbles and their role in the therapeutic applications of high-intensity focused ultrasound. *Phys Med Biol* 2005; **50**: 4797-4809.
100. Rooze J, Rebrov EV, Schouten JC, Keurentjes JTF. Dissolved gas and ultrasonic cavitation--a review. *Ultrason Sonochem* 2013; **20**: 1-11.
101. Cornu C. Caractérisation et régulation des régimes de cavitation ultrasonore pour la sonoporation cellulaire. 2018.
102. Carpentier A, Canney M, Vignot A, Reina V, Beccaria K, Horodyckid C, Karachi C, Leclercq D, Lafon C, Chapelon J-Y. Clinical trial of blood-brain barrier disruption by pulsed ultrasound. *Science translational medicine* 2016; **8**: 343re342-343re342.

103. Leighton T. *The acoustic bubble*. Academic press, 2012.
104. Manes G, Tortoli P, Andreuccetti F, Avitabile G, Atzeni C. Synchronous dynamic focusing for ultrasound imaging. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 1988; **35**: 14-21.
105. Hutchinson E, Buchanan M, Hynynen K. Design and optimization of an aperiodic ultrasound phased array for intracavitary prostate thermal therapies. *Medical physics* 1996; **23**: 767-776.
106. Pernot M, Aubry J-F, Tanter M, Thomas J-L, Fink M. High power transcranial beam steering for ultrasonic brain therapy. *Physics in Medicine & Biology* 2003; **48**: 2577.
107. Amin VR. Ultrasonic attenuation estimation for tissue characterization. 1989.
108. Dussik KT, Fritch DJ, Kyriazidou M, Sear RS. Measurements of articular tissues with ultrasound. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation* 1958; **37**: 160-165.
109. Lynn JG, Zwemer RL, Chick AJ, Miller AE. A new method for the generation and use of focused ultrasound in experimental biology. *The Journal of general physiology* 1942; **26**: 179.
110. Ballantine H, Bell E, Manlapaz J. Progress and problems in the neurological applications of focused ultrasound. *Journal of neurosurgery* 1960; **17**: 858-876.
111. Ballantine HT, Jr., Hueter TF, Nauta WJ, Sosa DM. Focal destruction of nervous tissue by focused ultrasound: biophysical factors influencing its application. *J Exp Med* 1956; **104**: 337-360.
112. Astrom KE, Belle, Ballantine HT, Jr., Heidensleben E. An experimental neuropathological study of the effects of high-frequency focused ultrasound on the brain of the cat. *J Neuropathol Exp Neurol* 1961; **20**: 484-520.
113. Young GF, Lele PP. FOCAL LESIONS IN THE BRAIN OF GROWING RABBITS PRODUCED BY FOCUSED ULTRASOUND. *Exp Neurol* 1964; **9**: 502-511.
114. Silverman RH, Vogelsang B, Rondeau MJ, Coleman DJ. Therapeutic ultrasound for the treatment of glaucoma. *American journal of ophthalmology* 1991; **111**: 327-337.
115. Aptel F, Charrel T, Lafon C, Romano F, Chapelon J-Y, Blumen-Ohana E, Nordmann J-P, Denis P. Miniaturized high-intensity focused ultrasound device in patients with glaucoma: a clinical pilot study. *Investigative ophthalmology & visual science* 2011; **52**: 8747-8753.
116. Chaussy C, Schmiedt E, Jocham B, Brendel W, Forssmann B, Walther V. First clinical experience with extracorporeally induced destruction of kidney stones by shock waves. *The Journal of urology* 1982; **127**: 417-420.

117. Jagtap J, Mishra S, Bhattu A, Ganpule A, Sabnis R, Desai M. Evolution of shockwave lithotripsy (SWL) technique: a 25-year single centre experience of >5000 patients. *BJU Int* 2014; **114**: 748-753.
118. Chaussy CG, Tiselius H-G. How can and should we optimize extracorporeal shockwave lithotripsy? *Urolithiasis* 2018; **46**: 3-17.
119. Gelet A, Chapelon JY, Margonari J, Theillere Y, Gorry F, Cathignol D, Blanc E. Prostatic tissue destruction by high-intensity focused ultrasound: experimentation on canine prostate. *J Endourol* 1993; **7**: 249-253.
120. Gelet A, Chapelon JY, Bouvier R, Pangaud C, Souchon R, Blanc E, Cathignol D, Dubernard JM. Preliminary results of the treatment of 44 patients with localized cancer of the prostate using transrectal focused ultrasound. *Prog Urol* 1998; **8**: 68-77.
121. Chaussy CG, Thüroff S. High-Intensity Focused Ultrasound for the Treatment of Prostate Cancer: A Review. *J Endourol* 2017; **31**: S30-S37.
122. Crouzet S, Chapelon JY, Rouviere O, Mege-Lechevallier F, Colombel M, Tonoli-Catez H, Martin X, Gelet A. Whole-gland ablation of localized prostate cancer with high-intensity focused ultrasound: oncologic outcomes and morbidity in 1002 patients. *Eur Urol* 2014; **65**: 907-914.
123. Golan R, Bernstein AN, McClure TD, Sedrakyan A, Patel NA, Parekh DJ, Marks LS, Hu JC. Partial Gland Treatment of Prostate Cancer Using High-Intensity Focused Ultrasound in the Primary and Salvage Settings: A Systematic Review. *The Journal of urology* 2017; **198**: 1000-1009.
124. Rosenhammer B, Ganzer R, Zeman F, Näger T, Fritsche H-M, Blana A, Burger M, Bründl J. Oncological long-term outcome of whole gland HIFU and open radical prostatectomy: a comparative analysis. *World J Urol* 2019; **37**: 2073-2080.
125. Dupré A, Pérol D, Blanc E, Peyrat P, Basso V, Chen Y, Vincenot J, Kocot A, Melodelima D, Rivoire M. Efficacy of high-intensity focused ultrasound-assisted hepatic resection (HIFU-AR) on blood loss reduction in patients with liver metastases requiring hepatectomy: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2017; **18**: 57-57.
126. Dupré A, Melodelima D, Pérol D, Chen Y, Vincenot J, Chapelon J-Y, Rivoire M. First clinical experience of intra-operative high intensity focused ultrasound in patients with colorectal liver metastases: a phase I-IIa study. *PLoS One* 2015; **10**: e0118212-e0118212.

127. Wijlemans JW, Bartels LW, Deckers R, Ries M, Mali WPTM, Moonen CTW, van den Bosch MAAJ. Magnetic resonance-guided high-intensity focused ultrasound (MR-HIFU) ablation of liver tumours. *Cancer Imaging* 2012; **12**: 387-394.
128. Lesser TG, Boltze C, Schubert H, Wolfram F. Flooded Lung Generates a Suitable Acoustic Pathway for Transthoracic Application of High Intensity Focused Ultrasound in Liver. *Int J Med Sci* 2016; **13**: 741-748.
129. de Senneville BD, Moonen C, Ries M. MRI-Guided HIFU Methods for the Ablation of Liver and Renal Cancers. *Adv Exp Med Biol* 2016; **880**: 43-63.
130. Sung HY, Jung SE, Cho SH, Zhou K, Han J-Y, Han ST, Kim JI, Kim JK, Choi JY, Yoon SK, Yang JM, Han CW, Lee YS. Long-term outcome of high-intensity focused ultrasound in advanced pancreatic cancer. *Pancreas* 2011; **40**: 1080-1086.
131. Wu F, Wang Z-B, Chen W-Z, Bai J, Zhu H, Qiao T-Y. Preliminary experience using high intensity focused ultrasound for the treatment of patients with advanced stage renal malignancy. *The Journal of urology* 2003; **170**: 2237-2240.
132. Ritchie RW, Leslie T, Phillips R, Wu F, Illing R, ter Haar G, Protheroe A, Cranston D. Extracorporeal high intensity focused ultrasound for renal tumours: a 3-year follow-up. *BJU Int* 2010; **106**: 1004-1009.
133. Korkusuz Y, Gröner D, Raczynski N, Relin O, Kingeter Y, Grünwald F, Happel C. Thermal ablation of thyroid nodules: are radiofrequency ablation, microwave ablation and high intensity focused ultrasound equally safe and effective methods? *European radiology* 2018; **28**: 929-935.
134. Chen W, Zhu H, Zhang L, Li K, Su H, Jin C, Zhou K, Bai J, Wu F, Wang Z. Primary bone malignancy: effective treatment with high-intensity focused ultrasound ablation. *Radiology* 2010; **255**: 967-978.
135. Li C, Wu P, Liang Z, Fan W, Huang J, Zhang F. Osteosarcoma: limb salvaging treatment by ultrasonographically guided high-intensity focused ultrasound. *Cancer biology & therapy* 2009; **8**: 1102-1108.
136. Hurwitz MD, Ghanouni P, Kanaev SV, Iozeffi D, Gianfelice D, Fennessy FM, Kuten A, Meyer JE, LeBlang SD, Roberts A. Magnetic resonance-guided focused ultrasound for patients with painful bone metastases: phase III trial results. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 2014; **106**.

137. Idbaih A, Canney M, Belin L, Desseaux C, Vignot A, Bouchoux G, Asquier N, Law-Ye B, Leclercq D, Bissery A, De Rycke Y, Trosch C, Capelle L, Sanson M, Hoang-Xuan K, Dehais C, Houillier C, Laigle-Donadey F, Mathon B, André A, Lafon C, Chapelon J-Y, Delattre J-Y, Carpentier A. Safety and Feasibility of Repeated and Transient Blood-Brain Barrier Disruption by Pulsed Ultrasound in Patients with Recurrent Glioblastoma. *Clin Cancer Res* 2019; **25**: 3793-3801.
138. Dobrakowski PP, Machowska-Majchrzak AK, Labuz-Roszak B, Majchrzak KG, Kluczevska E, Pierzchała KB. MR-guided focused ultrasound: a new generation treatment of Parkinson's disease, essential tremor and neuropathic pain. *Interv Neuroradiol* 2014; **20**: 275-282.
139. Elias WJ, Huss D, Voss T, Loomba J, Khaled M, Zadicario E, Frysinger RC, Sperling SA, Wylie S, Monteith SJ, Druzgal J, Shah BB, Harrison M, Wintermark M. A pilot study of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *N Engl J Med* 2013; **369**: 640-648.
140. Escoffre J-M, Deckers R, Bos C, Moonen C. Bubble-Assisted Ultrasound: Application in Immunotherapy and Vaccination. *Adv Exp Med Biol* 2016; **880**: 243-261.
141. Shaw CJ, Rivens I, Civale J, Botting KJ, Allison BJ, Brain KL, Niu Y, Ter Haar G, Giussani DA, Lees CC. Maternal and fetal cardiometabolic recovery following ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound placental vascular occlusion. *J R Soc Interface* 2019; **16**: 20190013-20190013.
142. Shaw CJ, Civale J, Botting KJ, Niu Y, Ter Haar G, Rivens I, Giussani DA, Lees CC. Noninvasive high-intensity focused ultrasound treatment of twin-twin transfusion syndrome: A preliminary in vivo study. *Science translational medicine* 2016; **8**: 347ra395-347ra395.
143. Caloone J, Huissoud C, Kocot A, Vincenot J, Dehay C, Giroud P, Misery P, Allias F, Rudigoz RC, Melodelima D. Non-invasive high-intensity focused ultrasound treatment of the placenta: a preliminary in-vivo study using a simian model. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2017; **50**: 635-641.
144. Obstetricians ACo, Gynecologists. ACOG committee opinion no. 266, January 2002: placenta accreta. *Obstet Gynecol* 2002; **99**: 169-170.
145. Bai Y, Luo X, Li Q, Yin N, Fu X, Zhang H, Qi H. High-intensity focused ultrasound treatment of placenta accreta after vaginal delivery: a preliminary study. *Ultrasound in*

obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology 2016; **47**: 492-498.

146. Hynynen K, Pomeroy O, Smith DN, Huber PE, McDannold NJ, Kettenbach J, Baum J, Singer S, Jolesz FA. MR imaging-guided focused ultrasound surgery of fibroadenomas in the breast: a feasibility study. *Radiology* 2001; **219**: 176-185.

147. Wu F, Wang Z-B, Zhu H, Chen W-Z, Zou J-Z, Bai J, Li K-Q, Jin C-B, Xie F-L, Su H-B. Extracorporeal high intensity focused ultrasound treatment for patients with breast cancer. *Breast cancer research and treatment* 2005; **92**: 51-60.

148. Furusawa H, Namba K, Nakahara H, Tanaka C, Yasuda Y, Hirabara E, Imahariyama M, Komaki K. The evolving non-surgical ablation of breast cancer: MR guided focused ultrasound (MRgFUS). *Breast cancer* 2007; **14**: 55-58.

149. Napoli A, Anzidei M, Ciolina F, Marotta E, Marincola BC, Brachetti G, Di Mare L, Cartocci G, Boni F, Noce V. MR-guided high-intensity focused ultrasound: current status of an emerging technology. *Cardiovascular and interventional radiology* 2013; **36**: 1190-1203.

150. Maloney E, Hwang JH. Emerging HIFU applications in cancer therapy. *International journal of hyperthermia : the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group* 2015; **31**: 302-309.

151. Wang W, Liu W, Zhou J. Treatment of symptomatic uterine leiomyomata with high intensity focused ultrasound: a preliminary clinical study. *Chin J Ultrasonography* 2002; **3**: 13.

152. Tempany CMC, Stewart EA, McDannold N, Quade BJ, Jolesz FA, Hynynen K. MR imaging-guided focused ultrasound surgery of uterine leiomyomas: a feasibility study. *Radiology* 2003; **226**: 897-905.

153. Hindley J, Gedroyc WM, Regan L, Stewart E, Tempany C, Hynynen K, McDannold N, Inbar Y, Itzchak Y, Rabinovici J, Kim HS, Geschwind J-F, Hesley G, Gostout B, Ehrenstein T, Hengst S, Sklair-Levy M, Shushan A, Jolesz F. MRI guidance of focused ultrasound therapy of uterine fibroids: early results. *AJR Am J Roentgenol* 2004; **183**: 1713-1719.

154. Stewart EA, Rabinovici J, Tempany CMC, Inbar Y, Regan L, Gostout B, Hesley G, Kim HS, Hengst S, Gedroyc WM. Clinical outcomes of focused ultrasound surgery for the treatment of uterine fibroids. *Fertility and sterility* 2006; **85**: 22-29.

155. Food U. Drug Administration <https://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm473971.htm>. Accessed, 2017.

156. Ren XL, Zhou XD, Yan RL, Liu D, Zhang J, He GB, Han ZH, Zheng MJ, Yu M. Sonographically guided extracorporeal ablation of uterine fibroids with high-intensity focused ultrasound: midterm results. *J Ultrasound Med* 2009; **28**: 100-103.
157. Wang W, Wang Y, Wang T, Wang J, Wang L, Tang J. Safety and efficacy of US-guided high-intensity focused ultrasound for treatment of submucosal fibroids. *European radiology* 2012; **22**: 2553-2558.
158. Pron G. Magnetic resonance-guided high-intensity focused ultrasound (MRgHIFU) treatment of symptomatic uterine fibroids: an evidence-based analysis. *Ontario health technology assessment series* 2015; **15**: 1.
159. Gorny KR, Woodrum DA, Brown DL, Henrichsen TL, Weaver AL, Amrami KK, Hangiandreou NJ, Edmonson HA, Bouwsma EV, Stewart EA. Magnetic resonance-guided focused ultrasound of uterine leiomyomas: review of a 12-month outcome of 130 clinical patients. *Journal of Vascular and Interventional Radiology* 2011; **22**: 857-864.
160. Cheung VY. Sonographically guided high-intensity focused ultrasound for the management of uterine fibroids. *Journal of Ultrasound in Medicine* 2013; **32**: 1353-1358.
161. Zhang L, Zhang W, Orsi F, Chen W, Wang Z. Ultrasound-guided high intensity focused ultrasound for the treatment of gynaecological diseases: a review of safety and efficacy. *International Journal of Hyperthermia* 2015; **31**: 280-284.
162. Wang Y, Wang Z-B, Xu Y-H. Efficacy, Efficiency, and Safety of Magnetic Resonance-Guided High-Intensity Focused Ultrasound for Ablation of Uterine Fibroids: Comparison with Ultrasound-Guided Method. *Korean journal of radiology* 2018; **19**: 724-732.
163. Cheng H, Wang C, Tian J. Correlation between uterine fibroids with various magnetic resonance imaging features and therapeutic effects of high-intensity focused ultrasound ablation. *Pakistan journal of medical sciences* 2015; **31**: 869.
164. Swe TT, Onitsuka H, Kawamoto K, Ueyama T, Tsuruchi N, Masuda K. Uterine leiomyoma: correlation between signal intensity on magnetic resonance imaging and pathologic characteristics. *Radiation medicine* 1992; **10**: 235-242.
165. Fan H-J, Zhang C, Lei H-T, Cun J-P, Zhao W, Huang J-Q, Zhai Y. Ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound in the treatment of uterine fibroids. *Medicine (Baltimore)* 2019; **98**: e14566-e14566.
166. Zhang W, He M, Huang G, He J. A comparison of ultrasound-guided high intensity focused ultrasound for the treatment of uterine fibroids in patients with an anteverted uterus

and a retroverted uterus. *International journal of hyperthermia : the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group* 2016; **32**: 623-629.

167. Orsi F, Monfardini L, Bonomo G, Krokidis M, Della Vigna P, Disalvatore D. Ultrasound guided high intensity focused ultrasound (USgHIFU) ablation for uterine fibroids: Do we need the microbubbles? *International journal of hyperthermia : the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group* 2015; **31**: 233-239.

168. Chen Y, Jiang J, Zeng Y, Tian X, Zhang M, Wu H, Zhou H. Effects of a microbubble ultrasound contrast agent on high-intensity focused ultrasound for uterine fibroids: a randomised controlled trial. *International journal of hyperthermia : the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group* 2018; **34**: 1311-1315.

169. Jiang N, Xie B, Zhang X, He M, Li K, Bai J, Wang Z, He J, Zhang L. Enhancing ablation effects of a microbubble-enhancing contrast agent ("SonoVue") in the treatment of uterine fibroids with high-intensity focused ultrasound: a randomized controlled trial. *Cardiovascular and interventional radiology* 2014; **37**: 1321-1328.

170. Parsons JE, Lau MPH, Martin PJ, Islas Lagos JJ, Aguilar Aguirre JM, Garza Leal JG. Pilot Study of the Mirabilis System Prototype for Rapid Noninvasive Uterine Myoma Treatment Using an Ultrasound-Guided Volumetric Shell Ablation Technique. *J Minim Invasive Gynecol* 2017; **24**: 579-591.

171. Cain-Nielsen AH, Moriarty JP, Stewart EA, Borah BJ. Cost-effectiveness of uterine-preserving procedures for the treatment of uterine fibroid symptoms in the USA. *J Comp Eff Res* 2014; **3**: 503-514.

172. Cheung VYT. High-intensity focused ultrasound therapy. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* 2018; **46**: 74-83.

173. Yang Z, Cao YD, Hu LN, Wang ZB. Feasibility of laparoscopic high-intensity focused ultrasound treatment for patients with uterine localized adenomyosis. *Fertility and sterility* 2009; **91**: 2338-2343.

174. Fukunishi H, Funaki K, Sawada K, Yamaguchi K, Maeda T, Kaji Y. Early results of magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery of adenomyosis: analysis of 20 cases. *J Minim Invasive Gynecol* 2008; **15**: 571-579.

175. Zhou M, Chen JY, Tang LD, Chen WZ, Wang ZB. Ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound ablation for adenomyosis: the clinical experience of a single center. *Fertility and sterility* 2011; **95**: 900-905.
176. Lee J-S, Hong G-Y, Park B-J, Kim T-E. Ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound treatment for uterine fibroid & adenomyosis: a single center experience from the Republic of Korea. *Ultrason Sonochem* 2015; **27**: 682-687.
177. Liu X, Wang W, Wang Y, Wang Y, Li Q, Tang J. Clinical Predictors of Long-term Success in Ultrasound-guided High-intensity Focused Ultrasound Ablation Treatment for Adenomyosis: A Retrospective Study. *Medicine (Baltimore)* 2016; **95**: e2443.
178. Zhang X, Li K, Xie B, He M, He J, Zhang L. Effective ablation therapy of adenomyosis with ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 2014; **124**: 207-211.
179. Shui L, Mao S, Wu Q, Huang G, Wang J, Zhang R, Li K, He J, Zhang L. High-intensity focused ultrasound (HIFU) for adenomyosis: Two-year follow-up results. *Ultrason Sonochem* 2015; **27**: 677-681.
180. Zhang L, Rao F, Setzen R. High intensity focused ultrasound for the treatment of adenomyosis: selection criteria, efficacy, safety and fertility. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2017; **96**: 707-714.
181. Luo S, Zhang C, Huang JP, Huang GH, He J. Ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound treatment for abdominal wall endometriosis: a retrospective study. *BJOG* 2017; **124 Suppl 3**: 59-63.
182. Zhu X, Chen L, Deng X, Xiao S, Ye M, Xue M. A comparison between high-intensity focused ultrasound and surgical treatment for the management of abdominal wall endometriosis. *BJOG* 2017; **124 Suppl 3**: 53-58.
183. Zhao L, Deng Y, Wei Q, Chen J, Zhao C. Comparison of ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound ablation and surgery for abdominal wall endometriosis. *International journal of hyperthermia : the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group* 2018; **35**: 528-533.
184. Roman H. A national snapshot of the surgical management of deep infiltrating endometriosis of the rectum and colon in France in 2015: A multicenter series of 1135 cases. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2017; **46**: 159-165.

185. Donnez O, Roman H. Choosing the right surgical technique for deep endometriosis: shaving, disc excision, or bowel resection? *Fertility and sterility* 2017; **108**: 931-942.
186. Dubernard G, Rouzier R, David-Montefiore E, Bazot M, Darai E. Urinary complications after surgery for posterior deep infiltrating endometriosis are related to the extent of dissection and to uterosacral ligaments resection. *J Minim Invasive Gynecol* 2008; **15**: 235-240.
187. Rebillard X, Davin JL, Soulie M. [Treatment by HIFU of prostate cancer: survey of literature and treatment indications]. *Prog Urol* 2003; **13**: 1428-1456.
188. Crouzet S, Murat FJ, Pasticier G, Cassier P, Chapelon JY, Gelet A. High intensity focused ultrasound (HIFU) for prostate cancer: current clinical status, outcomes and future perspectives. *International journal of hyperthermia : the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group* 2010; **26**: 796-803.
189. Marret H, Tranquart F, Herbreteau D, Cottier JP, Bleuzen A, Body G. [First treatment in France using high intensity focalised ultrasound for myomas ablation: fiction became reality!]. *Gynecol Obstet Fertil* 2007; **35**: 718-720.
190. Mahajan NN, Gaikwad NL, Soni RN, Mahajan KN. Extracorporeal ablation of uterine fibroids with high-intensity focused ultrasound. *J Ultrasound Med* 2007; **26**: 702; author reply 702.
191. Ren XL, Zhou XD, Zhang J, He GB, Han ZH, Zheng MJ, Li L, Yu M, Wang L. Extracorporeal ablation of uterine fibroids with high-intensity focused ultrasound: imaging and histopathologic evaluation. *J Ultrasound Med* 2007; **26**: 201-212.
192. Zhou XD, Ren XL, Zhang J, He GB, Zheng MJ, Tian X, Li L, Zhu T, Zhang M, Wang L, Luo W. Therapeutic response assessment of high intensity focused ultrasound therapy for uterine fibroid: utility of contrast-enhanced ultrasonography. *European journal of radiology* 2007; **62**: 289-294.
193. Chavier F, Chapelon JY, Gelet A, Cathignol D. Modeling of high-intensity focused ultrasound-induced lesions in the presence of cavitation bubbles. *J Acoust Soc Am* 2000; **108**: 432-440.
194. Philip CA, Bisch C, Coulon A, Maissiat E, de Saint-Hilaire P, Huissoud C, Rudigoz RC, Dubernard G. Three-dimensional (3D) rectosonography: description of a new 3D transvaginal ultrasonography technique with intrarectal contrast to assess colorectal endometriosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014. DOI: 10.1002/uog.13446.

195. Philip CA, Bisch C, Coulon A, de Saint-Hilaire P, Rudigoz RC, Dubernard G. Correlation between three-dimensional rectosonography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of rectosigmoid endometriosis: a preliminary study on the first fifty cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015; **187**: 35-40.
196. Gerard JP, Andre T, Bibeau F, Conroy T, Legoux JL, Portier G, Bosset JF, Cadiot G, Bouche O, Bedenne L. Rectal cancer: French Intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO). *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver* 2017; **49**: 359-367.
197. Bourdel N, Alves J, Pickering G, Ramilo I, Roman H, Canis M. Systematic review of endometriosis pain assessment: how to choose a scale? *Hum Reprod Update* 2015; **21**: 136-152.
198. Dubernard G, Rouzier R, David-Montefiore E, Bazot M, Darai E. Use of the SF-36 questionnaire to predict quality-of-life improvement after laparoscopic colorectal resection for endometriosis. *Hum Reprod* 2008; **23**: 846-851.
199. Perneger TV, Leplege A, Etter JF, Rougemont A. Validation of a French-language version of the MOS 36-Item Short Form Health Survey (SF-36) in young healthy adults. *Journal of clinical epidemiology* 1995; **48**: 1051-1060.
200. Leplege A, Ecosse E, Verdier A, Perneger TV. The French SF-36 Health Survey: translation, cultural adaptation and preliminary psychometric evaluation. *Journal of clinical epidemiology* 1998; **51**: 1013-1023.
201. Jenkinson C, Kennedy S, Jones G. Evaluation of the American version of the 30-item Endometriosis Health Profile (EHP-30). *Qual Life Res* 2008; **17**: 1147-1152.
202. Wiegel M, Meston C, Rosen R. The female sexual function index (FSFI): cross-validation and development of clinical cutoff scores. *J Sex Marital Ther* 2005; **31**: 1-20.
203. Jones G, Jenkinson C, Kennedy S. Development of the Short Form Endometriosis Health Profile Questionnaire: the EHP-5. *Qual Life Res* 2004; **13**: 695-704.
204. Dubernard G, Gelet A, Lafon C, Guillen N, Chavrier F, Chapelon JY, Huissoud C, Philip CA. Transrectal high-intensity focused ultrasound as focal therapy for posterior deep infiltrating endometriosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; **51**: 145-146.
205. Brown EG. Using MedDRA: implications for risk management. *Drug Saf* 2004; **27**: 591-602.

206. Dindo D, Demartines N, Clavien P-A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Annals of surgery* 2004; **240**: 205-213.
207. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, de Santibañes E, Pekolj J, Slankamenac K, Bassi C, Graf R, Vonlanthen R, Padbury R, Cameron JL, Makuuchi M. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Annals of surgery* 2009; **250**: 187-196.
208. Crouzet S, Rebillard X, Chevallier D, Rischmann P, Pasticier G, Garcia G, Rouviere O, Chapelon JY, Gelet A. Multicentric oncologic outcomes of high-intensity focused ultrasound for localized prostate cancer in 803 patients. *Eur Urol* 2010; **58**: 559-566.
209. Guan L, Xu G. Destructive effect of HIFU on rabbit embedded endometrial carcinoma tissues and their vascularities. *Oncotarget* 2017; **8**: 19577-19591.
210. Dickinson L, Arya M, Afzal N, Cathcart P, Charman SC, Cornaby A, Hindley RG, Lewi H, McCartan N, Moore CM, Nathan S, Ogden C, Persad R, van der Meulen J, Weir S, Emberton M, Ahmed HU. Medium-term Outcomes after Whole-gland High-intensity Focused Ultrasound for the Treatment of Nonmetastatic Prostate Cancer from a Multicentre Registry Cohort. *Eur Urol* 2016; **70**: 668-674.
211. Philip CA, Warembourg S, Dairien M, Lefevre C, Gelet A, Chavrier F, Guillen N, Tonoli H, Maissiat E, Lafon C, Dubernard G. Transrectal high-intensity focused ultrasound (HIFU) for the management of rectosigmoid deep infiltrating endometriosis: results of phase I clinical trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019. DOI: 10.1002/uog.21937.
212. Chapelon J-Y, Rouvière O, Crouzet S, Gelet A. Prostate Focused Ultrasound Therapy. *Adv Exp Med Biol* 2016; **880**: 21-41.
213. Gray H, Warwick R, Williams P. Gray's anatomy. 35th British ed. Philadelphia: Saunders, 1973.
214. Abitbol MM. Sacral curvature and supine posture. *Am J Phys Anthropol* 1989; **80**: 379-389.
215. Bessiere F, N'Djin WA, Colas EC, Chavrier F, Greillier P, Chapelon JY, Chevalier P, Lafon C. Ultrasound-Guided Transesophageal High-Intensity Focused Ultrasound Cardiac Ablation in a Beating Heart: A Pilot Feasibility Study in Pigs. *Ultrasound Med Biol* 2016; **42**: 1848-1861.
216. Constanciel E, N'Djin WA, Bessière F, Chavrier F, Grinberg D, Vignot A, Chevalier P, Chapelon JY, Lafon C. Design and evaluation of a transesophageal HIFU probe for ultrasound-

guided cardiac ablation: simulation of a HIFU mini-maze procedure and preliminary ex vivo trials. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 2013; **60**: 1868-1883.

217. Greillier P, Ankou B, Bour P, Zorgani A, Abell E, Lacoste R, Bessière F, Pernot M, Catheline S, Quesson B, Chevalier P, Lafon C. Myocardial Thermal Ablation with a Transesophageal High-Intensity Focused Ultrasound Probe: Experiments on Beating Heart Models. *Ultrasound Med Biol* 2018; **44**: 2625-2636.

218. Cline HE, Hynynen K, Hardy CJ, Watkins RD, Schenck JF, Jolesz FA. MR temperature mapping of focused ultrasound surgery. *Magn Reson Med* 1994; **31**: 628-636.

219. Crake C, Papademetriou IT, Zhang Y, Vykhodtseva N, McDannold NJ, Porter TM. Simultaneous Passive Acoustic Mapping and Magnetic Resonance Thermometry for Monitoring of Cavitation-Enhanced Tumor Ablation in Rabbits Using Focused Ultrasound and Phase-Shift Nanoemulsions. *Ultrasound Med Biol* 2018; **44**: 2609-2624.

220. Pasternak M, Samset E, D'Hooge J, Haugen GU. Temperature monitoring by channel data delays: Feasibility based on estimated delays magnitude for cardiac ablation. *Ultrasonics* 2017; **77**: 32-37.

221. Vaezy S, Shi X, Martin RW, Chi E, Nelson PI, Bailey MR, Crum LA. Real-time visualization of high-intensity focused ultrasound treatment using ultrasound imaging. *Ultrasound Med Biol* 2001; **27**: 33-42.

222. Française A. Dictionnaire de l'Académie française vol Tome 1 A-Enz (Neuvième Edition edn). Fayard (ed). Paris, 2005.

223. Sapin-de Brosses E, Pernot M, Tanter M. The link between tissue elasticity and thermal dose in vivo. *Physics in Medicine & Biology* 2011; **56**: 7755.

224. Kwon SJ, Jeong MK. Advances in ultrasound elasticity imaging. *Biomed Eng Lett* 2017; **7**: 71-79.

225. Parker K, Gao L, Alam S, Rubens D, Lerner R. Sonoelasticity imaging: theory and applications. In *1996 IEEE Ultrasonics Symposium Proceedings*, vol 1 IEEE, 1996; 623-628.

226. Greillier P. Évaluation d'une sonde HIFU transoesophagienne sur coeur battant. 2017.

227. Bhutani MS, Nadella P. Utility of an upper echoendoscope for endoscopic ultrasonography of malignant and benign conditions of the sigmoid/left colon and the rectum. *Am J Gastroenterol* 2001; **96**: 3318-3322.

228. Kongkam P, Linlawan S, Aniwat S, Lakananurak N, Khemnark S, Sahakitrungruang C, Pattanaarun J, Khomvilai S, Wisedopas N, Ridditid W, Bhutani MS, Kullavanijaya P, Rerknimitr

- R. Forward-viewing radial-array echoendoscope for staging of colon cancer beyond the rectum. *World J Gastroenterol* 2014; **20**: 2681-2687.
229. Castro-Pocas FM, Dinis-Ribeiro M, Rocha A, Santos M, Araújo T, Pedroto I. Colon carcinoma staging by endoscopic ultrasonography miniprbes. *Endosc Ultrasound* 2017; **6**: 245-251.
230. Hasak S, Kushnir V. Rectal Endoscopic Ultrasound in Clinical Practice. *Curr Gastroenterol Rep* 2019; **21**: 18-18.
231. Sibille A, Prat F, Chapelon JY, abou el Fadil F, Henry L, Theilliere Y, Ponchon T, Cathignol D. Characterization of extracorporeal ablation of normal and tumor-bearing liver tissue by high intensity focused ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 1993; **19**: 803-813.
232. Guerriero S, Condous G, van den Bosch T, Valentin L, Leone FP, Van Schoubroeck D, Exacoustos C, Installe AJ, Martins WP, Abrao MS, Hudelist G, Bazot M, Alcazar JL, Goncalves MO, Pascual MA, Ajossa S, Savelli L, Dunham R, Reid S, Menakaya U, Bourne T, Ferrero S, Leon M, Bignardi T, Holland T, Jurkovic D, Benacerraf B, Osuga Y, Somigliana E, Timmerman D. Systematic approach to sonographic evaluation of the pelvis in women with suspected endometriosis, including terms, definitions and measurements: a consensus opinion from the International Deep Endometriosis Analysis (IDEA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; **48**: 318-332.
233. Wasserman MA, McGee MF, Helenowski IB, Halverson AL, Boller A-M, Stryker SJ. The anthropometric definition of the rectum is highly variable. *Int J Colorectal Dis* 2016; **31**: 189-195.
234. Chivers R, Parry R. Ultrasonic velocity and attenuation in mammalian tissues. *The Journal of the Acoustical Society of America* 1978; **63**: 940-953.
235. Kuo IY, Hete B, Shung KK. A novel method for the measurement of acoustic speed. *The Journal of the Acoustical Society of America* 1990; **88**: 1679-1682.
236. Wang G, Tokushige N, Russell P, Dubinovsky S, Markham R, Fraser IS. Hyperinnervation in intestinal deep infiltrating endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol* 2009; **16**: 713-719.
237. Miller EJ, Fraser IS. The importance of pelvic nerve fibers in endometriosis. *Womens Health (Lond)* 2015; **11**: 611-618.
238. Tarjanne S, Ng CHM, Manconi F, Arola J, Mentula M, Maneck B, Fraser IS, Heikinheimo O. Use of hormonal therapy is associated with reduced nerve fiber density in deep infiltrating, rectovaginal endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2015; **94**: 693-700.

239. Scala A, Huang A, Dowson HMP, Rockall TA. Laparoscopic colorectal surgery - results from 200 patients. *Colorectal Dis* 2007; **9**: 701-705.
240. MacKenzie WF, Casey HW. Animal model of human disease. Endometriosis. Animal model: endometriosis in rhesus monkeys. *Am J Pathol* 1975; **80**: 341-344.
241. D'Hooghe TM, Bambra CS, Raeymaekers BM, De Jonge I, Lauweryns JM, Koninckx PR. Intrapelvic injection of menstrual endometrium causes endometriosis in baboons (*Papio cynocephalus* and *Papio anubis*). *Am J Obstet Gynecol* 1995; **173**: 125-134.
242. Dunselman GA, Willebrand D, Land JA, Bouckaert PX, Evers JL. A rabbit model of endometriosis. *Gynecol Obstet Invest* 1989; **27**: 29-33.
243. Greaves E, Cousins FL, Murray A, Esnal-Zufiaurre A, Fassbender A, Horne AW, Saunders PT. A novel mouse model of endometriosis mimics human phenotype and reveals insights into the inflammatory contribution of shed endometrium. *Am J Pathol* 2014; **184**: 1930-1939.
244. Wang N, Hong S, Tan J, Ke P, Liang L, Fei H, Liu B, Liu L, Liu Y, Yu B. A red fluorescent nude mouse model of human endometriosis: advantages of a non-invasive imaging method. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014; **176**: 25-30.
245. Zhang Y, Xu F, Liang H, Cai M, Wen X, Li X, Weng J. Exenatide inhibits the growth of endometrial cancer Ishikawa xenografts in nude mice. *Oncol Rep* 2016; **35**: 1340-1348.
246. Burns KA, Rodriguez KF, Hewitt SC, Janardhan KS, Young SL, Korach KS. Role of estrogen receptor signaling required for endometriosis-like lesion establishment in a mouse model. *Endocrinology* 2012; **153**: 3960-3971.
247. Keshavarzi A, Vaezy S, Noble ML, Chi EY, Walker C, Martin RW, Fujimoto VY. Treatment of uterine leiomyosarcoma in a xenograft nude mouse model using high-intensity focused ultrasound: a potential treatment modality for recurrent pelvic disease. *Gynecol Oncol* 2002; **86**: 344-350.
248. Laganà AS, Garzon S, Franchi M, Casarin J, Gullo G, Ghezzi F. Translational animal models for endometriosis research: a long and windy road. *Ann Transl Med* 2018; **6**: 431-431.
249. Dehoux J-P, Defrère S, Squifflet J, Donnez O, Polet R, Mestdagt M, Foidart J-M, Van Langendonck A, Donnez J. Is the baboon model appropriate for endometriosis studies? *Fertility and sterility* 2011; **96**: 728-733.e723.
250. Story L, Kennedy S. Animal studies in endometriosis: a review. *ILAR J* 2004; **45**: 132-138.

251. Lebovic DI, Mwenda JM, Chai DC, Santi A, Xu X, D'Hooghe T. Peroxisome proliferator-activated receptor-(gamma) receptor ligand partially prevents the development of endometrial explants in baboons: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *Endocrinology* 2010; **151**: 1846-1852.
252. Fazleabas AT. Progesterone resistance in a baboon model of endometriosis. *Semin Reprod Med* 2010; **28**: 75-80.
253. Hey-Cunningham AJ, Fazleabas AT, Braundmeier AG, Markham R, Fraser IS, Berbic M. Endometrial stromal cells and immune cell populations within lymph nodes in a nonhuman primate model of endometriosis. *Reprod Sci* 2011; **18**: 747-754.
254. Colette S, Donnez J. Animal models in endometriosis experimental research. *Gynecol Obstet Fertil* 2012; **40**: 494-496.
255. Bruner-Tran KL, Mokshagundam S, Herington JL, Ding T, Osteen KG. Rodent Models of Experimental Endometriosis: Identifying Mechanisms of Disease and Therapeutic Targets. *Curr Womens Health Rev* 2018; **14**: 173-188.
256. Wieser F, Wu J, Shen Z, Taylor RN, Sidell N. Retinoic acid suppresses growth of lesions, inhibits peritoneal cytokine secretion, and promotes macrophage differentiation in an immunocompetent mouse model of endometriosis. *Fertility and sterility* 2012; **97**: 1430-1437.
257. Eggermont J, Donnez J, Casanas-Roux F, Scholtes H, Van Langendonck A. Time course of pelvic endometriotic lesion revascularization in a nude mouse model. *Fertility and sterility* 2005; **84**: 492-499.
258. Colette S, Defrère S, Lousse JC, Van Langendonck A, Gotteland JP, Loumaye E, Donnez J. Inhibition of steroid sulfatase decreases endometriosis in an in vivo murine model. *Hum Reprod* 2011; **26**: 1362-1370.
259. Velarde MC, Zeng Z, McQuown JR, Simmen FA, Simmen RCM. Kruppel-like factor 9 is a negative regulator of ligand-dependent estrogen receptor alpha signaling in Ishikawa endometrial adenocarcinoma cells. *Mol Endocrinol* 2007; **21**: 2988-3001.
260. Vaezy S, Fujimoto VY, Walker C, Martin RW, Chi EY, Crum LA. Treatment of uterine fibroid tumors in a nude mouse model using high-intensity focused ultrasound. *American journal of obstetrics and gynecology* 2000; **183**: 6-11.
261. Merckel LG, Knuttel FM, Deckers R, van Dalen T, Schubert G, Peters NHGM, Weits T, van Diest PJ, Mali WPTM, Vaessen PHHB, van Gorp JMHH, Moonen CTW, Bartels LW, van den

Bosch MAAJ. First clinical experience with a dedicated MRI-guided high-intensity focused ultrasound system for breast cancer ablation. *European radiology* 2016; **26**: 4037-4046.

262. Lundt JE, Allen SP, Shi J, Hall TL, Cain CA, Xu Z. Non-invasive, Rapid Ablation of Tissue Volume Using Histotripsy. *Ultrasound Med Biol* 2017; **43**: 2834-2847.

Transrectal high-intensity focused ultrasound as focal therapy for posterior deep infiltrating endometriosis

Posterior deep infiltrating endometriosis (DIE) is one of the most common forms of the condition¹. The rectosigmoid colon is often involved and can be associated with symptoms such as diarrhea, dyschezia and bowel cramping. As medical treatments are often not curative, surgical procedures are frequently required. When an endometriotic lesion infiltrates the rectosigmoid colon, a colorectal resection is performed in 71% of cases¹. This surgery, usually performed by laparoscopy, is often lengthy and complex, and a digestive derivation is often required to prevent postoperative complications including rectovaginal fistulae². Several long-term side effects, such as dysuria and digestive dysfunction, are frequently observed following surgery^{3,4}.

High-intensity focused ultrasound (HIFU) is currently being used to treat various malignant tumors, myomas and adenomyosis⁵. It is a non-invasive ablative procedure using an external ultrasound source to induce remotely

acoustic cavitation and thermal ablation of tissue. Using our exposure conditions, a reproducible, small volume of ablated tissue, corresponding to a focal zone of -6 db (estimated to be 3.7 mm^3 , i.e. 0.58 mm in longitudinal diameter, 1 mm in transverse diameter and 6.4 mm in acoustic axis), is created for each pulse of energy. The risk of fistulae in prostate cancer treated with HIFU is estimated to be 0.13% ⁶ and is lower than the risk of $1.6\text{--}2.8\%$ reported in the surgical management of rectal DIE⁷.

Focal One[®] (EDAP-TMS, Vaulx-en-Velin, France) is a transrectal HIFU device validated for the treatment of localized prostate cancer. The endorectal dynamic focusing probe is composed of two ultrasonic transducers, a HIFU transducer and imaging transducer, to allow visualization of the target region. The imaging transducer is embedded in the center of the therapeutic transducer enabling alignment of the transverse imaging plane with the HIFU focal area. The HIFU source is a spherical annular array composed of 16 isocentric rings.

Procedures using Focal One[®] are performed under local anesthesia. The probe is introduced into the rectum while real-time guided ultrasonography is used to determine the location of the endometriotic nodule. The volume of the target area is then drawn on the Focal One[®] screen, including a safety margin of 3 mm for the digestive mucosae, to prevent the risk of fistula formation. The focal points are positioned automatically by the software (Figure 1) and the target area divided into several sections from the higher to the lower limits of the lesion with one section every 1.7 mm . The focal distance is electronically steered along the acoustic axis without any mechanical movement. Each HIFU exposure performed at a given focal distance, in this case 32 and 37 mm (Figure 1), lasts 1 second with no pause in between. Their distribution within one slice depends directly on the size and shape of the endometriotic nodule.

From the five patients included in this study, an average of 6 (range, $5\text{--}7$) sections were defined. The range of the acoustic output power was regulated from 4.7 to 42.3 W according to the focal distances used during the procedure and led to an acoustic intensity ranging from 673 to 7650 W/cm^2 in water. Whilst the attenuation of the endometriotic nodule is not precisely known, assuming that it is similar to the attenuation of prostatic tissue (9 Np/m/MHz), it led to an acoustic intensity ranging from 413 to 3592 W/cm^2 . This intensity corresponds to 50% of that used for the prostate, which was in order to favor safety over efficacy in this feasibility study. The median volume of the endometriotic lesion was 0.8 cm^3 and so the median duration of the procedure was only 90 (range, $88\text{--}172$) seconds.

The median hospital stay was two nights and the median period of follow-up was 6.7 (range, $3\text{--}10$) months, with no complications occurring during or after the procedures. Conventional B-mode and contrast enhanced ultrasound imaging with Sonovue[®] were used before and after each procedure to assess the effect of the HIFU on the endometriotic tissue. Objective evidence of tissue effect was observed in only one case in

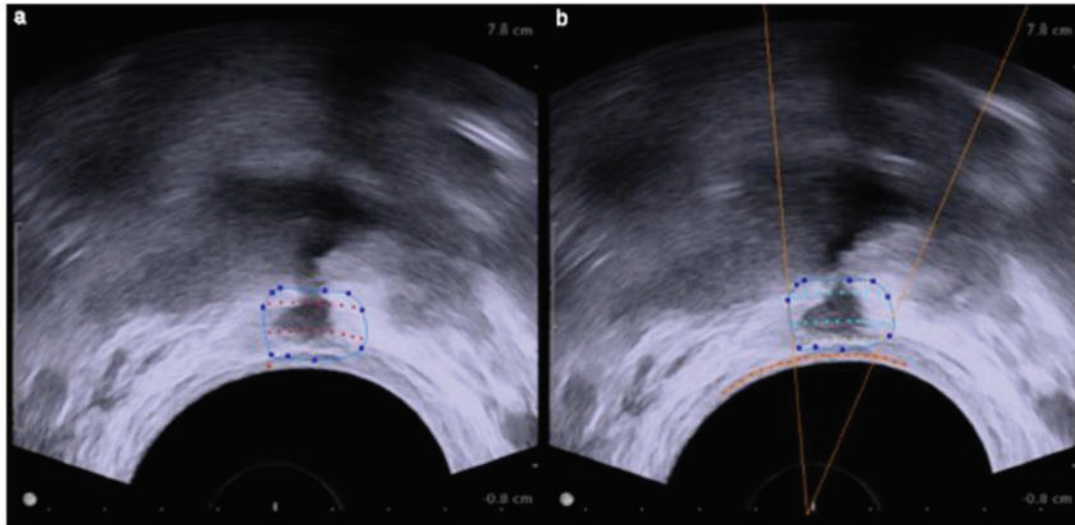


Figure 1 Rectovaginal endometriotic nodule targeted by high-intensity focused ultrasound. Section of target area is delimited by dark blue line and digestive wall is indicated by orange line. Two lines of treatment defined for this slice are marked in turquoise (a), which change to red post-treatment (b).

which increased acoustic attenuation of the nodule and decreased perfusion were observed. Although the one instance of an overall decrease in nodule size observed from postoperative magnetic resonance imaging and transvaginal ultrasound scans was not significant, after 3 months there was a trend towards an improvement in pelvic pain measured on the visual analog scale with a 2.55-mm reduction (SD=1.59, $P=0.05$) as well as a Medical Outcomes Study 36-item short-form quality of life score increase of 23.95% (SD=23.9%, $P=0.14$).

In this preliminary study we assessed the feasibility of ultrasound-guided HIFU ablation of posterior DIE with digestive involvement. As four out of five of the procedures were completed and no adverse event occurred, HIFU therapy could be considered as a feasible alternative to surgery. Further studies are required to confirm these preliminary results and assess the effectiveness of the procedure. To this end, we are currently conducting a single-center prospective clinical study to assess the feasibility, safety and efficacy of Focal One[®] on patients presenting with posterior DIE and rectosigmoid involvement. The study was approved by the French Agency for the Safety of Health Products (ANSM) and local ethics committee, Le Comité de Protection des Personnes (CPP SUD-EST II).

Disclosure

Dr A. Gelet is an investigator for EDAP TMS company researching HIFU for prostate cancer. Dr N Guillen was an employee of EDAP TMS, during the conduct of the study. Dr C. Lafon received grants from EDAP TMS, during the conduct of the study.

G. Dubernard^{1,2}, A. Gelet^{2,3}, C. Lafon², N. Guillen⁴,
F. Chavrier², J.-Y. Chapelon², C. Huissoud^{1,2} and
C.-A. Philip^{1,2,3}

¹Obstetrics and Gynaecology Department,
Croix-Rousse Hospital,
Hospices Civils de Lyon and Lyon 1 University, France;

²LabTAU – INSERM Unit U1032, Lyon, France;

³Urologic Department,
Herriot Hospital Hospices Civils de Lyon
and Lyon 1 University, France;

⁴EDAP TMS, Vaulx en Velin, France

²Correspondence.
(e-mail: charles-andre.philip@chu-lyon.fr)

DOI: 10.1002/uog.17497

References

- Meuleman C, Tomassetti C, D'Hoore A, Van Cloeynbroeck B, Penninckx F, Vergote I, D'Hooghe T. Surgical treatment of deeply infiltrating endometriosis with colorectal involvement. *Hum Reprod Update* 2011; 17: 311–326.
- Alrao MS, Petraglia F, Fakoori T, Kockstein J, Ouga Y, Chapron C. Deep endometriosis infiltrating the recto-sigmoid: critical factors to consider before management. *Hum Reprod Update* 2015; 21: 329–339.
- Dubernard G, Rouzier R, David-Montefiore E, Bazot M, Darai E. Urinary complications after surgery for posterior deep infiltrating endometriosis are related to the extent of dissection and to uterosacral ligaments resection. *J Minim Invasive Gynecol* 2008; 15: 235–240.
- Roman H, Vasileff M, Tutch JJ, Huet E, Savoye G, Marpeau I, Pucassin L. Postoperative digestive function after radical versus conservative surgical philosophy for deep endometriosis infiltrating the rectum. *Fertil Steril* 2013; 99: 1695–1704.
- Taran FA, Tempany CM, Regan L, Inbar Y, Revel A, Stewart EA. Magnetic resonance-guided focused ultrasound (MRgFUS) compared with abdominal hysterectomy for treatment of uterine leiomyomas. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 34: 572–578.
- Dickinson L, Arya M, Afzal N, Cathcart P, Charman SC, Cornaby A, Hindley RG, Lewi H, McCartan N, Moore CM, Nathan S, Ogden C, Persad R, van der Meulen J, Weir S, Emberton M, Ahmed HU. Medium-term Outcomes after Whole-gland High-intensity Focused Ultrasound for the Treatment of Nonmetastatic Prostate Cancer from a Multicentre Registry Cohort. *Eur Urol* 2016; 70: 668–674.
- Roman H, Mallet M, Vasileff M, Risch B, Tutch JJ, Huet E, Darwich B, Abo C. Long-term functional outcomes following colorectal resection versus shaving for rectal endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215: 762–e1.

Transrectal high-intensity focused ultrasound (HIFU) for the management of rectosigmoid deep infiltrating endometriosis: results of phase I clinical trial

C.-A. Philip MD-MSc , S. Warembourg MD, M. Dairien MD, C. Lefevre MD, A. Gelet MD, F. Chavrier PhD, N. Guillen PEs, H. Tonoli PhD, E. Maissiat MD, C. Lafon PhD, G. Dubernard MD-PhD

First published: 01 December 2019 | <https://doi.org/10.1002/uog.21937>

This article has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the Version of Record. Please cite this article as doi: 10.1002/uog.21937.

Transrectal high-intensity focused ultrasound (HIFU) for the management of rectosigmoid deep infiltrating endometriosis: results of phase I clinical trial

C.-A. Philip MD-MSc (1,2,3)*, S. Warembourg MD (1), M. Dairien MD (1,2,3) C. Lefevre MD (1,2), A. Gelet MD (3), F. Chavrier PhD (2,3), N. Guillen PEs (4), H. Tonoli PhD (4), E. Maissiat MD (5), C. Lafon PhD (2,3), G. Dubernard MD-PhD (1,2,3).

(1) Gynecology department, Croix-Rousse University Hospital, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France.

(2) Claude Bernard Lyon 1 university, University of Lyon, Lyon, France.

(3) LabTAU, INSERM (unit 1032), Centre Léon Bérard, Lyon 1 university, F-69003, LYON, France

(4) EDAP-TMS company, Vaulx-en-Velin, France.

(5) Radiology department, Croix-Rousse University Hospital, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France.

* corresponding author : Charles-André PHILIP, Gynecology Department, Croix-Rousse University Hospital, 103 Grande Rue de la Croix-Rousse, 69004 LYON.

Mail: caphilip@hotmail.fr

Short title: HIFU therapy in rectosigmoid endometriosis

Keywords:

Deep infiltrating Endometriosis / Digestive endometriosis

rectosigmoid endometriosis / Sonography

HIFU treatment / Minimally invasive surgery

Accepted Article

ANNEXE 3 : Questionnaire d'évaluation de la symptomatologie chez les patientes atteintes d'endométriose (3pages).

Evaluation de la symptomatologie chez les patientes atteintes d'endométriose

NOM:

Prénom :

Date de naissance :

Si cette intervention était à refaire, le referiez-vous ?

Oui Non si non raisons en clair :

D'une façon générale, avez-vous été améliorée par cette intervention ?

Oui Non si non raisons en clair :

Conseilleriez-vous cette intervention à une amie ?

Oui Non si non raisons en clair :

QUESTIONS SUR LA SATISFACTION PRE / POST HIFU

Satisfaction sur les différents symptômes : Mettre une croix dans la case correspondante

	Disparition	Diminution	Identique	Augmentation
Troubles gynécologiques				
Douleur de règles (dysménorrhées)				
Douleur lors des rapports sexuels (dyspareunies)				
Troubles digestifs				
Diarrhée				
Constipation				
Sang dans les selles (rectorragies)				
Faux besoins d'aller à la selle				
Spasmes ou crampes intestinales				
Douleur à la défécation (dyschésie)				
Troubles urinaires				
Difficulté pour uriner (dysurie)				
Besoin impérieux d'uriner				
Fuites urinaires spontanées				
Fuites urinaires à l'effort				
Impression de vessie toujours pleine				
Troubles généraux				
Douleurs à irradiation postérieure				
Asthénie (fatigue)				

2/ Evaluation quantitative : veuillez entourer le chiffre correspondant à vos symptômes, 0 étant le minimum et 10 le maximum d'intensité.

Evaluation : Avant HIFU / Après HIFU 1 mois / Après HIFU 3mois / Après HIFU 6 mois

Symptomatologie	non	oui	si oui, préciser l'intensité de la symptomatologie (Echelle Numérique Simple)
troubles gynécologiques			
Douleur de règles (dysménorrhées)			1 – 2 – 3 – 4 – 5 – 6 – 7 – 8 – 9 – 10
Douleur lors des rapports sexuels (dyspareunies)			1 – 2 – 3 – 4 – 5 – 6 – 7 – 8 – 9 – 10
troubles digestifs	non	oui	
Diarrhée			1 – 2 – 3 – 4 – 5 – 6 – 7 – 8 – 9 – 10
Constipation			1 – 2 – 3 – 4 – 5 – 6 – 7 – 8 – 9 – 10
Sang dans les selles (rectorragies)			1 – 2 – 3 – 4 – 5 – 6 – 7 – 8 – 9 – 10
Faux besoins d'aller à la selle			1 – 2 – 3 – 4 – 5 – 6 – 7 – 8 – 9 – 10
Spasmes ou crampes intestinales			1 – 2 – 3 – 4 – 5 – 6 – 7 – 8 – 9 – 10
Douleur à la défécation (dyschésie)			1 – 2 – 3 – 4 – 5 – 6 – 7 – 8 – 9 – 10
Troubles urinaires	non	oui	
Difficulté pour uriner (dysurie)			1 – 2 – 3 – 4 – 5 – 6 – 7 – 8 – 9 – 10
Besoin impérieux d'uriner			1 – 2 – 3 – 4 – 5 – 6 – 7 – 8 – 9 – 10
Fuites urinaires spontanées			1 – 2 – 3 – 4 – 5 – 6 – 7 – 8 – 9 – 10
Fuites urinaires à l'effort			1 – 2 – 3 – 4 – 5 – 6 – 7 – 8 – 9 – 10
Impression de vessie toujours pleine			1 – 2 – 3 – 4 – 5 – 6 – 7 – 8 – 9 – 10
Troubles généraux	oui	non	
Douleurs à irradiation postérieure			1 – 2 – 3 – 4 – 5 – 6 – 7 – 8 – 9 – 10
Asthénie (fatigue)			1 – 2 – 3 – 4 – 5 – 6 – 7 – 8 – 9 – 10

ANNEXE 4 : Questionnaire d'état de santé mos-sMOS-SF36 (5pages)

QUESTIONNAIRE D'ETAT DE SANTE MOS-SF36

COMMENT REPONDRE : Les questions qui suivent portent sur votre santé, telle que vous la ressentez. Ces informations nous permettront de mieux savoir comment vous vous sentez dans votre vie de tous les jours.

Veillez répondre à toutes les questions en entourant le chiffre correspondant à la réponse choisie, comme il est indiqué. Si vous ne savez pas très bien comment répondre, choisissez la réponse la plus proche de votre situation.

1. Dans l'ensemble, pensez-vous que votre santé est : (entourez la réponse de votre choix)

	avant / après	
- Excellente	1	1
- Très bonne.....	2	2
- Bonne.....	3	3
- Médiocre.....	4	4
- Mauvaise.....	5	5

2. Par rapport à avant l'intervention, comment trouvez-vous votre état de santé en ce moment ?

(entourez la réponse de votre choix)

- Bien meilleur que l'an dernier	1
- Plutôt meilleur.....	2
- A peu près pareil	3
- Plutôt moins bon	4
- Beaucoup moins bon.....	5

3. Voici une liste d'activités que vous pouvez avoir à faire dans votre vie de tous les jours. Pour chacune d'entre elles indiquez si vous êtes limité(e) en raison de votre état de santé actuel.

(entourez la réponse de votre choix, une par ligne)

LISTE D'ACTIVITES	Oui, très limité(e) avant / après	Oui, un peu limité(e) avant / après	non, pas du tout limité(e) avant / après
a. Efforts physiques importants tels que courir, soulever un objet lourd, faire du sport	1 1	2 2	3 3
b. Efforts physiques modérés tels que déplacer une table, passer l'aspirateur, jouer aux boules	1 1	2 2	3 3
c. Soulever et porter les courses	1 1	2 2	3 3
d. Monter plusieurs étages par l'escalier	1 1	2 2	3 3
e. Monter un étage par l'escalier	1 1	2 2	3 3
f. Se pencher en avant, se mettre à genoux, s'accroupir	1 1	2 2	3 3
g. Marcher plus d'un km à pied	1 1	2 2	3 3
h. Marcher plusieurs centaines de mètres	1 1	2 2	3 3
i. Marcher une centaine de mètres	1 1	2 2	3 3
j. Prendre un bain, une douche ou s'habiller	1 1	2 2	3 3

4. Au cours de ces **4 dernières semaines**, et en raison de votre état physique, (entourez une seule réponse par ligne)

	Oui avant/après	Non avant/après
a. Avez-vous réduit le temps passé à votre travail ou à vos activités habituelles ?	1 1	2 2
b. Avez-vous accompli moins de choses que vous auriez souhaité ?	1 1	2 2
c. Avez-vous dû arrêter de faire certaines choses ?	1 1	2 2
d. Avez-vous eu des difficultés à faire votre travail ou toute autre activité (par exemple, cela vous a demandé un effort supplémentaire) ?	1 1	2 2

5. Au cours de ces 4 dernières semaines, et en raison de votre état émotionnel (comme vous sentir triste, nerveuse ou déprimée) (entourez une seule réponse par ligne)

	Oui avant/après	Non avant/après
a. Avez-vous réduit le temps passé à votre travail ou à vos activités habituelles ?	1 1	2 2
b. Avez-vous accompli moins de choses que vous auriez souhaité ?	1 1	2 2
c. Avez-vous eu des difficultés à faire ce que vous aviez à faire avec autant de soin et d'attention que d'habitude ?	1 1	2 2

6. Au cours de ces 4 dernières semaines dans quelle mesure votre état de santé, physique ou émotionnel, vous a t-il gênée dans votre vie sociale et vos relations avec les autres, votre famille, vos amis, vos connaissances ? (entourez la réponse de votre choix)

avant /après

- Pas du tout..... 1 1
- Un petit peu..... 2 2
- Moyennement..... 3 3
- Beaucoup..... 4 4
- Enormément..... 5 5

7. Au cours de ces 4 dernières semaines, quelle a été l'intensité de vos douleurs physiques ?

(entourez la réponse de votre choix)

avant / après

- Nulle..... 1 1
- Très faible..... 2 2
- Faible..... 3 3
- Moyenne..... 4 4
- Grande..... 5 5
- Très grande..... 6 6

8. Au cours de ces 4 dernières semaines, dans quelle mesure vos douleurs physiques vous ont-elles limité dans votre travail ou vos activités domestiques ? (entourez la réponse de votre choix)

avant / après

- Pas du tout..... 1 1
- Un petit peu..... 2 2
- Moyennement..... 3 3
- Beaucoup..... 4 4
- Enormément..... 5 5

9. Les questions qui suivent portent sur comment vous vous êtes sentie au cours de ces 4 dernières semaines. Pour chaque question, veuillez indiquer la réponse qui vous semble la plus appropriée. Au cours de ces 4 dernières semaines, y a-t-il eu des moments où :(entourez une seule réponse par ligne)

	en permanence avant/après		très souvent avant/après		Souvent avant/après		Quelques fois avant/après		Rarement avant/après		Jamais avant/après	
a. Vous vous êtes sentie dynamique ?	1	1	2	2	3	3	4	4	5	5	6	6
b. Vous vous êtes sentie très nerveuse ?	1	1	2	2	3	3	4	4	5	5	6	6
c. Vous vous êtes sentie si découragée que rien ne pouvait vous remonter le moral ?	1	1	2	2	3	3	4	4	5	5	6	6
d. Vous vous êtes sentie calme et détendue ?	1	1	2	2	3	3	4	4	5	5	6	6
e. Vous vous êtes sentie débordante d'énergie ?	1	1	2	2	3	3	4	4	5	5	6	6
f. Vous vous êtes sentie triste et abattue?	1	1	2	2	3	3	4	4	5	5	6	6
g. Vous vous êtes sentie épuisée ?	1	1	2	2	3	3	4	4	5	5	6	6
h. Vous vous êtes sentie heureuse ?	1	1	2	2	3	3	4	4	5	5	6	6
i. Vous vous êtes sentie fatiguée ?	1	1	2	2	3	3	4	4	5	5	6	6

10. Au cours de ces 4 dernières semaines y a-t-il eu des moments où votre état de santé, physique ou émotionnel, vous a gênée dans votre vie sociale et vos relations avec les autres, votre famille, vos amis, vos connaissances ? (entourez la réponse de votre choix)

avant / après

- En permanence..... 1 1
- Une bonne partie du temps..... 2 2
- De temps en temps..... 3 3
- Rarement..... 4 4
- Jamais..... 5 5

11. Indiquez, pour chacune des phrases suivantes, dans quelle mesure elles sont vraies ou fausses dans votre cas : (entourez une seule réponse par ligne)

	totalem vraie avant / après	plutôt vraie avant / après	je ne sais pas avant / après	plutôt fausse avant / après	totalem fausse avant / après
a. Je tombe malade plus facilement que les autres	1 1	2 2	3 3	4 4	5 5
b. Je me porte aussi bien que n'importe qui	1 1	2 2	3 3	4 4	5 5
c. Je m'attends à ce que ma santé se dégrade	1 1	2 2	3 3	4 4	5 5
d. Je suis en excellente santé	1 1	2 2	3 3	4 4	5 5

VEUILLEZ VÉRIFIER QUE VOUS AVEZ BIEN FOURNI UNE RÉPONSE POUR CHACUNE DES QUESTIONS.

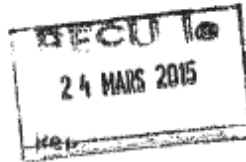
MERCI DE VOTRE COLLABORATION.

ANNEXE 5 : Accord CPPSUD-EST II du 11 Mars 2015 pour l'étude clinique HIFU (HIFU/F/13.12)
(1 page)

**COMITE DE PROTECTION
DES PERSONNES SUD-EST II**

HOPITAL EDOUARD HERRIOT
Bâtiment 12 - 1^{er} étage
5, Place d'Arsonval
69437 LYON CEDEX
Tél : 04.78.42.94.48
Fax : 04.78.42.94.69

Email : info@cppsudest2.fr
francoise.lecllet@chu-lyon.fr
Site : [http:// www.cppsudest2.fr](http://www.cppsudest2.fr)



Lyon le 12 mars 2015

Monsieur Damien DUFOURNEL
EDAP TMS France
4, rue du Dauphiné
69120 VAULX-EN-VELIN

Nos réf : 2014-045-2
Vos réf : Protocole HIFU/F/13.12
N° ID-RCB : 2014-A01728-39
Copie au Pr. Gil DUBERNARD
Service de Gynécologie-obstétrique
HOPITAL DE LA CROIX-ROUSSE

Monsieur,

Le Comité de Protection des Personnes SUD-EST II, lors de la séance du 11 mars 2015, a pris connaissance des modifications et compléments d'informations apportés dans le cadre du protocole que vous avez soumis pour avis, intitulé : « **Evaluation du repérage et du Traitement par Ultrasons Focalisés de Haute Intensité (HIFU) des endométrioses profondes postérieures incluant les atteintes digestives** » - Protocole HIFU/F/13.12 - dont l'investigateur coordonnateur est le Professeur Gil DUBERNARD et le promoteur, EDAP TMS.

Les compléments d'informations apportés sont satisfaisants et à l'issue de la délibération, le Comité a émis un :

AVIS FAVORABLE A LA REALISATION DE CETTE ETUDE

PROTOCOLE VERSION 4 DU 03/03/2015.

« L'étude est conforme aux articles du Code de la Santé Publique L1121-1 et L1123-7 définissant les conditions de validité de la recherche ».

Recevez, Monsieur, nos salutations les meilleures.

Pour le CPP SUD-EST II

Le Président – Professeur B. KASSAI-KOUPAI

ANNEXE 6: Consentement éclairé de l'étude atténuation sur pièce anatomique de résection recto-sigmoïdienne pour endométriose digestive (HIFU/F/18.05). (1page)

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ECLAIRE

Etude HIFU/F/18.05

Consentement pour l'utilisation d'échantillons tissulaires humains (utilisation de pièces opératoires) et le recueil de données médicales associées à des fins de recherche en Gynécologie

Le Docteur DUBERNARD m'a informée des modalités de recueil et d'utilisations des échantillons suite à mon intervention chirurgicale et des informations associées. Il m'a expliqué la nature, les modalités et l'intérêt de l'utilisation de ces échantillons. Il m'a également expliqué, que suite à la réalisation de ces mesures, la pièce opératoire ne serait pas altérée. L'analyse de la pièce opératoire pourra être réalisée au laboratoire de façon classique. Je reconnais avoir reçu, lu et compris, la note d'information qui m'a été communiquée.

J'accepte, en connaissance de cause et en toute liberté, que des échantillons de tissus puissent être utilisés à l'issue de mon intervention chirurgicale.

Mon accord est totalement volontaire et je peux, si je le désire, changer d'avis à tout moment sans avoir à en préciser les raisons et, sans compromettre la qualité des soins qui me sont dispensés. En cas de rétraction postérieure à l'intervention chirurgicale, tous les échantillons non utilisés et les informations cliniques associées seront détruites.

Mon don est gratuit, et sera réalisé conformément aux dispositions de la Loi n°94-654 du 29 Juillet 1994 (modifiée par la loi 2004-800) relative notamment au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps humain.

J'accepte que les données me concernant soient enregistrées et fassent l'objet d'un traitement informatique, étant entendu que la confidentialité de toutes ces données sera respectée conformément à la loi 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée, relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (Chapitre IX modifié par la loi n°2016-41 du 26 janvier 2016). J'ai bien noté que je bénéficie d'un droit d'accès relatifs aux informations me concernant auprès du Docteur DUBERNARD

J'atteste ne pas être sous sauvegarde de justice, sous tutelle ou sous curatelle

Madame (Nom)	(Prénom)	
Fait à	le	<u>Signature</u>

Signature du médecin qui atteste avoir pleinement expliqué à la personne signataire le but, les modalités ainsi que l'intérêt de ce don.		
Nom de l'investigateur :		
Fait à	le	<u>Signature</u>

ANNEXE 7 : Avis CPP Nord-Ouest I pour étude d'atténuation (HIFU/F/18.05). (2pages)

COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES NORD-OUEST I

UNIVERSITE DE ROUEN – FACULTE DE MEDECINE/PHARMACIE
Bâtiment D – Administration/Bibliothèque Universitaire
22, Boulevard Gambetta – 3^{ème} Etage
76183 ROUEN cedex
☎ 02 32 88 84 46
@ : cpp.nordouest1@chu-rouen.fr

Président : Th. DELANGRE
Vice-présidente : B. GEFFROY
Secrétaire Général : F. BAUER

Rouen, le 10 septembre 2018

Réf CPP : N° CPP 053/2018

N°RCB: 2018-A01529-46

Vos Réf. : HIFU/F/18.05

Madame hélène TONOLI

EDAP TMS

4, rue du Dauphiné

69120 VAULX-EN-VELIN

Madame,

Le Comité de Protection des Personnes Nord-Ouest I, agréé par arrêté ministériel en date du 15/05/2018, constitué selon l'arrêté du Directeur Général de l'Agence Régionale de Santé de la région Haute-Normandie en date du 01/06/2018, a examiné le protocole de recherche sur échantillons biologiques dont vous êtes le promoteur intitulé :

Caractérisation des propriétés acoustiques de nodules d'endométriase

L'investigateur-Coordonnateur est le **Professeur GIL DUBERNARD** – Service de Gynécologie Obstétrique – Hospices Civils de LYON

Ce protocole a été examiné en séance du : **Jeudi 19/07/2018**

Les membres qui ont délibéré lors de cette séance sont :

Collège I :

- ↳ Mrs BAUER(T), Mme LEBLANC(T), qualifiés en matière de recherche biomédicale
- ↳ Mme CASTANET(S), pédiatre
- ↳ Mr LADNER(T), qualifié en matière de biostatistique ou d'épidémiologie
- ↳ Mme BAUER(S), infirmière

Collège II :

- ↳ Mme BONNET(T), psychologue
- ↳ Mmes PANZERI-HEBERT(T), POULET(s) juristes
- ↳ Mr SCHAPMAN(T), représentant d'associations agréées de malades ou d'usagers du système de santé

AVIS DU COMITÉ D'ÉTHIQUE

(à transmettre au secrétariat autorisation de projet :
autorisation-projet@recherche.gouv.fr)

Date 01/02/2019

Référence du dossier :# 18491-2018113007418481-v4

Titre du Projet : Etude des effets d'un traitement par Ultrasons focalisés de haute intensité sur l'endométriiose à partir d'un modèle murin

1- Avis éthique sur le projet : Favorable
 Défavorable

Motif(s) en cas d'avis défavorable :

2- Proposition de reclassement des procédures expérimentales selon le degré de gravité indiqué par le responsable de projet : oui non

Procédure(s) reclassée(s) et proposition de reclassement :

o procédure n° :

reclassement :

(le bloc Procédure(s) reclassée(s) et proposition de reclassement est à reproduire le cas échéant)

3- En application de l'article R.214-120 du décret n°2013-118 du 1^{er} février 2013, le projet devra t'il bénéficier d'une appréciation rétrospective à l'issue de sa réalisation : oui non

4- Le cas échéant (cf point 4.3 du dossier), avis sur la réutilisation d'un animal pour autant que l'animal n'ait pas été utilisé, préalablement à ce projet, plus d'une fois dans une procédure expérimentale entraînant une douleur intense, de l'angoisse ou une souffrance équivalente (article R.214-113 du décret n°2013-118 du 1^{er} février 2013) :

Favorable Défavorable

Motif(s) en cas d'avis défavorable :

CECCAPP N°CEO15, M. Bernard
VERRIER, Président du Comité



ANNEXE 8 : Autorisation projet d'étude HIFU et sur modèle murin d'endométriose. (1 page)



MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR,
DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE

Paris, le 3 mars 2019

Objet : Notification de décision relative à l'autorisation de projet utilisant des animaux à des fins scientifiques

Direction générale de la
recherche et de l'innovation

Services de la performance, du
financement et de la
contractualisation avec les
organismes de recherche

Département de la culture
scientifique et des relations avec
la société

Culture Animaux utilisés à des
Fins Scientifiques - AFIS -

Affaire suivie par
Virginie Vallat
Chargée de mission
Responsable de la cellule AFIS

MéL
virginie.vallat@recherche.gouv.fr

autorisation
projet@recherche.gouv.fr

1 rue Descartes
75231 Paris Cedex 05

En application des dispositions du code rural et de la pêche maritime, notamment ses articles R.214-87 à R.214-126, le projet :

- référencé sous le numéro APAFIS/18491-2018113007418481 v4
- ayant pour titre : Etude des effets d'un traitement par Ultrasons focalisés de haute intensité sur l'endométriose à partir d'un modèle murin
- déposé par l'établissement utilisateur : Animalerie Commune Rongeurs de Rockefeller, numéro d'agrément B693881001, dont le responsable est Monsieur Frédéric FLEURY,
- et dont la responsabilité de la mise en œuvre générale du projet et de sa conformité à l'autorisation est assurée par : Monsieur Charles DUMONTET, Madame Laura BARROT,

est autorisé.

L'autorisation de projet est accordée, sous réserve de la validité de l'agrément de l'établissement utilisateur, pour une durée de 5 ans à compter de la présente notification.

Le projet précité a été évalué sur le plan éthique par le comité d'éthique en expérimentation animale n°015 et a reçu un avis favorable.

Ce projet ne fera pas l'objet, à l'issue de sa réalisation, d'une appréciation rétrospective.

Pour la ministre et par délégation
l'adjoint au chef du service de la performance, du
financement et de la contractualisation avec les
organismes de recherche

Damien ROUSSET

Monsieur Frédéric FLEURY
Animalerie Commune Rongeurs de Rockefeller

PHILIP Charles-André

(charles-andre.philip@chu-lyon.fr / caphilip@hotmail.fr)

TITRE : Description, évaluation et perfectionnement d'une nouvelle technique de prise en charge de l'endométriiose profonde postérieure recto-sigmoïdienne par ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU) échoguidés par voie transrectale.

Thèse de doctorat d'université : Lyon 2020

RESUME :

OBJECTIFS : Dans cette thèse nous avons décrit une nouvelle technique de prise en charge de l'endométriiose profonde postérieure recto-sigmoïdienne par ultrasons focalisés de haute intensité échoguidés par voie transrectale (TR-USgHIFU), avant de rechercher les facteurs limitants de cette technique ainsi que les moyens d'améliorer sa faisabilité et son efficacité.

MATERIEL ET METHODES : Nous avons tout d'abord conduit une étude clinique de phase I pour tester la faisabilité du traitement par TR-USgHIFU à l'aide de la sonde FocalOne®. Nous avons ensuite réalisé une étude sur pièces anatomiques visant à rechercher les facteurs limitant l'utilisation de la sonde FocaleOne® et à tester un autre prototype de sonde HIFU de plus petite taille et monté sur un endoscope souple. Nous avons également réalisé une étude clinique observationnelle pour mesurer l'atténuation acoustique des lésions d'endométriiose recto-sigmoïdienne et de l'intestin normal. Nous avons enfin mis au point un modèle murin d'endométriiose sous-cutané pour évaluer les effets anatomo-pathologiques des HIFU sur l'endométriiose.

RESULTATS : Nous avons inclus 23 patients dans l'étude clinique entre juin 2015 et octobre 2019 dont 20 ont pu être traitées (faisabilité de 87%). Aucun effet indésirable grave n'a été rapporté. Nous n'observons pas de modification significative du volume des lésions à 6 mois, mais nous rapportons une amélioration significative des symptômes douloureux digestifs et gynécologiques ainsi qu'une amélioration de la qualité de vie des patientes. Les analyse sur pièces anatomiques et sur IRM démontrent le rôle du sacrum et de la charnière recto-sigmoïdienne dans les limitations mécaniques de la sonde FocalOne®. L'utilisation d'une sonde moins encombrante avec une focale plus courte semble être bénéfique pour augmenter la faisabilité du traitement. Notre étude sur 13 patientes traitées chirurgicalement d'un nodule du rectum ou du sigmoïde, a montré que l'atténuation à 3 MHz de l'endométriiose digestive est de 50,2 Np/m. Cette valeur était significativement plus élevée que celle de l'intestin sain (32,8 ; p<0,001). Nous avons enfin montré que le modèle murin hétérologue sous-cutané « BALB/c-nude#Ishikawa » était fiable et performant pour l'étude des effets des HIFU sur l'endométriiose profonde digestive, en raison notamment d'une atténuation acoustique remarquablement proche de celle de l'endométriiose recto-sigmoïdienne. Grâce à ce modèle nous avons démontré que le traitement HIFU provoquait une nécrose de type « ischémique » et de « coagulation » au niveau de la cible.

CONCLUSION : Le traitement par TR-USgHIFU dans l'endométriiose recto-sigmoïdienne est faisable et sûr. Son efficacité morphologique reste à démontrer mais son efficacité clinique significative est prometteuse. Il pourrait s'agir d'une alternative minimalement invasive de choix pour remplacer le traitement chirurgical dans cette indication, en particulier pour les lésions les plus basses situées.

MOTS CLES :

Ultrason Focalisés de Haute Intensité (HIFU / FUS)

Endométriiose Profonde Postérieure

Endométriiose Recto-sigmoïdienne / Endométriiose digestive

Chirurgie Minimalement Invasive