HAL
open science

Traitement des lésions osseuses par Ultrasons Focalisés de Haute Intensité : de la simulation aux applications cliniques

Fabrice Bing

▶ **To cite this version:**

Fabrice Bing. Traitement des lésions osseuses par Ultrasons Focalisés de Haute Intensité : de la simulation aux applications cliniques. Ingénierie biomédicale. Université de Strasbourg, 2018. Français. NNT : 2018STRAD045 . tel-02179447v1

HAL Id: tel-02179447

https://theses.hal.science/tel-02179447v1

Submitted on 10 Jul 2019 (v1), last revised 10 Jul 2019 (v2)

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

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

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

ÉCOLE DOCTORALE 269

UMR 7357

THÈSE présentée par :

Fabrice BING

soutenue le : 22 novembre 2018

pour obtenir le grade de : **Docteur de l'université de Strasbourg**

Discipline/ Spécialité : Imagerie médicale

Traitement des lésions osseuses par Ultrasons Focalisés de Haute Intensité :

de la simulation aux applications cliniques

THÈSE dirigée par :

GANGI Afshin	Professeur, Université de Strasbourg
DE MATHELIN Michel	Professeur, Université de Strasbourg

RAPPORTEURS :

CHAPELON Jean-Yves	Directeur de Recherche INSERM, Labtau
DE BAERE Thierry	Professeur, Institut Gustave Roussy

AUTRES MEMBRES DU JURY :

ANXIONNAT René	Professeur, Université de Nancy
PALUSSIERE Jean	Docteur, Institut Bergonié
VAPPOU Jonathan	Chargé de Recherche, CNRS, ICube

Je tiens à remercier :

Jonathan Vappou *qui, par son encadrement rigoureux et son esprit critique, a permis la construction et l'aboutissement de ce travail.*

Paolo Cabras, *qui a réalisé la partie simulation, pour sa disponibilité et son engagement.*

Les ***Professeurs Gangi*** *et* ***De Mathelin****, qui m'ont permis de continuer ce travail malgré les distances.*

Les ***Pr Jean-Yves Chapelon et Thierry De Baère*** *pour avoir accepté d'être rapporteurs de cette thèse. J'adresse également toute ma gratitude au* ***Pr René Anxionnat et au Dr Jean Palussière*** *pour m'avoir fait l'honneur de faire partie du jury de cette thèse.*

Les ***équipes médicale et paramédicale du Service d'Imagerie du CHANGE*** *pour leur soutien, et celles du* ***Service d'Imagerie interventionnelle percutanée et vasculaire de Strasbourg****, avec lesquelles j'ai eu le plaisir de travailler. Ainsi, je remercie encore le* ***Professeur Afshin Gangi*** *qui, par la transmission de son savoir, contribue au développement de l'imagerie interventionnelle dans d'autres centres dont le mien. Je remercie sincèrement le* ***Dr Pierre Bessou*** *avec qui j'ai réalisé mes premières cimentoplasties au CHU de Grenoble, et l'équipe de neuroradiologie interventionnelle du CHU de Montréal, les* ***Pr Jean Raymond, Daniel Roy et Alain Weill,*** *qui m'ont communiqué avec rigueur et passion, leur savoir-faire scientifique et interventionnel.*

Merci ***mes chers parents*** *pour votre soutien indéfectible. Merci* ***mes chers beaux-parents*** *pour votre précieux accompagnement.*
Anne-Claire, mon Amour, *merci pour le lien indispensable et si riche qui me lie à toi. Merci à* ***Rémi, Camille et Colin,*** *de grandir si bien. Je vous admire autant que je suis fier de vous quatre. Avec tout mon Amour.*

Table des matières

INTRODUCTION **10**

PREMIERE PARTIE TUMEURS OSSEUSES ET HIFU : ETAT DE L'ART **13**

OSTEOMES OSTEOÏDES ET METASTASES **14**

EPIDEMIOLOGIE, CLINIQUE, PRESENTATION RADIO-HISTOLOGIQUE 14

Ostéomes ostéoïdes *14*

Epidémiologie et présentation clinique 14

Présentation radio-histologique 14

Métastases osseuses *15*

Epidémiologie et présentation clinique 15

Physiopathologie 15

ABLATION TUMORALE INVASIVE GUIDEE PAR L'IMAGERIE : OBJECTIFS, TECHNIQUE, AVANTAGES ET LIMITES AU REGARD DES AUTRES THERAPIES 17

Définition *17*

Objectifs des traitements d'ablation locale *17*

Technique : l'ablation en 4 étapes *18*

Planification 18

Ciblage 18

Monitoring 18

Contrôle per-procédure et final 19

Etapes associées à l'ablation thermique percutanée *20*

Avantages et limites respectifs des différentes modalités thérapeutiques *20*

Alternatives à l'ablation percutanée : avantages et limites 21

Ostéome ostéoïde 21

Métastases 21

Ablation percutanée : avantages et limites 23

Ostéome ostéoïde 23

HIFU : MODE DE FONCTIONNEMENT ET APPLICATION AUX TUMEURS OSSEUSES **26**

HISTORIQUE, PRINCIPES DE FONCTIONNEMENT ET APPLICATIONS CLINIQUES ACTUELLES 26

Bref historique des ultrasons thérapeutiques *26*

Principes de fonctionnement *27*

Instrumentation pour les thérapies ultrasonores 27

Le transducteur 27

Le générateur 27

Le logiciel de planification, de pilotage et de suivi du traitement 28

Le guidage de l'intervention par imagerie médicale 28

Effets cellulaires, tissulaires voire systémiques des HIFU 32

Présentation des effets biologiques 32
Effets thermiques 34
Effets mécaniques 36
Effet immunomodulateur 37
Des effets biologiques à l'efficacité thérapeutique attendue 38
Applications cliniques actuelles 38

APPLICATIONS AUX TUMEURS OSSEUSES : ETAT DE L'ART 40

CARACTERISTIQUES PHYSIQUES ET BIOMECANIQUES DES TISSUS ET MATERIAUX EN INTERACTION AVEC LES US 40
Densité 40
Tissus biologiques 40
Ciment 41
Conductivité thermique et capacité thermique 41
Os 41
Ciment 42
Perfusion tissulaire 42
Atténuation et absorption acoustique 44
Définition 44
Relation densité osseuse et atténuation 46
INTERACTION DES HIFU AVEC L'OS, LES TISSUS MOUS ET LE MATERIEL CHIRURGICAL 46
Modélisation et études précliniques 47
Optimisation de la dispersion thermique dans l'os 51
Données de l'ablation thermique invasive 51
Courbes thermiques osseuses 51
Particularité des lésions rachidiennes et sacrées : données de l'ablation invasive et extrapolation au tir HIFU 53
Fréquence, nombre de tirs, puissance, focale : quels paramètres pour une ablation osseuse optimale ? 54
Fréquence des HIFU 55
Nombre et durée des sonications, délai inter-tir 55
Puissance et focale 56
Particularité de la thermométrie de l'os 58
Modification des paramètres physiques et biomécaniques des tissus secondaires aux sonications 58
Variations de l'atténuation pendant les tirs HIFU 58
Biomécanique de l'os à distance d'une ablation HIFU 59
ETUDES ANIMALES ET CLINIQUES PORTANT SUR L'APPLICATION DES HIFU DANS L'ABLATION OSSEUSE 60
SYNTHESE 61
Données précliniques 61
Propriétés physiques des tissus 61
Optimisation des tirs HIFU 62
Etudes cliniques 62

SECONDE PARTIE ETUDES *IN VITRO* ET *IN VIVO* 64

TIRS HIFU *IN VITRO* ET *IN VIVO* : ETUDE DES VARIATIONS DES DONNEES THERMIQUES EN FONCTION DE LA FOCALISATION DU TIR **65**

TECHNIQUE : GENERALITES 65

Outils et matériels pour la thérapie HIFU *65*

Ciblage et monitoring par IRM *66*

ETUDES IN VITRO 69

Matériels et méthodes *69*

Résultats *72*

Tirs sur l'échantillon osseux 72

Tirs sur les galettes de ciment 74

ETUDES *IN VIVO* 76

Matériels et méthodes *76*

Résultats *79*

DISCUSSION (SYNTHESE *IN VITRO* ET *IN VIVO*) 80

DETERMINATION DU COEFFICIENT D'ABSORPTION A DU PMMA (A_{PMMA}) **82**

MATERIELS ET METHODES 82

RESULTATS 84

DISCUSSION 84

TROISIEME PARTIE SIMULATION **86**

MATERIELS ET METHODES **87**

ENVIRONNEMENT DE SIMULATION : K-WAVE 87

PROTOCOLE GENERAL 88

Configuration 1 : Focalisation médullaire (profond) *89*

Configuration 2 : Focalisation à l'interface tissu mou-os (superficiel) *89*

Configuration 3 : Focalisation dans la corticale (intermédiaire) *90*

CREATION DU DOMAINE DE SIMULATION 90

PARAMETRES DE LA SIMULATION 92

CREATION D'UNE IMAGE DE THERMOMETRIE IRM A PARTIR DES RESULTATS K-WAVE 92

RESULTATS **95**

SIMULATION AVEC K-WAVE 95

Simulation avec α_{os} = 9.9 dB/cm *96*

Simulation avec α_{os} = 4.7 dB/cm *98*

COMPARAISON DE LA SIMULATION K-WAVE ET DE LA THERMOMETRIE-IRM 99

DISCUSSION **106**

POSITION DU FOYER 106

COEFFICIENT D'ABSORPTION A_{OS} 106

CONCLUSION 108

QUATRIEME PARTIE ETUDE DE FAISABILITE CLINIQUE 109

ABLATION PAR HIFU DES OSTEOMES OSTEOÏDES ET DES METASTASES OSSEUSES : ETUDE DE FAISABILITE A PARTIR DES CAS TRAITES PAR ABLATION THERMIQUE INVASIVE 110

MATERIEL ET METHODES 110

RESULTATS 115

DISCUSSION 117

EVALUATION DE L'IMPACT D'UNE AIGUILLE DE DISSECTION SUR LA DISTRIBUTION DES US 120

INTRODUCTION 120

MATERIELS ET METHODES 120

RESULTATS 122

DISCUSSION 123

CONCLUSION 126

CONCLUSION GENERALE 127

BIBLIOGRAPHIE 130

ANNEXES 142

RESUME / ABSTRACT 149

Liste des tableaux

Tableau 1. Score de Mirels. 22

Tableau 2. Principaux effets biologiques obtenus par ultrasons. 34

Tableau 3. Principaux systèmes commerciaux disponibles et leurs indications. 39

Tableau 4. Atténuation et fréquence des US. 44

Tableau 5. Valeurs d'atténuation et d'impédance acoustique (mesure à 37°C).* 45

Tableau 6. Valeurs de α_{PMMA} (f = 1MHz) pour les trois types de ciment. 84

Tableau 7. Valeurs physiques utilisées pour la simulation (les références sont entre crochets). 89

Tableau 8. Paramètres de simulation. 92

Liste des figures

Figure 1. Localisation du nidus selon Kayser [3]..... 14

Figure 2. Exemple de techniques combinées..... 20

Figure 3. Imagerie de température par IRM lors d'une ablation HIFU dans le muscle. 31

Figure 4. Effets biologiques des ultrasons selon les intensités acoustiques I_{sppa} et I_{spta}..... 33

Figure 5. Simulation d'un champ de pression acoustique dans les 3 plans..... 35

Figure 6. Hyperthermie et HIFU..... 36

Figure 7. Influence du nombre de tir sur l'effet perfusion en hyperthermie..... 43

Figure 8. Relation entre la fréquence de l'onde et le coefficient d'atténuation des tissus..... 45

Figure 9. Modèle de lésion tumorale osseuse corticale..... 47

Figure 10. Exemple de lésion lytique de l'aile iliaque accessible à une ablation HIFU. Source : HUS..... 48

Figure 11. Courbe thermique après des sonications dans la prostate de chien. 50

Figure 12. Lésions dans du gel secondaires à l'interaction des HIFU avec différents matériaux. 51

Figure 13. Simulation de tir aux fréquences 500, 1000 et 1500 kHz à une profondeur de 100 mm dans un tissu de 5 $Np.m^{-1}.MHz^{-1}$. 55

Figure 14. Types de focalisation des HIFU sur l'os..... 57

Figure 15. Reconstruction osseuse après une ablation HIFU. 60

Figure 16. Générateur et adaptateur d'impédance. 65

Figure 17. Exemple du logiciel de planification HIFU développé par Image Guided Therapy. 66

Figure 18 : Image MR-ARFI (droite) obtenue dans un gel homogène avec le transducteur monoélément 2.7 MHz 67

Figure 19. Lésions thermo-induites par HIFU dans le gel. 68

Figure 20. Essai HIFU sur muscle strié (bœuf), placé dans de la gélatine. 68

Figure 21. Tir HIFU dans le muscle adducteur du cochon..... 69

Figure 22. Montage expérimental : fixation du transducteur (f=2.7MHz) au cadre par l'intermédiaire d'un système articulé réglable en profondeur et en angulation. 70

Figure 23. Tirs réalisés sur l'échantillon osseux (transducteur HIFU 1 MHz). IRM, T2 BLADE. 71

Figure 24. Image thermométrique obtenue après un tir profond. 72

Figure 25. Configuration 1 : tir profond (P= 39 W (3%), durée 90 secondes) (en abscisse : temps en secondes ; ordonnée : température en °C, élévation relative)..... 73

Figure 26. Configuration 2 : tir superficiel à l'interface os-gélatine (P= 39 W (3%), 90 secondes) (en abscisse : temps en secondes ; ordonnée : température en °C, élévation relative)..... 73

Figure 27. Configuration 3 : tir sous-cortical, (P =39 W (3%), 90 secondes) (en abscisse : temps en secondes ; ordonnée : température en °C, élévation relative)..... 74

Figure 28. Carte thermique couleur (ciment) montrant le positionnement des 3 points pour lesquels les courbes ont été réalisées (cf fig. 29). 74

Figure 29. Courbes thermiques en fonction du temps pour les tirs superficiels et profonds réalisés sur les deux échantillons. (Abscisse = frame #, 1 frame toutes les 2.05 s) 75
Figure 30. Setup expérimental in vivo. 77
Figure 31. Focalisation superficielle et profonde sur l'ilium du cochon. 78
Figure 32. Carte thermique in vivo pour la coupe centrale. 79
Figure 33. Courbes thermiques des points central (1), vertical (2) et latéral (3) (de gauche à droite) pour une focalisation superficielle (ligne du haut) et profonde (ligne du bas). Résultats obtenus pour la coupe centrale. (Abscisse = frame#, 3.2 secondes par frame) 80
Figure 34. Schéma du dispositif de mesure. 82
Figure 35. Photographie des échantillons de ciment testés avec le poids en gramme de la poudre mélangée avec 10 ml de méthacrylate de méthyle. 83
Figure 36. Histogramme montrant les valeurs rapportées de coefficient d'atténuation pour différents tissus. .. 84
Figure 37. Cartes de pression p_{rms} (unités en Pa) (a), de source de chaleur Q (en $W.m^{-3}$) (b) et de l'élévation de température T (en °C) (c). 88
Figure 38. Captures d'écran de l'interface graphique utilisé pour la segmentation manuelle (a) et le recalage du transducteur (b). 92
Figure 39. Pas de l'algorithme de sous-échantillonnage permettant d'obtenir des images de thermométrie synthétiques à partir des résultats de simulation thermique k-wave. 94
Figure 40. Image IRM de la coupe passant par le foyer nominal du faisceau ultrasonore. 95
Figure 41. Courbes thermiques avec α_{os} = 9.9 dB/cm. 96
Figure 42. Images de thermométrie pour les 3 tirs (profondeur – cas 1, interface – cas 2, et sous cortical – cas 3). 97
Figure 43. Graphique représentant les évolutions de la température pour les pixels montrés en Fig. 40 et pour 3 coupes « adjacentes », avec α_{os} 4.7 dB/cm. 98
Figure 44. Évolution des températures déterminées par thermométrie-IRM pour les trois points de mesure et les trois configurations de tir. 100
Figure 45. Exemples d'images de thermométrie « synthétiques » (en bas) obtenues à partir des résultats des simulations thermiques k-wave (en haut) pour α_{os} = 9.9dB/MHz/cm. 101
Figure 46. Graphiques montrant les évolutions de température (α_{os} = 9.9 dB/cm) des 3 voxels de mesure (point 1, 2 et 3) pour 3 coupes adjacentes et les deux discrétisations de l'espace décrites : synthétique (nommée « MR-like ») et k-wave. 102
Figure 47. Évolution thermique pour un point proche de la surface (point 1) pour les configurations 1 (foyer profond, courbes rouge et bleue) et 2 (foyer superficiel, courbes jaune et violette), avant (« kwave ») et après (« MR-like ») sous-échantillonnage et pour deux valeurs de α_{os}. 103
Figure 48. Comparaison de l'évolution de température entre thermométrie IRM et thermométrie IRM « synthétique » avec deux valeurs d'absorption acoustique de l'os. 105

Figure 49. Comparaison de l'évolution de température entre thermométrie IRM et thermométrie IRM « synthétique » avec deux valeurs d'absorption acoustique de l'os. Configuration avec foyer nominal en ***profondeur*** *(courbes bleues) et* ***dans la corticale*** *(courbes rouges). 105*
Figure 50. OO, groupe (a). 111
Figure 51. Métastase, groupe (a). 112
Figure 52. OO, groupe (b). 112
Figure 53. Métastase, groupe (b). 113
Figure 54. OO, groupe (c) 114
Figure 55. Métastase, groupe (c) 114
Figure 56. Classification des métastases et OOs en fonction de la faisabilité de l'ablation HIFU. 115
Figure 57. Classification des lésions en 3 catégories pour les métastases et les OOs. 116
Figure 58. Densité des métastases et des nidus des OOs (sclérotiques, lytiques ou mixtes) classés dans les catégories (a) et (b). 117
Figure 59. Dispositif expérimental. 121
Figure 60. Schéma du montage expérimental 122
Figure 61. Cartographie montrant la distribution de la pression acoustique dans le plan perpendiculaire au faisceau ultrasonore (1 px = 0.5 mm). Unités arbitraires, normalisées par rapport au maximum de pression. . 123

Liste des annexes

Annexe 1 ***Etudes animales*** *: tableau comparatif des études sur l'os et le nerf..... 142*

Annexe 2. Principales ***études cliniques*** *portant sur le traitement HIFU des* ***métastases osseuses*** *..... 144*

Annexe 3. Principales ***études cliniques*** *portant sur le traitement HIFU des* ***ostéomes ostéoïdes*** *..... 145*

Annexe 4. ***Propriétés physiques*** *des tissus 147*

Liste des abréviations

α : coefficient d'absorption spécifique

λ : longueur d'onde

μ : coefficient d'atténuation

ρ : densité

D : diffusivité thermique

I : intensité acoustique

I_{sppa} : Spatial Peak Pulse Average Intensity

I_{spta} : Spatial Peak Temporal Average Intensity

p_{rms} : racine carrée de la moyenne (*root mean square*) de la pression p

Q : source de chaleur apportée par l'énergie ultrasonore égale à $Q = 2\alpha I$

Q_m : source de chaleur d'origine physiologique

T : température du tissu

C_T : capacité thermique massique

k_T : conductivité thermique

w : taux de perfusion

ARFI : Acoustic Radiation Force Imaging

PRFS : Proton Resonance Frequency Shift

FSPGR : Fast Spoiled Gradient Echo

PMMA: polyméthylacrylate

Introduction

Les Ultrasons Focalisés de Haute Intensité (HIFU) sont une technique d'ablation non-invasive et non-ionisante dont le principe consiste à appliquer une énergie acoustique permettant d'obtenir un échauffement tissulaire contrôlé dans le temps et l'espace. Les indications cliniques les plus courantes des HIFU sont l'ablation des fibromes utérins et des lésions prostatiques. En pathologie osseuse, de récentes publications portant sur le traitement curatif de lésions osseuses bénignes (ostéome ostéoïde) ou le traitement palliatif des douleurs métastatiques osseuses, montrent l'intérêt actuel de la communauté scientifique et médicale pour cette nouvelle alternative thérapeutique.

Concernant ***l'ostéome ostéoïde***, l'objectif du traitement est la destruction du nidus tumoral, cœur de la lésion à l'origine d'une inflammation locale potentiellement invalidante. Le traitement de choix de l'ostéome ostéoïde est la destruction thermique percutanée (radiofréquence ou laser), dont les résultats sont très satisfaisants. Les douleurs liées aux ***métastases osseuses*** sont multifactorielles et s'expliquent notamment par l'infiltration tumorale du périoste, richement innervé. Le contrôle de ces douleurs, à l'origine d'une dégradation notable de la qualité de vie, constitue un enjeu majeur de la prise en charge des patients en oncologie. Plusieurs possibilités thérapeutiques sont disponibles : traitements généraux (antalgiques), locaux irradiants (radiothérapie) ou mini-invasifs guidés par l'imagerie permettant l'ablation par effet thermique (échauffement par radiofréquence ou laser, congélation par cryothérapie) et la consolidation (cimentoplastie, vissage). Ces traitements présentent des inconvénients spécifiques : effets secondaires des morphiniques, insuffisance médullaire ou névrite post-radique, infection, hémorragie ou lésions collatérales nerveuses pour les traitements percutanés.

La thérapie par HIFU nécessite une infrastructure particulière et une concertation multidisciplinaire : l'efficacité et la sécurité du traitement reposent sur l'utilisation d'un système incluant notamment la planification de la thérapie, le contrôle balistique et thermique par IRM avec un monitoring en temps réel. L'énergie acoustique déposée lors d'un traitement par HIFU permet d'obtenir des échauffements aboutissant à la dénaturation des protéines et la lyse cellulaire tumorale. En cas d'infiltration tumorale périostée, cette énergie permet également de détruire les fibres nerveuses nociceptives.

Les résultats à court terme des traitements par HIFU des lésions osseuses rapportés dans la littérature sont encourageants. Cependant, il persiste des incertitudes sur la dose totale d'énergie acoustique à appliquer, les localisations anatomiques précises à cibler et les fenêtres temporelles d'application de cette énergie pour une efficacité optimale sans être délétère. Concernant la balistique, certaines structures dont l'os (une côte par exemple) ou de l'air (tube digestif, poumon ou air sur la peau) sont à l'origine de variations brutales d'impédance ne permettant pas une bonne pénétration des ultrasons (diminution de l'efficacité) et pouvant entraîner des échauffements à distance et donc des lésions collatérales sur les sites de diffusion ou réflexion (diminution de la sûreté).

D'autres paramètres, peu étudiés dans les publications, tels que la structure de l'os tumoral (condensation, lyse, réaction périostée) ou encore la présence de matériel médical (ciment, aiguilles de protection) sont également à prendre en compte pour le calcul de la dose thermique efficace. Les mouvements des organes par respiration ou déplacement du patient compliquent les analyses thermométriques tout en dégradant la précision des tirs. Enfin, la diffusion de la chaleur vers les structures avoisinantes doit être maîtrisée afin de ne pas méconnaître un échauffement iatrogène d'un organe à proximité de la lésion.

Les **objectifs** de la thèse sont :

- de **comprendre les différents paramètres physiques et biologiques impliqués dans la diffusion de l'énergie thermique**, ceci dans le but d'optimiser la répartition énergétique et de permettre ainsi une destruction de la cible tout en préservant les structures non tumorales au contact. La maîtrise de ces paramètres doit permettre d'affiner les indications des HIFU dans la pathologie osseuse. L'étude part d'un modèle de simulation de propagation de l'énergie déposée dans l'os, dans différents tissus ou matériaux (ciment ou PMMA).
- de **comparer les résultats de cette modélisation à ceux obtenus expérimentalement dans un modèle *in vitro* et *in vivo***. Des tirs HIFU sont réalisés sur l'os du cochon en modifiant la profondeur de la focale. D'autre part, le radiologue peut être amené à appliquer des HIFU sur des lésions osseuses déjà cimentées, en raison d'une persistance des douleurs ou d'envahissement des tissus mous au contact. Nous avons donc étudié l'incidence de la présence de PMMA pouvant être présent au contact du site lésionnel, sur le comportement des ultrasons.
- **d'extrapoler ces résultats aux cas déjà traités** dans le service d'imagerie interventionnelle des Hôpitaux de Strasbourg par d'autres modalités de radiologie interventionnelle mini-

invasive, en effectuant une analyse des images des lésions (nature du tissu tumoral, localisation et accessibilité, relation anatomique). Enfin, l'ablation thermique d'une lésion peut nécessiter le placement d'aiguille de dissection dans le but de protéger certaines structures. Nous avons donc déterminé l'impact éventuel d'aiguilles placées sur la zone de tir, sur la précision des tirs HIFU.

La première partie (tumeurs osseuse et HIFU : état de l'art) propose une vision globale de la problématique « tumeur osseuse » par une approche clinique et thérapeutique, afin de comprendre les indications de la thérapie HIFU dans la pathologie osseuse. Ces résultats sont confrontés aux résultats obtenus *in vitro* et *in vivo* dans la seconde partie (étude in vitro/in vivo), qui s'intéresse également à l'interaction des HIFU avec le ciment. Dans la troisième partie (Simulation) sont présentés les résultats de la simulation de tirs HIFU dans un modèle osseux. Enfin, la quatrième partie (étude de faisabilité) présente une analyse des dossiers cliniques dans une étude rétrospective des lésions osseuses traitées par ablation thermique, en évaluant la faisabilité d'une ablation HIFU, en terminant par l'évaluation de l'impact d'une aiguille de dissection placée dans le champ acoustique.

Première partie

Tumeurs osseuses et HIFU : état de l’art

Ostéomes ostéoïdes et métastases

Epidémiologie, clinique, présentation radio-histologique

Ostéomes ostéoïdes

Epidémiologie et présentation clinique

L'ostéome ostéoïde (OO) est une tumeur osseuse bénigne, touchant préférentiellement l'homme entre 10 et 25 ans. Le tibia et le fémur sont les deux sites de prédilection. Le squelette axial est concerné dans 10% des cas. La douleur liée à l'OO est typiquement nocturne et calmée par l'aspirine ou les AINS. L'OO peut entraîner une déformation osseuse, une scoliose et une atrophie musculaire, éléments réversibles après traitement, en particulier chez les enfants.

Présentation radio-histologique

L'OO est composé d'un nidus central formé d'ostéoblastes, richement vascularisé et innervé [1]. La production de prostaglandine dans le nidus génère une inflammation locale, une hyperhémie et une croissance osseuse périnidale (sclérose périphérique) [2]. Selon la classification de Kayser [3], on distingue le nidus de localisation sous-périostée, intracorticale, endostéale et médullaire (Fig. 1).

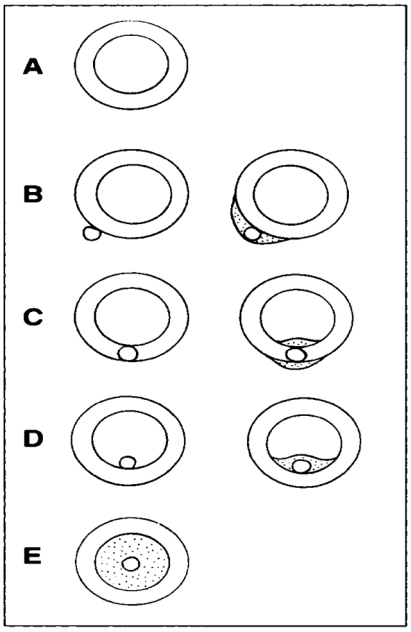


Figure 1. Localisation du nidus selon Kayser [3]

A. Os normal

B. OO sous-périosté (avec et sans sclérose)

C. OO intra-cortical (avec et sans sclérose)

D. OO endostéal (avec et sans sclérose)

E. OO médullaire

La présentation en imagerie est variable. L'aspect typique est une image lacunaire centrale (nidus) entourée d'une sclérose (hyperdensité scanographique). En IRM, le nidus est en hyposignal T1-hypersignal T2, et prend massivement le contraste. L'os périnidal peut être le siège d'une réaction inflammatoire en hypersignal T2. L'IRM est particulièrement intéressante pour le suivi : en post-ablation, le nidus apparaît en hyposignal T1 et T2, entouré d'une bande en hypersignal T2 qui s'étend à l'os normal [4], [5]. Le rehaussement nidal est moins marqué [6]. En diffusion, le nidus présente une ADC augmenté et une réduction de sa perfusion [7]. Ces descriptions post-ablation sont utilisées pour évaluer l'efficacité des HIFU [8].

Métastases osseuses

Epidémiologie et présentation clinique

La métastase osseuse traduit la présence des cellules tumorales dans le tissu osseux. Les cellules tumorales proviennent d'une tumeur maligne primitive, dont le tropisme osseux varie d'une lésion à l'autre : les cancers les plus ostéophiles sont le sein, la prostate, la thyroïde, le poumon et le rein (présence de métastases osseuses en post mortem dans 73% des cas pour le poumon et 35% des cas pour le rein) [9]. La dissémination métastatique osseuse est une cause élevée de mortalité. Par exemple, au moment du diagnostic du cancer du sein, la survie à 5 ans est de 90% sans métastase et chute à 10% en présence de métastase [10]. Le pronostic est également aggravé par l'existence concomitante de métastases viscérales [10], [11].

Les métastases osseuses sont souvent multiples et indolores au moment de leur diagnostic. La douleur est le symptôme le plus fréquent (50-90%) [12], [13]. Elle est d'installation insidieuse, augmente en intensité pour devenir permanente et très invalidante. La douleur est multifactorielle : destruction osseuse, fracture pathologique, infiltration tissulaire, contraction musculaire réactionnelle, compression ou infiltration nerveuse, production de facteurs de croissance, cytokines, endothéline-1 [14]. Un patient sur deux présentant des métastases osseuses développe au moins un évènement osseux (*skeletal related event*-SRE) en l'absence de traitement spécifique [15]. Un évènement osseux correspond à la présence de douleurs nécessitant une radiothérapie palliative, la survenue d'une fracture pathologique, d'une compression médullaire ou d'une hypercalcémie.

Physiopathologie

La métastase peut être lytique, condensante ou mixte. Cette perturbation du remodelage osseux résulte du détournement de l'activité des ostéoblastes et ostéoclastes par la cellule tumorale [9].

Il existe d'ailleurs une synergie entre les cellules osseuses et tumorales : la cellule tumorale stimule l'ostéoclaste et inhibe l'ostéoblaste. La résorption entraîne une augmentation des facteurs de croissance qui stimulent les cellules tumorales. Ce cercle vicieux (« bone cycle ») est la cible de nouvelles thérapies [9], [16]. Le cancer de la prostate donne davantage des lésions condensantes alors que les cancers du poumon et du sein donnent des métastases ostéolytiques ou mixtes. Cette vision est en fait très simplifiée : concernant le cancer du sein par exemple, 48% des lésions sont lytiques, 38% mixtes et 13% condensantes [17]. D'autre part, des processus de résorption et condensation coexistent dans une même lésion [18].

Imagerie

Le **scanner** est utilisé pour comptabiliser le nombre de lésions osseuses et rechercher d'autres localisations (viscérales). Un patient est dit *oligométastatique* s'il existe moins de 3 lésions. Cette notion est importante car il est possible d'envisager un traitement curatif dans ces situations, en tenant compte d'autres paramètres (nature du primitif, type histologique, données de la biologie moléculaire) : c'est un ensemble d'arguments clinico-radio-histologiques qui permet de retenir l'indication d'un traitement local. Le scanner permet également d'évaluer le risque fracturaire en permettant une analyse de la qualité de la trame osseuse. Sur l'**IRM**, on recherche une infiltration tumorale de l'os, une épidurite en cas d'atteinte rachidienne et un envahissement des parties molles. Le caractère hypervasculaire des métastases rénales est évalué sur le scanner ou l'IRM injecté. Enfin, la **scintigraphie** osseuse aux biphosphonates (99mTc) est sensible pour la détection des lésions condensantes (prostate) alors que la **TEP** au FDG-(18F) est plus sensible pour celle des lésions lytiques (sein, colon, bronche).

Ainsi, l'aspect de l'os tumoral, le volume de la lésion et la localisation tumorale sont autant de paramètres qui permettront de choisir le traitement local (chirurgie, radiothérapie, ablation percutanée). Si l'ablation est retenue, souvent en association avec la radiothérapie, ces paramètres permettent de choisir le type d'ablation et d'envisager une consolidation.

Ablation tumorale invasive guidée par l'imagerie : objectifs, technique, avantages et limites au regard des autres thérapies

Définition

L'ablation tumorale guidée par l'imagerie regroupe l'ensemble des techniques consistant à détruire directement une lésion en la chauffant, la congelant ou en y déposant un agent chimique [19]. Elles sont dites minimalement invasives ou non invasives, par opposition à la chirurgie ouverte. Les interventions mini-invasives pratiquées par les radiologues consistent en un abord percutané, mais ces interventions peuvent être faites par voie endoscopique ou laparoscopique. La voie directe marque l'opposition avec l'abord vasculaire (chimioembolisation) et présente des étapes communes : planification, guidage, monitoring, contrôle per- et post-procédure de l'ablation par l'imagerie. Le type d'imagerie utilisé pour ces différentes étapes peut être les ultrasons, la fluoroscopie, le scanner ou l'IRM.

Objectifs des traitements d'ablation locale

Les objectifs de ces traitements locaux sont soit curatifs, soit palliatifs. Cette distinction est définie par l'opérateur avant la réalisation du geste. La prise en charge des tumeurs osseuses malignes (sarcome) n'est pas traitée ici, celle-ci étant à l'heure actuelle quasi-exclusivement chirurgicale.

Un objectif ***curatif*** sous-entend une destruction complète de la lésion. Les lésions bénignes n'en ont pas l'exclusivité. En effet, les métastases peuvent être traitées par chirurgie, ablation thermique et radiothérapie avec ce même objectif. Les nouvelles thérapies oncologiques (thérapie ciblée, immunothérapie) ont permis pour certaines lignées de cancer une amélioration du taux de survie, et incite à renforcer leur efficacité par un contrôle local. Ainsi, des solutions chirurgicales agressives (corporectomie étagée par exemple) ont leur place dans la prise en charge de métastases vertébrales de cancer de bon pronostic (sein en particulier). Les alternatives mini-invasives ont également toute leur place, en associant différentes techniques (embolisation, ablation et consolidation), complétées éventuellement par une irradiation. Les paramètres principaux permettant de proposer une ablation curative sont la nature histologique, la localisation, le volume, l'agressivité locale de la tumeur, le nombre de lésions, l'âge et l'état général du patient.

Lorsque le contrôle local de la tumeur n'est plus possible et que le patient est algique, l'objectif est de soulager le patient de sa douleur. Le traitement local ***palliatif*** comporte la radiothérapie, l'ablation thermique et la consolidation. La destruction ne concerne pas toute la lésion mais les fibres nociceptives périostées. La fragilité osseuse générée par l'envahissement tumoral, éventuellement associée à une fracture, est traitée par consolidation (ciment ou vissage). Ces différentes techniques peuvent être associées.

Technique : l'ablation en 4 étapes

Communes aux différentes techniques d'ablation invasive, les étapes de préparation, réalisation et contrôle de l'ablation sont aussi celles de l'ablation par HIFU.

Planification

C'est l'étape pré-opératoire (*planning*) qui permet de préparer le geste. Le choix de la modalité de guidage est choisi. Celle-ci peut être unique ou couplée (US et CT par exemple). L'opérateur définit la cible, la modalité d'ablation, la position du patient, la nécessité de protéger des structures sensibles au contact de la lésion. En fonction de l'objectif curatif ou ablatif, il définit le nombre d'applicateurs à insérer, la dose thermique à déposer et le temps d'application. Cette préparation virtuelle permet d'anticiper les difficultés per-procédures éventuelles et se fait volontiers au décours d'une réunion multidisciplinaire : cela permet d'envisager des thérapies alternatives en fonction des risques encourus.

Ciblage

Cette étape (*targeting*) correspond à la mise en place de l'applicateur sous contrôle imagerie, qui permet de visualiser sa progression et son positionnement dans la cible tumorale. La modalité de guidage doit permettre une bonne visualisation de la lésion : il est parfois utile d'associer plusieurs modalités ou de réaliser une fusion d'image (par exemple fusion d'une image ultrasonore et d'une acquisition volumique scanner/IRM dont l'injection seule permet la visualisation précise de la tumeur).

Monitoring

Cette étape correspond à la visualisation en temps réel de l'effet thermique sur la cible. Il s'agit de s'assurer de la bonne couverture de la lésion tout en préservant les structures sensibles au contact. Ces dernières peuvent nécessiter une protection par la mise en place d'aiguilles de dissection (injection de liquide ou de gaz à proximité immédiate).

Comme on le verra, lors d'une ablation thermique osseuse, l'opérateur doit s'assurer de l'absence de lésion thermique des structures nerveuses situées au contact de la zone d'ablation. L'apparition d'une lésion thermique dépend de plusieurs paramètres : la température obtenue dans la lésion, la durée de l'effet thermique, la distance du nerf à la zone d'ablation, la qualité de l'os, le type de fibre nerveuse. La température péri-nerveuse doit rester dans la fourchette 10-45°C pour éviter des lésions irréversibles [20], [21]. L'IRM permet un monitoring thermique en temps réel (thermométrie), avec des limitations dans l'os décrites plus loin. Pour les autres modalités, il est possible de positionner des thermomètres (monitoring thermique invasif également en temps réel). Enfin, un contrôle de l'influx par un potentiel évoqué moteur [22] ou par le positionnement d'une électrode de stimulation au contact d'une racine nerveuse ou d'un nerf, permet d'adapter la dose thermique en conséquence [23].

Contrôle per-procédure et final

Le contrôle de l'ablation implique la visibilité de la zone d'ablation (dite de coagulation) pendant et après le traitement. Dans le cas de l'ablation osseuse, seule la congélation des tissus péri-osseux au décours de la cryothérapie est visible (en scanner ou IRM). L'effet thermique dans l'os est le plus souvent non visible, d'où la nécessité d'un contrôle par thermométrie IRM ou du positionnement d'un thermomètre en cas de structures sensibles au contact. Par ailleurs, il faut distinguer la visibilité de la zone d'ablation, correspondant à l'image radiologique de l'effet thermique, de la zone réelle de destruction tumorale (mort cellulaire), déterminée par une analyse histologique. Celle-ci n'est pas réalisée en pratique courante et c'est le suivi par imagerie (CT ou IRM à plusieurs mois) qui permettra de s'assurer de l'efficacité de la procédure [7], [24].

Au final, la dose thermique à déposer dans l'os dépend de l'effet escompté (curatif ou palliatif), du volume lésionnel, de la nature de la lésion (hypervascularisée, lytique). Si pour l'OO les recommandations sont établies (par exemple, 2 Watts pendant 10 min d'application laser ou 90°C pendant 6 min en radiofréquence pour un OO), l'hétérogénéité des lésions métastatiques rend difficile la réalisation de protocoles d'ablation. Pour ces dernières, en cas de traitement palliatif, la cible sera davantage les fibres périostées nociceptives qu'une couverture totale du volume tumoral. En revanche, le traitement curatif impose une destruction complète de la lésion.

Etapes associées à l'ablation thermique percutanée

L'ablation peut être précédée d'une **embolisation artérielle** sélective, réalisée lorsque la lésion est hypervascularisée : l'effet escompté est un meilleur contrôle thermique durant l'ablation en diminuant le flux vasculaire. L'ablation thermique percutanée constitue le cœur de la procédure, dont la première étape pourra être une **biopsie**. En post-ablation, une **consolidation** peut être jugée nécessaire, en fonction du volume de la lésion, sa position et son caractère lytique (Fig. 2). La consolidation consiste en l'injection de PMMA ou de la mise en place de broches sous contrôle scopique ou scanographique.

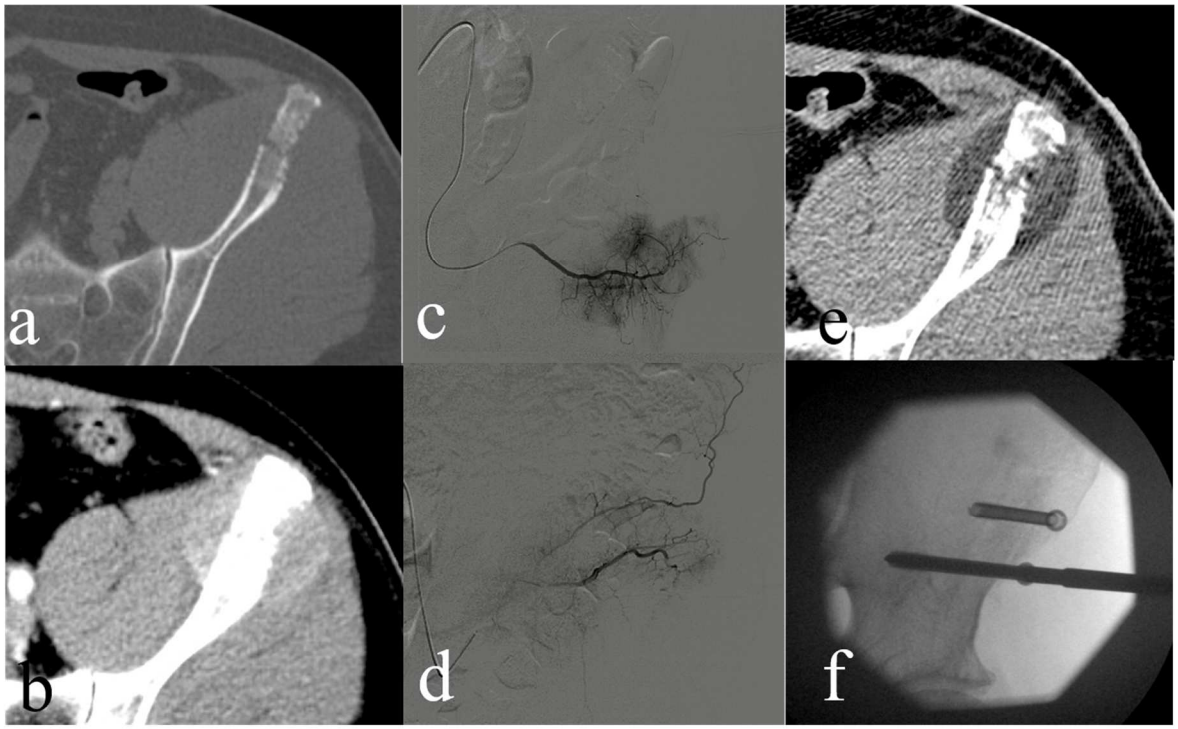


Figure 2. Exemple de techniques combinées.

Métastase iliaque gauche mixte d'une tumeur neuro-endocrine infiltrant les muscles iliaque et grand fessier (a, b scanner). Premier temps : embolisation de la lésion (c, blush tumoral avant embolisation ; d, contrôle après embolisation). Second temps : cryoablation (e, scanner, le glaçon apparait hypodense). Troisième temps : fixation par vissage percutané (f, radiographie per-opératoire).

Avantages et limites respectifs des différentes modalités thérapeutiques

Afin de mieux appréhender les avantages et limites de l'ablation percutanée, il convient de les comparer aux autres traitements disponibles, locaux ou généraux.

Alternatives à l'ablation percutanée : avantages et limites

Ostéome ostéoïde

Le traitement est d'abord médical par **aspirine ou AINS**. L'amélioration des douleurs nocturnes sous aspirine est d'ailleurs un bon test diagnostic. La seule alternative à l'ablation percutanée est la **résection chirurgicale** en bloc ou le curettage, pour lesquels des complications telles que fracture (5-20%), ostéomyélite (30-70%) et limitation fonctionnelle (5-10%) ont été décrites [25]–[27]. La chirurgie a été abandonnée au profit de l'ablation thermique par radiofréquence [27] ou laser [28], avec d'excellents résultats dans les deux cas (92-96% et 97-100% de succès primaire et secondaire).

Métastases

La prise en charge des patients présentant des métastases osseuses repose sur un traitement global (chimiothérapie, immunothérapie) et un traitement spécifique de l'atteinte osseuse, à la fois systémique et local. Ces traitements sont complémentaires. L'objectif principal est le plus souvent le traitement des douleurs. La prise en charge peut être également préventive (prévention du risque d'évènement osseux), en particulier de celui de risque fracturaire. Enfin, le traitement curatif est à envisager en cas d'oligométastases de cancer de bon pronostic.

Traitements médicaux

Les patients adressés en imagerie interventionnelle ont le plus souvent une médication antalgique puissante de type **morphinique** (patch de Durogésic®, morphine sous forme LP (Oxycontin®) ou d'action rapide (Oxynorm®)). Ces traitements sont souvent associés à des effets indésirables, les plus fréquents étant une confusion et troubles digestifs, limitant leur prescription. Les **antirésorptifs osseux** (biphosphonates, denosumab), en plus de traiter l'hypercalcémie, ont un effet antalgique, améliorent la qualité de vie et diminuent le risque d'évènement osseux (15% dans le cancer du sein) [29]–[31]. La complication principale des biphosphonates est l'ostéonécrose mandibulaire. Le denosumab (anticorps monoclonal) diminue également le risque d'évènement osseux avec une meilleure efficacité que l'acide zoledronique (biphosphonate) dans les cancers du sein et de la prostate [32], [33].

Radiothérapie

Quatre axes thérapeutiques sont concernés :

- La radiothérapie est le traitement de référence de la **douleur osseuse résistante aux antalgiques** [34], [35]. L'effet antalgique, synergique avec les biphosphonates, serait expliqué par la décompression tumorale radio-induite (*tumor debulking*) et la destruction des cellules inflammatoires. Le délai antalgique est de 4 à 6 semaines avec une possibilité de ré-irradiation [36]. Il existe toutefois une dose limite à ne pas dépasser (dose cumulée dépendant de l'organe irradiée et de la proximité d'autres structures radiosensibles).
- La radiothérapie a une **action préventive sur la morbidité osseuse**. Le score de Mirels [37] permet de poser l'indication de radiothérapie ou de chirurgie préventive pour les métastases des os longs (Tableau 1). Ce score est intéressant car il comporte des paramètres qui pourraient être utilisés de façon identique pour l'ablation percutanée et HIFU.
- En cas de **compression médullaire (métastase rachidienne)**, l'irradiation exclusive en urgence ou adjuvante après un geste neurochirurgical peut être indiquée [38].
- La radiothérapie peut être le **traitement adjuvant post-opératoire** (à réaliser 15-21 jours après la chirurgie, sur peau cicatrisée [39]).

Score	**Localisation**	**Taille**	**Type**	**Douleur**
1	Membre >	<1/3 de la corticale	Condensante	Légère
2	Membre <	1/3 à 2/3 de la corticale	Mixte	Modérée
3	Trochanter	>2/3 de la corticale	Lytique	Handicapante

Tableau 1. Score de Mirels.

Score≤7 : abstention, radiothérapie ; 8 : décision en RCP ; ≥9 : Fixation chirurgicale (d'après [37]).

Les tumeurs ne présentent pas la même radiosensibilité : prostate et tissu lymphoïde sont radiosensibles, la radiorésistance du cancer du sein est de 30% et les tumeurs rénales, gastro-intestinales et les mélanomes sont radiorésistants. On distingue la radiothérapie conformationnelle de la radiothérapie en conditions stéréotaxiques, utilisée pour l'irradiation vertébrale. Cette dernière permet une meilleure protection des organes adjacents à risque, en particulier la moelle épinière et l'œsophage.

Le taux de **fracture** post-radiothérapie peut atteindre 20% en cas de facteurs de risque : localisation entre T10 et le sacrum, lésion ostéolytique, envahissement > 20% du corps vertébral, dose par fraction > 20 Gy. L'irradiation de l'os tumoral peut être réalisée avant ou

après la cimentoplastie. En effet le radio-opacifiant (zirconium, tungstène) utilisé dans les ciments acryliques, bien que possédant un Z atomique élevé, n'altère pas la pénétration des rayons ionisants [40]. Ce même ciment peut en revanche avoir un impact sur la répartition thermique d'un tir HIFU. L'irradiation de la moelle osseuse expose au risque **d'insuffisance médullaire**. La myélite radique est exceptionnelle. Des **réactions inflammatoires** d'un tissu irradié au préalable, apparaissant au décours de certaines chimiothérapie ou thérapie ciblée, ont été décrites (*radiation recall phenomenon*) [41].

Cimentoplastie et ostéosynthèse percutanée

L'injection de PMMA est réalisée à visée antalgique ou en prévention du risque fracturaire. Le traitement des os longs ne constitue pas une alternative fiable à l'ostéosynthèse. Les sites d'injection sont le plus souvent la vertèbre et le bassin (acetabulum), dans un os lytique. La polymérisation du PMMA est une réaction exothermique, mais sans vertu anti-tumorale [42]. L'ostéosynthèse est particulièrement indiquée pour les fractures sacrées, iliaques ou du col fémoral [43]. Elle peut être réalisée seule ou dans les suites de l'ablation. L'effet antalgique est décrit dans 80% des cas [44] : un cinquième des patients sont susceptibles de présenter des douleurs persistantes après la cimentoplastie et ces patients pourraient être traités par HIFU.

Chirurgie

La chirurgie est préventive du risque fracturaire (ostéosynthèse), curative (résection-reconstruction) ou palliative (laminectomie). L'objectif est le traitement des douleurs et la récupération fonctionnelle d'un membre. L'espérance de vie est une donnée capitale pour décider de la prise en charge chirurgicale : par exemple, un patient ne tirera aucun bénéfice d'une chirurgie d'exérèse si son espérance de vie est de moins de 6 semaines. Pour la chirurgie du bassin par exemple, d'autres paramètres comme la taille de la lésion, le site précis et la réponse à une thérapie adjuvante permettent de dicter le type de chirurgie à réaliser [45]. La chirurgie peut être réalisée sur un os irradié mais avec plus de difficulté. Son caractère invasif s'accompagne d'une morbidité et d'une durée d'hospitalisation plus importante qu'avec l'approche percutanée [46].

Ablation percutanée : avantages et limites

Ostéome ostéoïde

Comparativement à la chirurgie, le traitement mini-invasif par RF ou laser a montré une efficacité supérieure avec une morbidité de 2.1 % [47]. L'ablation percutanée permet des durées

d'hospitalisation plus courtes. Certaines localisations (intra-articulaires, rachidiennes) sont particulièrement intéressantes pour l'approche percutanée [21]. Le recul clinique est moindre avec la cryothérapie qui présente l'avantage d'être mieux tolérée (moins de douleurs post-procédure) et peut être réalisée sous sédation [48], [49]. L'utilisation de l'ablation par micro-onde a été rapportée de façon anecdotique [50], [51].

Métastases

Il existe très peu d'études cliniques randomisées comparatives des différentes techniques percutanées de consolidation ou d'ablation. Cela s'explique par la grande hétérogénéité des présentations cliniques, des lésions et des thérapies adjuvantes associées, rendant difficile la réalisation de groupes comparables. Dans une revue de la littérature de 2016 [52], en ce qui concerne la prise en charge de la douleur vertébrale, seulement cinq articles présentaient les critères de qualité suffisants pour être retenus. Les auteurs concluent que la kyphoplastie est la technique qui devrait être réalisée pour le traitement de la métastase vertébrale.

Il n'y a pas lieu ici de rentrer dans les détails techniques des différentes modalités d'ablation percutanée. Voici quelques éléments de réflexion ayant pour but de souligner les analogies et différences entre ablations mini-invasives et HIFU :

- Les différentes techniques d'ablation utilisées pour le traitement percutané des métastases osseuses (RF, cryothérapie et micro-onde) sont considérées comme **équivalentes** en termes d'indication (traitement de la douleur essentiellement), résultats et complications, malgré leurs propres spécificités (types d'applicateur, dispersion thermique, modalité d'anesthésie) [53]–[55]. A noter qu'un biais de publication est probable.

- La RF osseuse se présente comme une alternative intéressante à la radiothérapie pour le **traitement de la douleur** [56], [57].

- L'ablation percutanée se présente comme une alternative intéressante à la chirurgie d'exérèse. Une destruction de la tumeur (**traitement curatif**) est d'autant possible que la lésion est de petite taille : 85% de destruction complète à 1 an pour les lésions < 2 cm [58]. L'objectif curatif des métastases par ablation percutanée est de plus en plus réaliste, avec l'arrivée des immunothérapies et thérapies ciblées. L'ablation percutanée à visée curative est une option thérapeutique intéressante pour un patient oligo-métastatique présentant un

type histo-génétique favorable (carcinome thyroïdien par exemple) et sans métastases extra-osseuses [54].

- La mise en place d'une aiguille co-axiale dans l'os permet de réaliser une **biopsie** en début de procédure et **l'injection de PMMA** en fin de procédure.

- Un **effet synergique** entre l'ablation percutanée et les thérapies systémiques en particulier l'**immunothérapie**, a été mis en évidence chez l'animal [58]–[60]. L'effet abscopal (diminution volumique des métastases non traitées dans les suite d'une ablation), initialement décrit avec la radiothérapie, reste très théorique : par exemple dans une étude évaluant la cryothérapie pour le traitement antalgique des métastases osseuses, toutes les lésions non traitées ont augmenté de volume [61].

- Les **limites** de l'ablation percutanée sont les troubles de la coagulation et ceux liés à l'anesthésie. Une cible thérapeutique doit être préalablement définie, ce qui peut être problématique en cas de multiples lésions. La faisabilité de l'ablation dépend de la localisation (accessibilité et environnement immédiat) : une bonne expérience des opérateurs permet de traiter la plupart des lésions. L'extension extra-osseuse (par exemple infiltration endocanalaire rachidienne) et le volume de la lésion (grand axe > 4 cm) peuvent faire réfuter une ablation percutanée.

- Les **complications** sont hémorragiques et septiques. Plus spécifiquement, une lésion thermique d'une structure nerveuse peut entraîner un déficit neurologique. Une douleur post-ablation est également possible.

HIFU : mode de fonctionnement et application aux tumeurs osseuses

Historique, principes de fonctionnement et applications cliniques actuelles

Bref historique des ultrasons thérapeutiques

La découverte des effets des ondes ultrasonores sur les tissus biologiques est attribuée à Paul Langevin. Durant la première guerre mondiale, le physicien travaillait au développement du Sonar pour la détection des sous-marins allemands et aurait alors constaté la mort de plusieurs poissons passant à proximité de la source ultrasonore. Le professeur américain R.W Wood s'intéressa aux effets biologiques de ces ondes ultrasonores. A la suite d'expériences sur plusieurs espèces, il évoqua en 1927 les deux phénomènes physiques responsables de ces effets souvent nocifs : les **phénomènes mécaniques** de dépression/surpression et les **effets thermiques** par absorption de l'énergie acoustique. Dès les années 1930, plusieurs systèmes de thérapie furent commercialisés pour de nombreuses applications cliniques, avec des résultats mitigés, la dosimétrie étant encore mal connue et utilisée de manière empirique. Dans les années 1950, William Fry, de l'université d'Illinois, développa un système ultrasonore en neurochirurgie, utilisé après craniotomie pour le traitement des symptômes parkinsoniens notamment [62]–[64]. L'utilisation des ultrasons thérapeutiques resta limitée jusque dans les années 1990 pour deux raisons :

- Pour que ces traitements soient efficaces et sûrs, ils doivent être guidés et suivis en temps réel. L'essor des thérapies ultrasonores fut donc intimement lié à celui de l'imagerie médicale.
- Pour garantir un contrôle suffisant de la focalisation ultrasonore à travers les organes, un émetteur unique est souvent insuffisant. Le recours à des sondes constituées de plusieurs dizaines ou centaines d'émetteurs indépendants nécessite le développement d'électroniques multivoies entièrement programmables en amplitude et en phase, à coûts raisonnables. Les premières armoires électroniques de ce type ont fait leur apparition dans les années 90.

Les ultrasons thérapeutiques ont véritablement pris leur essor il y a 25 ans avec la mise sur le marché des premiers dispositifs médicaux industriels (lithotripsie i.e. destruction acoustique

des calculs rénaux). Depuis lors, la place de cette technologie ne cesse de croitre du fait de ses avantages sur les techniques interventionnelles concurrentes : thérapie non invasive et non ionisante, à coût raisonnable, permettant une focalisation potentiellement millimétrique et profonde sans effet sur le trajet du faisceau. Une communauté académique, clinicienne et industrielle se développe aujourd'hui rapidement autour de la Société Internationale pour les Ultrasons Thérapeutiques (International Society for Therapeutic Ultrasound) et de la fondation américaine pour l'accélération de l'adoption clinique de cette technologie (Focused Ultrasound Foundation). D'après les statistiques rapportées par cette dernière, on compte en 2016 plus de 500 publications et plus de 16 000 citations dans ce domaine (contre 200 publications et 4000 citations en 2009). On compte actuellement 35 acteurs industriels fabriquant des systèmes de thérapie par ultrasons, 580 sites cliniques proposant de tels traitements, et plus de 300 équipes de recherche dans le domaine.

Principes de fonctionnement

Instrumentation pour les thérapies ultrasonores

Les systèmes HIFU sont composés des éléments suivants :

1. Un transducteur qui transforme les signaux électriques en ondes ultrasonores et son circuit d'adaptation d'impédance
2. Un générateur de signaux électriques radiofréquences
3. Un logiciel de planification et de contrôle
4. Une modalité d'imagerie pour le guidage

Le transducteur

Le transducteur est la pièce maitresse composée de multi-éléments faits de matériaux piezo-électriques, permettant la conversion de l'énergie électrique en énergie acoustique. Les transducteurs les plus utilisés dans le domaine des HIFU sont basés sur des céramiques piézoélectriques de type PZT, qui présentent néanmoins l'inconvénient de générer des vibrations transversales pouvant perturber le champ acoustique. De telles vibrations sont atténuées avec les transducteurs piézocomposites également développés pour les HIFU, bien que présentant une efficacité acoustique moindre.

Le générateur

Chaque élément du transducteur reçoit des impulsions électriques sinusoïdales provenant du générateur. La technologie en réseau phasé permet la stimulation synchronisée des différents éléments. Il en résulte une onde acoustique plane, dont la focale peut être déplacée dans l'espace : c'est la déflexion électrique du point focal (steering). L'avantage majeur de la déflection, en particulier dans un environnement confiné comme celui de l'IRM, est la possibilité d'augmenter le volume d'échauffement sans mobiliser le transducteur. Ce déplacement dans l'espace du point focal est cependant limité : il est typiquement de 3 cm pour un transducteur de 12 cm de diamètre, constitué de 256 éléments et fonctionnant à une fréquence de 1 MHz. Pour doubler la distance de déflection, il faudrait multiplier par 4 le nombre d'éléments, ce qui complexifie grandement l'électronique. Par ailleurs, les réseaux phasés permettent également de corriger des aberrations acoustiques produites par les différents tissus traversés par les ultrasons lors de leur propagation vers le point focal (os). En IRM, ce sont les générateurs linéaires qui sont préférés car leurs harmoniques, perturbant le champ IRM, sont plus faibles que celles d'autres générateurs, dits en commutation.

Le logiciel de planification, de pilotage et de suivi du traitement

La zone cible est définie sur une séquence anatomique (T1 avec ou sans injection, T2) divisée en volumes élémentaires ellipsoïdes équivalents à celui de la tache focale (environ 1 mm de petit axe et 3 mm de grand axe à 1.5 MHz). Le logiciel de planification du traitement simule ensuite la position optimale du réseau d'émission et la loi de retard de phase à appliquer à tous les émetteurs. En cas d'obstacle acoustique (os-air), il est possible de désactiver une partie des émetteurs. Les cartes de dose thermique permettent de s'assurer du bon déroulement de l'ablation. En cas de variation d'impédance ou de puissance électrique transmise anormales, voire d'échauffement du transducteur, une rétroaction permet d'adapter la puissance acoustique voir d'entrainer l'arrêt du transducteur.

Le guidage de l'intervention par imagerie médicale

Les dispositifs thérapeutiques basés sur les ultrasons répondent aux exigences essentielles des dispositifs médicaux. Ils doivent être sûrs, efficaces et robustes. L'imagerie joue un rôle fondamental pour répondre à ces exigences essentielles. Deux modalités sont utilisées pour fournir les images indispensables à la planification et au contrôle d'un traitement HIFU : l'échographie et l'IRM.

Echographie ou IRM ?

Avantages

Le guidage échographique, peu onéreux et disponible, permet une imagerie rapide (>5000 images/s), avec la possibilité de faire de l'imagerie de perfusion et de l'élastographie. Le guidage IRM permet une imagerie optimale des tissus mous (2D ou 3D) grâce aux différentes séquences dont la perfusion, sans atténuation par les HIFU et donc avec un champ de vue plus important. La thermométrie (PRFS) des tissus mous est efficace.

Inconvénients

Avec le guidage échographique, le contraste est basé uniquement sur l'échogénicité des tissus et l'atténuation des signaux avec la distance limite le champ de vue, d'autant plus que les artéfacts générés par les HIFU limitent la visibilité. Au-delà de 55°C, l'imagerie de la température n'est pas fiable. La cavitation, effet mécanique accompagnant l'effet thermique des HIFU, n'est visible que dans les tissus mous.
Avec le guidage IRM, les contraintes liées à l'aimant complexifient la procédure (ergonomie, matériel amagnétique). Les machines sont moins disponibles pour un coût plus élevé. La thermométrie est difficile dans l'os et la graisse.

Apport de l'imagerie avant, pendant et après l'intervention

L'imagerie comme outil de planification

Avant l'intervention, l'imagerie diagnostique permet de délimiter la région à traiter et de calculer les positions et durées des tirs ultrasonores. C'est **l'étape de planification**. Pour certains organes comme le foie et le cerveau, il faut aussi apprendre à corriger les aberrations de phase liées à la traversée de tissus hétérogènes en vitesse du son (principalement les os) et responsables d'une dégradation de la focalisation. Cela implique l'utilisation d'un réseau phasé d'émetteurs ultrasonores. L'imagerie IRM peut aider à déterminer cette correction du faisceau juste avant l'intervention [65].

Sous guidage IRM, la bonne position, la forme et l'intensité à la focale du faisceau peuvent ensuite être vérifiées sans chauffer le tissu par l'emploi de la technique d'imagerie de la force de radiation acoustique (ARFI pour Acoustic Radiation Force Imaging). Le cas échéant, la position et l'intensité du faisceau peuvent être ainsi rectifiées.

La **force de radiation acoustique** est une force volumique résultant d'un transfert de quantité de mouvement du faisceau ultrasonore vers le milieu dans lequel il se propage [66]. Cette force est responsable d'un déplacement du tissu dans la zone focale, typiquement de

l'ordre de quelques dizaines de micromètres. La visualisation de ce déplacement permet ainsi de repérer de manière très précise le foyer effectif. L'utilisation de l'IRM pour visualiser des déplacements remonte aux années 1960 et à « l'encodage » des mouvements de diffusion dans les tissus sur la phase du signal IRM [67]. Ce principe est également au cœur de l'Elastographie par Résonance Magnétique (ERM) [68], [69], technique permettant de mesurer les propriétés viscoélastiques des tissus par visualisation des ondes de cisaillement s'y propageant. La méthode MR-ARFI, proposée par [6], est très similaire à l'ERM : elle ne nécessite qu'une impulsion très brève (de quelques millisecondes), impulsion générant un déplacement au point focal, sans endommagement ni échauffement tissulaire. Si cette impulsion est correctement synchronisée avec la séquence IRM, le déplacement induit est enregistré dans l'image de phase IRM. Cette méthode a été appliquée *in vivo* pour la première fois en 2010 [71], dans le cerveau de rongeurs.

L'imagerie thermométrique : contrôle des effets de l'ablation ultrasonore

Pendant l'intervention, il est nécessaire de suivre en temps réel les paramètres indiquant le succès et la sécurité du protocole. Dans le cas de l'ablation thermique, il s'agit de s'assurer qu'aucune zone saine n'est lésée (échauffements hors cible dus à de l'air ou des os en champ proche du transducteur par exemple) et que le dépôt de chaleur dans la région cible est conforme aux planifications. Cet exemple est détaillé ci-après.

La première méthode thermométrique par IRM est rapportée par Parker et al. [72] en 1983 : elle est basée sur le changement du temps de relaxation longitudinal T_1, qui varie linéairement et inversement à l'élévation de la température. Depuis de nombreuses méthodes thermométriques ont été proposées, reposant sur différents phénomènes physiques [73]–[75]. Nous nous focaliserons sur la méthode dite « Proton Resonance Frequency Shift » (PRFS), qui repose sur le changement de fréquence de précession dû à un changement de température. Après intégration pendant un temps donné, cela résulte en un décalage de phase directement lié au changement de température.

La relation de Larmor relie la fréquence de précession au champ magnétique local B_L. Ce dernier est lié au champ B_0 par $B_L=(1-\sigma)B_0$, où σ est une constante d'écran. Pour les molécules d'eau, ce phénomène d'écrantage est dû aux électrons de la molécule et dépend également des liaisons entre atomes d'hydrogène de différentes molécules. Or celles-ci dépendent également de la température. On peut montrer que pour les atomes d'hydrogène de l'eau, la constante d'écran σ est directement liée à la température par $\sigma=\alpha.T$, avec $\alpha=-1e-8$ °C^{-1} entre 0 et 100°C. On peut donc réécrire la relation de Larmor :

$$\omega = \gamma(1 - \alpha T)B_0 \quad (1)$$

Dans une séquence d'écho de gradient, la phase accumulée pendant un temps d'écho TE est donc égale à :

$$\Phi = \omega.TE = \gamma.TE.(1 - \alpha T)B_0 \quad (2)$$

Une variation de température ΔT résultera donc en une variation de phase Δφ :

$$\Delta\Phi = \gamma.TE.\alpha.B_0\Delta\mathrm{T} \quad (3)$$

On peut donc mesurer la différence de température entre deux images à partir de la différence de phase (Fig. 3). Cette modalité permet de cartographier la température et à partir des relations proposées par Sapareto et Dewey [76], de déterminer la dose thermique. Les méthodes thermométriques constituent actuellement le gold standard du monitoring des thérapies HIFU sous IRM.

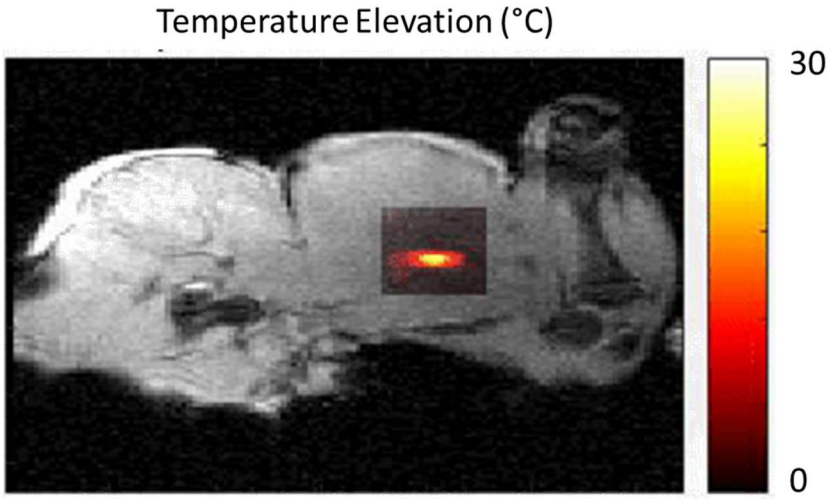


Figure 3. Imagerie de température par IRM lors d'une ablation HIFU dans le muscle.

On peut y voir le caractère fortement localisé de l'élévation de température, correspondant au foyer ultrasonore.

L'imagerie post traitement pour évaluer son efficacité

En fin de procédure, les séquences anatomiques T2 SE, T1 SE sans et avec injection ou du 3DT2 sont intéressantes pour visualiser l'effet thermique dans les tissus mous (en particulier, dans le tissu péri-osseux) [77]. Dans les mois à années qui suivent, la réponse thérapeutique, en

particulier dans le cas des douleurs osseuses, est avant tout clinique et s'évalue en termes de réponse antalgique et aussi d'amélioration de la qualité de vie, ce qu'apporterait l'ablation HIFU des métastases, même multiples [78].

Le suivi par imagerie permet de visualiser l'effet ablatif. A 6 semaines de tirs HIFU sur l'os sain (cochon), on constate sur le scanner un remodelage de l'os avec sclérose sous-corticale et augmentation de la densité osseuse [79]. En ce qui concerne le suivi des OOs, tout comme pour l'ablation thermique, l'imagerie recherche l'absence de prise de contraste résiduelle du nidus sur les séquences dynamiques et en post-gadolinium. Le scanner peut montrer une reconstitution *ad integrum* de l'os, surtout chez l'enfant. Le suivi clinique le plus long rapporté est de 36 mois : les auteurs signalent une disparition des prises de contrastes nidales dans 32 cas sur 42 [8]. En ce qui concerne les métastases, on recherche sur l'imagerie une stabilisation volumique, une diminution de l'intensité de la prise de contraste, l'apparition d'une zone nécrotique. Une corrélation entre les valeurs de l'ADC en diffusion, celles du Ktrans (correspondant aux échanges de gadolinium entre la tumeur et les vaisseaux) et la réponse clinique (EVA) a été rapportée [80]. Le scanner permet de visualiser une éventuelle reconstruction osseuse, comme cela a été décrit dans le cas de traitement par HIFU des métastases lytiques [81].

Effets cellulaires, tissulaires voire systémiques des HIFU

Présentation des effets biologiques

La richesse des applications thérapeutiques s'explique principalement par la grande variété des interactions possibles entre ultrasons et tissus biologiques selon les paramètres de tirs. On peut regrouper ces interactions en deux grandes familles :

- les **effets thermiques**, liés à l'absorption de l'énergie acoustique par les tissus : le dépôt contrôlé de chaleur vise par exemple à obtenir l'ablation non invasive d'une région anatomique par nécrose thermique, l'hyper-expression de gènes thermosensibles ou encore l'ouverture contrôlée de vésicules thermosensibles chargées de molécules pharmaceutiques.
- les **effets mécaniques**, liés soit aux pressions élevées des ondes ultrasonores s'y propageant, soit à la force de radiation acoustique, soit à l'interaction mécanique de microbulles gazeuses stimulées par ultrasons avec les membranes biologiques.

La nature des effets des ultrasons sur les tissus dépend de leur intensité acoustique I, définie à un instant et un point de l'espace donné comme :

$$I = \frac{p^2}{2\rho c} \tag{4}$$

où p désigne la pression négative de l'onde ultrasonore, ρ la densité du milieu et c la vitesse de propagation des ultrasons dans le milieu. Les effets biologiques des ultrasons peuvent être classés schématiquement en fonction des intensités acoustiques I_{sppa} et I_{spta} (*Spatial Peak Pulse Average Intensity* et *Spatial Peak Temporal Average Intensity*), liées au maximum de pression acoustique et à la moyenne temporelle de pression, respectivement (Fig. 4). Comme nous le détaillerons dans les parties suivantes, cette complexité et ces différents modes d'interaction entre les ondes ultrasonores et les tissus biologiques confèrent aux ultrasons un potentiel d'applications considérable en médecine.

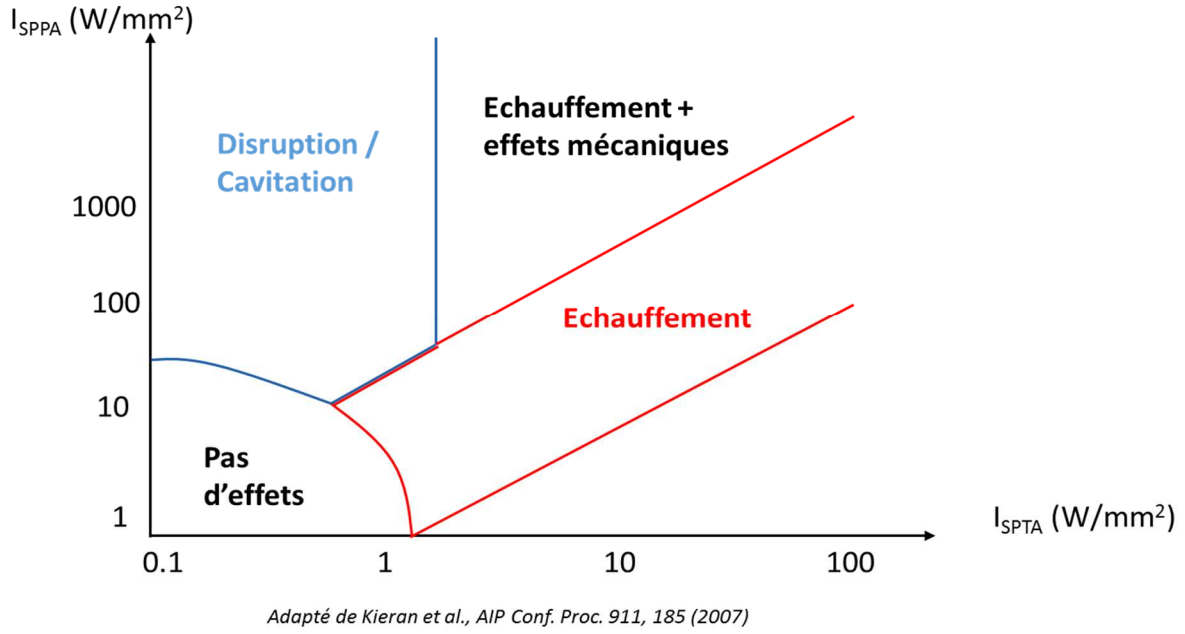


Figure 4. Effets biologiques des ultrasons selon les intensités acoustiques I_{sppa} et I_{spta}.

Ces seuils ne sont valables uniquement en l'absence d'injection de microbulles exogènes. Adapté de Kieran et al [82].

Par exemple, on réalise des ablations thermiques localisées en utilisant des intensités modérées mais sur une longue durée (I_{spta} élevé, I_{sppa} modéré). On recherche des effets mécaniques (cavitation, histotripsie…) par utilisation de faisceaux à très haute énergie mais très brefs (I_{sppa} élevé). Les effets biologiques actuellement utilisés ou en développement sont regroupés dans ces deux catégories sur le tableau 2.

Effets thermiques	Effets mécaniques
Nécrose cellulaire	Lithotripsie Histotripsie
Hyperthermie douce	Sonothrombolyse
Lipolyse	Sonoporation cellulaire Augmentation de la perméabilité vasculaire
Libération ou activation de principes actifs	

Tableau 2. Principaux effets biologiques obtenus par ultrasons.

Effets thermiques

Dose thermique

Depuis les années 60, de nombreuses études ont été menées pour étudier l'effet de la température sur la mort cellulaire. On sait depuis les années 70 qu'une exposition à plus de 43°C permet une survie très limitée des cellules. Par exemple, une heure d'exposition à 43°C divise par 10 le nombre de cellules vivantes [83]. En 1984, Sapareto et Dewey [76] ont formalisé la notion de « dose thermique ». Sur la base d'une relation de type Arrhenius liant le temps à l'énergie d'activation et à la température, ils proposent la relation suivante :

$$t_{43} = \sum R^{(43-T^*)} \Delta t \tag{5}$$

où T* est la température moyenne pendant l'intervalle de temps élémentaire Δt, R est une constante fixée arbitrairement à 0.5 pour T* ≥ 43°C et 0.25 pour T*<43°C, et t_{43} est le temps équivalent à une dose thermique de 43°C pendant 240 minutes.. Par exemple, une dose thermique correspondant à un chauffage de 43°C pendant 240 minutes équivaut à celle d'un échauffement de 56 degrés pendant 1 seconde.

L'énergie acoustique ultrasonore est absorbée par les tissus par des mécanismes de vibrations/rotations moléculaires, avec pour conséquence une élévation thermique. Ceci se traduit par un terme source de chaleur *Q* dans l'équation thermique (Pennes [84]) :

$$\rho C_T \frac{\partial T}{\partial t} = \nabla(k_T \nabla \mathrm{T}) - w_b C_b (T - T_b) + Q_m + Q \tag{6}$$

avec :

- T : température du tissu
- ρ, C_T, k_T : densité, la capacité thermique massique et la conductivité thermique du tissu, respectivement ;
- $w_b, C_b, et\ T_b$: taux de perfusion, capacité thermique massique du sang et température du sang, respectivement ;
- Q_m : source de chaleur d'origine physiologique ;
- Q : source de chaleur Q apportée par l'énergie ultrasonore égale à $Q = 2\alpha I$, α et I représentant l'absorption acoustique et l'intensité acoustique, respectivement.

Hyperthermie douce

L'onde ultrasonore va générer un champ de pression acoustique, avec une valeur maximale au niveau du point focal et un gradient dans les 3 dimensions de l'espace (Fig. 5).

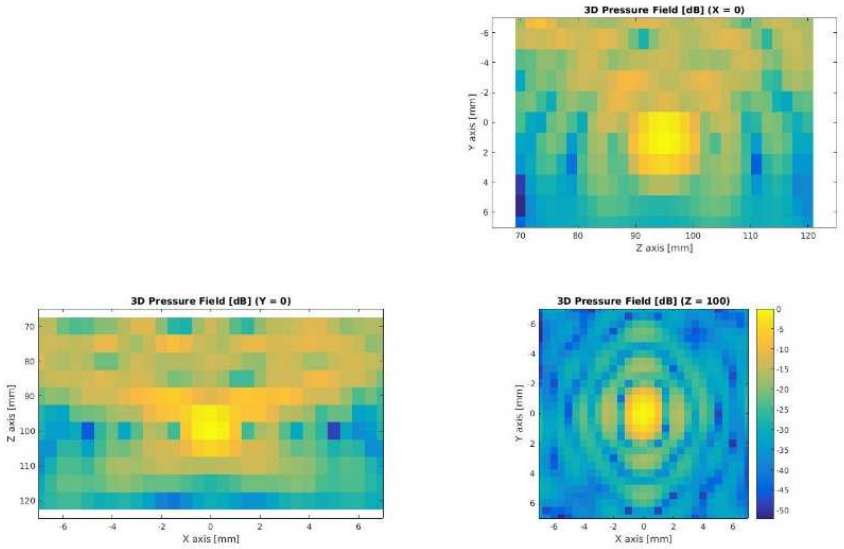


Figure 5. Simulation d'un champ de pression acoustique dans les 3 plans.

Simulation après un tir réalisé avec un transducteur de 1 MHz de 256 éléments (milieu homogène). *Simulation réalisée par Simon Chatelin.*

La notion de dose thermique définie par Sapareto (équ. 5) permet d'envisager des applications non destructives des HIFU lorsque des températures situées entre 40 et 45°C sont obtenues : en effet, en utilisant les mêmes principes de fonctionnement des HIFU, le fait d'induire une élévation thermique modérée et focalisée sur une lésion potentialise les effets

destructeurs de la radiothérapie et de la chimiothérapie [85], [86] (Fig. 6). Une application est la libération contrôlée de chimiothérapie dans les zones tumorales cibles [87].

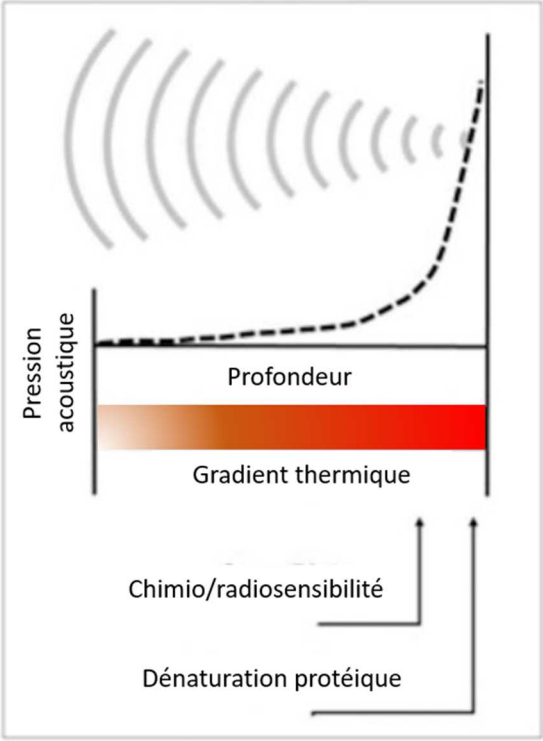


Figure 6. Hyperthermie et HIFU.

On distingue le point focal au niveau duquel les effets thermiques sont maximaux, des zones plus à distance, subissant des pressions acoustiques moins importantes mais suffisantes pour augmenter leur sensibilité à la radiothérapie et chimiothérapie. *Schéma tiré de Kim YS et al, Korean J Radiol 2008* [88].

Libération ciblée de molécules ou de gènes

Des bulles ou des liposomes thermosensibles contenant des molécules (chimiothérapie comme la doxorubicine [89] ou des gènes) peuvent être administrés par voie veineuse dans le but de libérer leur contenu en regard de leur passage dans le champ acoustique. Dans une étude animale (lapin), Staruch et al ont montré une augmentation dans les zones chauffées de la doxorubicine injectée dans des liposomes thermosensibles suite à un échauffement par HIFU au niveau de l'interface os-muscle (43°C pdt 20 min), comparativement au groupe sans HIFU [90]. L'objectif est donc d'augmenter les concentrations de l'agent administré dans le tissu cible en évitant un effet systémique potentiellement toxique [90]–[92].

Effets mécaniques

Aux effets thermiques s'ajoutent les effets mécaniques (cavitation, microconvection, force de radiation) qui contribuent à la destruction tissulaire s'étendant à distance du point focal.

Cavitation

On distingue la cavitation stable et la cavitation inertielle. La cavitation stable résulte de l'expansion et contraction de microbulles formées lors de l'interaction des US avec les tissus à basse pression. Lorsque le champ de pression acoustique augmente, on peut observer une expansion et un effondrement des bulles qui libère une onde de choc violente : c'est la cavitation inertielle. La cavitation stable est utilisée pour augmenter la perméabilité vasculaire ou inter-cellulaire en faisant osciller des microbulles gazeuses injectées par voie veineuse, permettant une meilleure diffusion des molécules dans le tissu cible. Des micro-capsules contenant des agents thérapeutiques peuvent également être brisées par cavitation en appliquant des tirs HIFU dans les tissus cibles.

Convection ou microstreaming et histotripsie

Les mouvements des ***microconvection*** (à l'échelle cellulaire) sont générés par l'onde ultrasonore. Ces déplacements de fluide peuvent détruire les membranes ou les organites intra-cellulaires [93]. Cet effet contribue à la destruction des cellules, indépendamment de l'effet thermique des HIFU. Les vibrations à haute fréquence des microbulles générées par cavitation peuvent fracturer le tissu cible. Par liquéfaction (« ***boiling histropsy*** »), le tissue se désagrège, comme cela a été montré dans un modèle porcin de tissu hépatique [94].

Ondes de cisaillement (shear waves) et force de radiation

Les ondes de cisaillement sont des ondes de propagation à partir du point focal, se déplaçant transversalement et à la superficie d'un milieu solide [95]. Ces ondes ne sont pas systématiquement prises en compte dans les modèles de simulation osseuse, alors qu'elles peuvent être responsables d'une augmentation importante des températures dans l'os [96]. Leur propagation le long du périoste est intéressante à notifier car elle peut contribuer à une meilleure destruction des fibres nociceptives périostées. La force de radiation correspond à la propagation de l'onde dans la direction de l'onde ultrasonore. Le déplacement tissulaire qui en résulte est utilisé pour localiser le point focal. Dans un milieu liquide, cette force induit une microconvection à l'origine d'une apoptose [97].

Effet immunomodulateur

L'effet immunomodulateur des HIFU (et des techniques d'ablation focales en général) se traduit par la restauration d'une réponse immunitaire anti-tumorale qui permettrait la destruction de cellules tumorales à distance du site traité. Cet effet systémique, décrit en radiothérapie comme l'effet abscopal, potentialisé par l'association avec l'immunothérapie [98], est expliqué par l'augmentation de la présentation des antigènes tumoraux aux cellules anti-tumorales, ce qui aboutirait à une stimulation du système immunitaire [99]. Cet effet a été rapporté de façon anecdotique pour la radiothérapie et reste très hypothétique pour les ablations thermiques invasives et les HIFU [100], [101].

Des effets biologiques à l'efficacité thérapeutique attendue

Effet antalgique et anti-tumoral : synthèse

L'origine exacte de l'action antalgique des HIFU n'est pas précisément définie et différentes hypothèses, basées sur les effets biologiques précédemment décrits et appliqués aux fibres de la nociception, ont été soulevées [102], [103]:

- la réduction volumique de la tumeur, avec en conséquence une diminution de la pression sur les fibres nociceptives et leur influx nerveux ;
- la destruction thermique des fibres nociceptives ;
- la neuromodulation des fibres nociceptives induite par la pression acoustique et de cavitation, par perturbation des canaux ioniques membranaires.

Concernant l'effet anti-tumoral, les effets thermiques et mécaniques s'associent pour détruire les cellules tumorales (dénaturation protéique, destruction des protéines membranaires et des organites intracellulaires). L'effet synergique et potentialisateur des HIFU sur ceux de la radiothérapie et chimiothérapie a également été avancé [104], [105]. Les HIFU par leurs effets biologiques auraient un effet immunomodulateur : le relargage d'antigènes tumoraux permettrait une activation adaptée du système immunitaire [100], [101], [106].

Applications cliniques actuelles

Selon la FUS Foundation (Focused Ultrasound Surgery Foundation, www.fusfoundation.org), ce sont plus de 167 000 patients qui ont été traités à ce jour dans le monde par des méthodes utilisant les ultrasons focalisés. A ce jour, la FUS foundation a répertorié plus d'une dizaine d'indications ayant obtenu le marquage CE et/ou l'agrément FDA. Les indications cliniques à ce jour les plus répandues sont le traitement des fibromes utérins, sous guidage IRM (deux dispositifs pour cela, le système ExAblate d'Insightec et le système Sonalleve développé par

Philips Healthcare et aujourd'hui commercialisé par Profound Medical), et le traitement du cancer de la prostate sous guidage ultrasonore, principalement via le système commercialisé par EDAP-TMS. Le spectre d'indications cliniques s'étend cependant bien au-delà de ces applications [102], [107], [108]. Chaque organe cible voire chaque indication thérapeutique pour chaque organe fait l'objet du développement d'un nouveau dispositif médical optimisé. Le tableau 3 donne un aperçu non exhaustif des principaux dispositifs médicaux existants et leurs indications.

Fabricant	**Nom commercial**	**Imagerie**	**Réseau phasé**	**Indications**
EDAP TMS	Ablatherm	US	Non	Prostate
EDAP TMS	Focal One	US	Oui, réseau annulaire, 16 éléments	Prostate
Insightec	Exablate 2000	IRM	Oui, 210 éléments	Fibrome utérin, lésions osseuses
Insightec	Exablate 4000	IRM	Oui, 1024 éléments	Tremblements essentiels, maladie de Parkinson
Theraclion	Echopulse	US	Non	Thyroïde, fibroadénome mammaire
Philips / Profound Medical	Sonalleve	IRM	Oui, 256 éléments	Fibrome utérin, lésions osseuses

Tableau 3. Principaux systèmes commerciaux disponibles et leurs indications.

Applications aux tumeurs osseuses : état de l'art

A partir des publications traitant des simulations, des études précliniques portant sur les interactions d'une source thermique avec l'os et les tissus péri-osseux, nous pouvons définir et justifier les objectifs de la thèse. Les caractéristiques physiques des différentes tissus concernés et du PMMA sont présentées. Cette revue terminera par les études cliniques publiées, en présentant leurs résultats et leurs limites.

Caractéristiques physiques et biomécaniques des tissus et matériaux en interaction avec les US

D'après l'équation de Pennes (équ. 6), la densité, la conductivité thermique et la capacité thermique des tissus sont des paramètres intrinsèques intervenant dans la distribution thermique.

Densité

Tissus biologiques

Concernant l'os normal, la densité de l'os cortical (1800 à 2100 kg/m^3) est supérieure à celle de l'os trabéculaire ou médullaire (980 kg/m^3 pour la moelle graisseuse et 1029 kg/m^3 pour la moelle hématopoïétique) [109]. Il existe au sein même de l'os médullaire non pathologique des variations conséquentes (facteur 5) des densités rapportées [110]. Les variations de densité de l'os tumoral dépendent de la nature de la lésion qui l'occupe. L'OO peut être entouré d'une sclérose réactionnelle de plusieurs millimètres, qui joue un rôle protecteur lorsqu'une source de chaleur par RF est appliquée dans le nidus (effet four). Il convient de connaitre les paramètres physiques intervenant dans la propagation de l'énergie acoustique et thermique dans ce blindage osseux lorsqu'une source HIFU extérieure est appliquée. Les métastases, qu'elles soient lytiques ou blastiques, sont caractérisées par leur hétérogénéité et sont considérées, tout comme l'OO, comme un milieu anisotrope. En cas de lyse osseuse, on se rapproche de la densité médullaire, qui est elle-même proche de celle du sang (1050 kg/m^3). Ainsi, en fonction de la qualité de l'os, la pénétration des HIFU sera différente. D'autre part, l'énergie perdue par les US sur leur trajet dépend de la nature des tissus traversés (cf tableau 4).

Ciment

La densité du PMMA industriel est située entre celle de l'os cortical et médullaire (1200-1300 kg/m^3) [111]. Le PMMA utilisé en médecine est associé à de la poudre de tungstène (19250 kg/m^3). Il existe toujours des bulles d'air emprisonnées dans le ciment au moment de la polymérisation : celles-ci sont plus ou moins nombreuses, ce qui modifie la densité du ciment biologique, plus ou moins proche de celle du PMMA industriel.

Conductivité thermique et capacité thermique

Os

La **conductivité thermique** k_T d'un tissu traduit sa capacité à transférer l'énergie thermique dans l'espace. Elle dépend de sa composition, son degré d'hydratation, sa température et sa pression. Clattenburg note que k_T ne dépend pas de l'orientation des trabécules osseuses (tout comme la capacité thermique): l'os (normal) est dans ce cas considéré comme isotrope, les différences directionnelles pouvant être négligées [112]. Plus la conductivité est basse, plus l'os devient lui-même source de chaleur par formation de points chauds, celui-ci ne pouvant pas évacuer l'énergie acoustique. La conductivité peut être calculée à partir du transfert d'énergie appliqué dans un matériau de section A, selon la formule suivante :

$$\frac{dQ}{dt} = \frac{k_T . A . \Delta T}{\Delta x} \qquad (7)$$

où $\frac{dQ}{dt}$ correspond à la puissance fournie à l'origine du gradient thermique ΔT mesuré sur une longueur Δx.

Les valeurs de conductivité thermique de l'os bovin rapportées dans la littérature fluctuent considérablement, de 0.07 à 12.8 W.m^{-1}K^{-1} [113]–[116]. Connor et al [117] rapportent une valeur de 0.43 W.m^{-1}K^{-1}, valeur retrouvée par d'autres auteurs [112], [114]. Les valeurs de conductivité thermique de l'os cortical humain (0.68 W.m^{-1}K^{-1}) rapportées par Feldmann et al [113] sont sensiblement identiques à celles de l'os cortical du cochon (0.64 W.m^{-1}K^{-1}). La conductivité de l'os médullaire est mesurée à 0.42 W.m^{-1}K^{-1} [113]. Les auteurs rapportent une corrélation linéaire entre la densité de l'os spongieux et la conductivité.

Des valeurs de conductivité thermique sont rapportées dans l'article de Walker [118], qui s'est intéressé à la relation densité/conductivité lors de la congélation de l'os (cryothérapie). Pour les températures négatives, les auteurs montrent que la conductivité est cette fois-ci inversement

corrélée à la densité de l'os : valeurs de k_T entre 0.40 et 0.55 $W.m^{-1}K^{-1}$ pour une densité entre 0.86 et 1.38 g/mL (médullaire osseuse) et k_T entre 0.074 et 0.109 $W.m^{-1}K^{-1}$ pour une densité entre 1.7 et 1.86 g/mL (corticale osseuse).

La **capacité thermique spécifique** C_T reflète la capacité d'un matériau à accumuler de l'énergie sous forme thermique quand sa température augmente. Plus la capacité thermique est grande, plus le matériau absorbe de l'énergie sans augmenter sa température. La capacité thermique spécifique de l'os cortical rapportée par Lundskog en 1972 est de 1260 $J.kg^{-1}K^{-1}$ [119]. Biyikli et al rapportent des valeurs entre 1500 et 2370 $J.kg^{-1}K^{-1}$ (mesure dans l'os fémoral frais) [115]. Les valeurs de l'os cortical (1300 $J.kg^{-1}K^{-1}$) et de l'os médullaire (1440 $J.kg^{-1}K^{-1}$) [112] sont sensiblement identiques [112], [117].

A partir de ces deux propriétés physiques, on peut définir la **diffusivité thermique** (D, en $m^2.s^{-1}$) traduisant la capacité d'un matériau (continu) à transmettre l'énergie thermique d'un point à un autre. La diffusivité thermique est déterminée par la technique du Laser Flash [120]. Elle dépend de la conductivité, de la capacité thermique et de la densité (cf tableau de l'annexe 4) :

$$D = \frac{k_T}{\rho . C_T} \qquad (8)$$

Comme D dépend de ρ, la diffusivité thermique ($m^2.s^{-1}$) de l'os cortical ($1.28.10^{-7}$) est assez proche de celle du muscle ($1.33.10^{-7}$), inférieure à celle de l'os spongieux ($1.16.10^{-7}$) et de la moelle rouge ($1.02.10^{-7}$).

Ciment

La **conductivité thermique** du PMMA varie entre 0.1922 (34°C) et 0.1986 $W.m^{-1}K^{-1}$ (79°C) [121]. La **capacité thermique** du PMMA est de 1260 $J.kg^{-1}K^{-1}$[122] (PMMA industriel). Il s'agit là de valeurs décrites pour le PMMA industriel, différentes pour le ciment injecté, à base de PMMA mais qui comporte également des bulles d'air. Le PMMA conduit mieux la chaleur que les tissus musculaires ou osseux ($D_{PMMA} = 1.67.\ 10^{-7}$ en $m^2.s^{-1}$).

Perfusion tissulaire

L'équation de Pennes (equ. 6) fait intervenir le taux de perfusion, la capacité thermique massique et la température du sang. L'hypervascularisation tumorale liée à la néoangiogenèse ou la proximité immédiate d'un vaisseau peuvent avoir une influence sur la distribution

thermique des tirs HIFU. Dans un modèle physiologique de tissu hypervascularisé (rein canin), Hynynen et al rapportent une élévation thermique cinq fois supérieure pour la même énergie ultrasonore en cas rein dévascularisé [123]. Une modélisation d'hyperthermie recommande de diminuer l'hypervascularisation tumorale avant de réaliser de l'hyperthermie pour obtenir les températures cibles (43°C ici) [124]. Cela étant dit, les sonications induisent des thromboses des microvaisseaux et le taux de perfusion est susceptible de se modifier au cours d'une séance d'ablation (cf variation de l'atténuation pendant les tirs).

Dans un modèle canin d'hyperthermie, Billard et al ont montré qu'en réduisant la durée des tirs, l'effet de perfusion pouvait être diminué : les auteurs préconisent des tirs de moins de 2 secondes répétés plutôt qu'un tir prolongé et la réalisation de lésions focales de 3 mm de diamètre, pour s'affranchir des phénomènes de déperdition thermique par flux vasculaire [125] (Fig. 7).

Figure 7. Influence du nombre de tir sur l'effet perfusion en hyperthermie

Courbe thermique obtenue pour un tir de 4 secondes (A) et un tir de 10 minutes (B), dans un tissu perfusé et non perfusé. L'effet de déperdition thermique par le flux est visible lorsque le tir est plus long. Expérimentation faite *in vivo* dans un modèle canin (muscle de cuisse). Image tirée de l'article de Billard et al [125]. ***(image protégée).***

Atténuation et absorption acoustique

Définition

L'atténuation acoustique des tissus comprend tous les phénomènes physiques à l'origine de la perte d'intensité du faisceau ultrasonore : elle englobe l'absorption, la réfraction, la diffusion (scattering) et la réflexion de l'onde acoustique. L'atténuation μ ($Np.m^{-1}$), est le produit du coefficient d'atténuation α ($Np.m^{-1}.MHz^{-1}$) dépendant de la fréquence *f* des US utilisés, par *f*. Atténuation et absorption sont parfois considérés comme équivalent dans certaines modélisations d'hyperthermie ou HIFU [126]–[128]. D'autre part, l'atténuation des tissus cibles et traversés par les HIFU sont susceptibles de se modifier durant le tir (cf interaction HIFU/tissus).

Le **coefficient d'absorption α** peut être défini en $dB.cm^{-1}.MHz^{-1}$ ou Nepper $cm^{-1}.MHz^{-1}$ ($\alpha_{dB} \approx 8.69\ \alpha_{Np}$). L'absorption acoustique contribue au réchauffement du tissu. Comme on le verra dans la troisième partie, les valeurs de α décrites dans la littérature sont très variables. Cela peut s'expliquer par l'hétérogénéité de structure des échantillons osseux testés (milieu anisotrope) et aussi par la relation entre α et *f*, la fréquence de l'onde ultrasonore, établie telle que :

$$\alpha = \alpha_0 f^{\gamma} \tag{9}$$

la valeur de γ variant en fonction de *f* (Fig. 8).

La distance traversée par les US réduisant de moitié la puissance du faisceau ultrasonore (HVT pour half value thickness ou HPD pour half power distance) permet de mieux se représenter l'importance de l'atténuation des tissus (Tableau 4).

	Os	**Muscle**	**Tissu mou**	**Sang**	**Eau**	**Air**
HVT (cm) 2 MHz	0.1	0.75	2.1	8.5	340	0.06
HVT (cm) 5 MHz	0.04	0.3	0.86	3	54	0.01

Tableau 4. Atténuation et fréquence des US.

HVT pour *Half Value Thickness* : distance en cm de tissu traversée par l'onde réduisant de moitié son intensité (d'après [129]). Cette valeur dépend de la fréquence de l'onde : l'atténuation augmente avec la fréquence.

Figure 8. Relation entre la fréquence de l'onde et le coefficient d'atténuation des tissus.

Les chiffres au niveau des courbes correspondent au coefficient γ défini dans la relation $\alpha = \alpha_0 f^{\gamma}$. Figure extraite de [85]. ***(image protégée).***

Les valeurs d'atténuation (dB.cm^{-1}.MHz^{-1}) et d'impédance acoustique (kg.m^{-2}.s^{-1}) des tissus pouvant être traversés par les HIFU dans les applications osseuses, sont résumées dans le tableau 5.

	Graisse	Muscle	Os	PMMA
Atténuation (dB.cm^{-1}.MHz^{-1})	0.5	1.5	9.9 [130]	10.6*
Impédance acoustique Z (10^6.kg.m^{-2}.s^{-1})	1.38	1.6-2.07 [131]	3.75-7.38 [131]	3.44-3.69*

Tableau 5. Valeurs d'atténuation et d'impédance acoustique (* mesure à 37°C).

Relation densité osseuse et atténuation

Compte tenu de l'importance de la qualité de l'os dans la distribution thermique, il serait intéressant d'évaluer l'atténuation de l'os à partir de la densité osseuse et par extension, des valeurs en Unités Hounsfield (UH) de la densité scanographique. De nombreux articles portant sur la relation entre la densité osseuse et les valeurs d'atténuation acoustique ont été publiés, non pas dans le cadre de l'application des HIFU dans les tumeurs osseuses, mais dans le but d'évaluer les ultrasons comme outil diagnostic de la maladie ostéoporotique. Pour l'évaluation de l'ostéoporose, c'est aussi l'effet backscatter qui peut être mesuré, en plus de l'absorption [132]. Ainsi, une relation entre le coefficient d'atténuation, la densité et l'architecture du calcaneus a été trouvée chez l'animal [133], [134] et l'homme [135]. Pour des fréquences de 0.2 à 1.2 MHz, une corrélation positive entre la densité de l'os trabéculaire bovin, les coefficients d'atténuation et de diffusion (scattering), a également été décrite [136]. Or, il existe une relation linéaire entre la valeur de densité UH scanographique et la densité de l'os [137], [138] : on pourrait donc déterminer l'atténuation acoustique d'un os tumoral à partir de sa valeur UH scanographique et adapter les paramètres techniques d'ablation HIFU en conséquence.

La relation densité osseuse/absorption a également été étudiée pour déterminer les valeurs d'atténuation de la voute crânienne dans les applications intracrâniennes des HIFU : Connor et al [117] décrivent une augmentation de la vitesse de propagation des US avec la densité et a contrario de ce qui a été décrit avec l'os trabéculaire, une diminution de l'absorption avec la densité : pour ρ = 1000 kg.m^{-3}, c = 1852.7 m.s^{-1} et α = 512.1 Np.m^{-1}. Pour ρ = 3000 kg.m^{-3}, c = 3847.6 m.s^{-1} et α = 172.5 Np.m^{-1}. Ainsi, la relation microarchitecture osseuse et absorption est complexe : d'autres facteurs autres que la densité, interviennent également, comme par exemple le degré d'anisotropie [130].

Interaction des HIFU avec l'os, les tissus mous et le matériel chirurgical

Bien que des études cliniques rapportant la faisabilité et l'efficacité des HIFU dans le traitement des lésions osseuses aient été publiées, il persiste des incertitudes sur les modalités d'applications des HIFU dans ces indications. Cette partie a pour objectif de mieux comprendre les paramètres pouvant influencer la distribution thermique des HIFU au regard de la littérature. Afin d'optimiser l'ablation thermique par HIFU, il convient de rappeler quelques éléments de base concernant l'interaction entre les US et la matière. La cible est l'os mais les HIFU peuvent interagir avec les tissus péri-osseux (graisse, muscle) ou du matériel chirurgical (ostéosynthèse,

ciment, aiguille de dissection). A partir d'études de simulation et précliniques, une synthèse présentant les paramètres optimaux des tirs HIFU sur l'os (nombre, durée, focale, puissance) est présentée.

Modélisation et études précliniques

Les tissus traversés (peau, graisse, muscle) peuvent avoir des impédances différentes, ce qui a un impact sur la distribution et l'atténuation des ultrasons. L'ensemble des phénomènes physiques contribuant à l'atténuation sont responsables d'une perte de l'énergie acoustique au-delà de l'interface tissu mou – os estimée à 60-80% (valeur fréquence dépendante) [139]. Une modélisation proposée par Lu [126] montre les différents paramètres géométriques et physiques pouvant intervenir dans le cas d'une tumeur osseuse corticale (Fig. 9).

Figure 9. Modèle de lésion tumorale osseuse corticale.

Le schéma montre le positionnement d'un transducteur HIFU. z est la distance à la peau avec z_m, z_t, z_{ma} et z_b correspondant aux distances peau-interface os/muscle, peau-centre tumoral, peau-interface tumeur/moelle et distance peau-corticale opposée respectivement. Chaque tissu est caractérisé par une atténuation spécifique μ. Schéma publié dans [126]. ***(image protégée).***

A partir de la formule de l'atténuation de l'intensité acoustique (équ. 10),

$$I = I_0 . e^{-2\mu x} \tag{10}$$

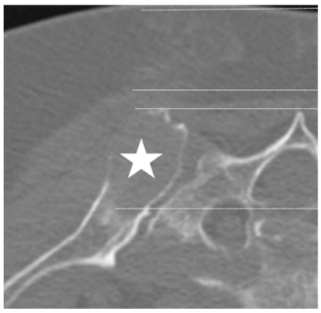
on peut définir dans ce cas précis l'intensité acoustique I mesurée sur l'axe de propagation des ultrasons (z) telle que :

$$I = I_0 . e^{\{-2[\sum_{i=1}^{4} \mu_{i-1}(z_{i-1}-z_{i-2})+\mu_i(z-z_{i-1})]\}} \quad (11)$$

μ étant l'atténuation spécifique du tissu (Np.m^{-1}) et μ_0=0, μ_1=μ_m, μ_2= μ_t , μ_3= μ_{ma}, μ_4 = μ_b et z_0=0, z_1=z_m, z_2= z_t, z_3=z_{ma} et z_3=z_b avec m pour muscle, t pour tumeur, ma pour moelle osseuse (marrow) et b pour os (bone).

Les tissus traversés peuvent induire une défocalisation et diminuer la précision et l'intensité des HIFU. Ritchie et al ont montré qu'une épaisseur de graisse de 2 à 4 cm autour d'une cible (le rein) entrainait une défocalisation du tir et une chute de l'intensité des HIFU variant de 3 à 62% pour *f* = 0.8 MHz [140]. Ainsi, la composition des tissus mous péri-osseux (rapport graisse/muscle) peut avoir un impact sur l'intensité et la précision des tirs. Les auteurs ont aussi montré que l'effet de défocalisation de la graisse sous-cutanée est plus important que celui de la graisse péri-rénale : pour une épaisseur de graisse sous-cutanée de 100 mm, on obtient une défocalisation de 1 mm dans les deux directions transverses.

Prenons l'exemple d'une métastase ostéolytique de l'os iliaque, correspondant à la localisation osseuse la plus souvent rapportée dans la littérature clinique (Fig. 10).



Tissu	Impédance Z (10^6 kg m^{-2} s^{-1})
Graisse	1.38
Muscle	1.65-1.74
Os cortical	4.11-8

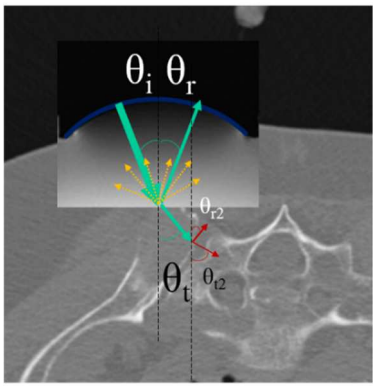


Figure 10. Exemple de lésion lytique de l'aile iliaque accessible à une ablation HIFU. *Source : HUS*

Pour atteindre la lésion iliaque (étoile) les ultrasons traversent des milieux d'impédances Z différentes (peau, graisse, muscle, os). Les ultrasons subissent réflexion et réfraction (onde incidente avec un angle θ_i, onde réfléchie θ_r et onde transmise réfractée θ_t). S'ajoutent à cela des phénomènes de diffusion ou scattering (en jaune) et des points de réflexion-réfraction secondaires sur la corticale saine opposée (angles θ_{r2} et θ_{t2} sur le schéma).

En appliquant un tir HIFU sur cette lésion, chaque faisceau va subir réflexion, réfraction et diffusion, en raison des variations d'impédance entre l'os (Z_o) et le tissu mou péri-osseux

(Z_m, pour le muscle ici). L'onde ultrasonore frappe l'interface muscle-os avec une angulation θ_i. L'onde réfractée présente un angle θ_r et l'onde transmise, qui va à nouveau se réfléchir et se réfracter sur la corticale opposée, un angle θ_t. D'après la loi de Snell-Descartes, le rapport T de l'intensité de l'onde acoustique I_t transmise dans l'os sur l'intensité de l'onde initiale I_i au point focal, est égal au carré du rapport des pressions p acoustiques de ces mêmes ondes :

$$T = \frac{I_t}{I_i} = (\frac{p_t}{p_i})^2 = \frac{4Z_m Z_o \cos\theta_i \cos\theta_t}{(Z_o \cos\theta_i + Z_m \cos\theta_t)^2} \qquad (12)$$

Les hétérogénéités à la fois micro- et macrostructurelles des tissus, incluant la présence de vaisseaux, de tissu graisseux, de variation d'orientation des fibres musculaires, auxquelles s'ajoute une éventuelle infiltration tumorale péri-osseuse, contribuent à transformer l'énergie acoustique en énergie thermique. L'ostéolyse tumorale peut être infiltrative, ne permettant plus la visualisation précise de l'interface os-tissu mou : l'ablation est focalisée sur un tissu tumoral dont les propriétés acoustiques se rapprochent de celles du tissu infiltré (muscle le plus souvent). Ces lésions ostéolytiques se présentent aussi comme des surfaces irrégulières de surface S, composées de microfragments osseux, pouvant être à l'origine d'une diffusion ou scattering, d'autant plus probable que la longueur d'onde λ est grande (λ>S). Il s'ensuit un échauffement des tissus péri-osseux, aboutissant à de la dénaturation protéique et de la cavitation : cette dernière permet d'augmenter localement la température [141], [142], l'os devenant lui-même une source de chaleur secondaire, ce qui peut être l'effet recherché pour le traitement du périoste. Mais la cavitation agit aussi comme un écran pour les ultrasons, expliquant la cassure de la courbe thermique au-delà d'une certaine température (60°C) (Fig. 11), ce qui peut diminuer l'échauffement en profondeur de l'ablation HIFU. D'autre part, la cavitation peut être à l'origine de lésions non prévisibles et dommageables, migrant vers le transducteur (région préfocale), en particulier en cas de températures élevées (100°C) [143].

En noir, courbe théorique sans cavitation. Tracé avec les cercles : courbe après le premier tir et cassure de la progression à 60°C. Tracé avec les croix : second tir, montrant la faible élévation thermique due à la persistance d'un écran gazeux. Le point d'inflexion thermique apparait vers 60°C. Figure extraite de [144]. ***(image protégée).***

En cas de lésions osseuses préalablement traitées par cimentoplastie, ostéosynthèse ou radiothérapie, les tissus présentent des paramètres physiques encore différents. La présence de ciment et de vis peut avoir un impact sur la distribution thermique des HIFU. Le caractère non-ionisant des HIFU prend alors toute son importance sur une os irradié, susceptible de présenter des propriétés de vascularisation, de conductivité et de capacité calorifique différentes.

L'interaction des HIFU sur différents matériaux a été étudiée par Hassanuddin et al [145] : des échantillons d'os, métal, stent en plastique et un ballon rempli d'eau ont été placés dans du gel de polyacrylamide avec de l'albumine bovine, afin de visualiser les lésions par dénaturation protéique. Les tirs HIFU (1 MHz, 400 W, 60 pulses de 150 ms séparés de 150 ms) génèrent des lésions en avant de la surface cible, dont les volumes avec l'os et le métal sont moins importants qu'avec les stents (métal et plastique) ou la surface plane du ballon (Fig. 12).

Figure 12. Lésions dans du gel secondaires à l'interaction des HIFU avec différents matériaux. Image tirée de [145]. ***(image protégée).***

Dans le cadre du traitement par HIFU des carcinomes pancréatiques, Kang et al [146] se sont intéressés à l'influence que pourrait avoir un stent rempli d'air ou d'eau si celui-ci était placé sur le tir HIFU. Les auteurs concluent que le stent en lui-même modifie peu la répartition de l'énergie acoustique. En revanche, la présence d'air augmente l'échauffement antérieur, par effet de cavitation inertielle, avec ou sans stent. La présence d'obstacles sur le faisceau HIFU est également une problématique rencontrée dans l'ablation HIFU des lésions prostatiques, à proximité desquelles des marqueurs en or peuvent être placés comme repères utilisés en radiothérapie. Lorsque ces marqueurs sont placés à moins de 5 mm du point focal, la zone cible est sous-traitée et l'énergie est accumulée en avant du marqueur par réflexion et cavitation [147].

Optimisation de la dispersion thermique dans l'os

Données de l'ablation thermique invasive

Courbes thermiques osseuses

En cas d'ablation par radiofréquence, un des paramètres essentiels intervenant dans la diffusion de la chaleur est la résistivité (en Ω.m) : l'os cortical (17543 Ω.cm) présente une résistivité environ 100 fois supérieure à celle du muscle (171 Ω.cm) et 4.5 fois supérieure à celle de la graisse (3850 Ω.cm) [148]. Les valeurs de résistivité de l'os rapportées dans la littérature varie, avec un rapport de 10 à 100 fois entre celle de l'os et de la moelle osseuse

(sensiblement identique à la résistivité du muscle) [149]. Cela s'explique par des variations de densité de l'os : dans des échantillons osseux *ex vivo*, Balmer et al [150] ont établi une **relation inversement linéaire entre conductivité électrique σ (en S.m^{-1}, inverse de la résistivité) et la densité osseuse** (défini par le rapport volume osseux / volume total, BV/TV) :

$$\sigma = 0.23 - 0.24\sigma_b . \frac{BV}{TV} \tag{13}$$

D'autre part, la problématique essentielle de l'application d'un courant électrique dans une structure osseuse est l'augmentation brutale de la résistivité, par vaporisation et carbonisation. Pour maintenir un milieu hydrique, les aiguilles de RF sont entourées d'un système de refroidissement interne (*internally cooled electrodes*) et la RF est réalisée sur un mode pulsé pour une meilleur échauffement à distance [149].

La **répartition thermique dans l'os** après l'application d'une source de chaleur par radiofréquence (RF) a été rapportée, pour une évaluation de l'efficacité du traitement (volume d'ablation) mais aussi de la sureté [149], [151]. Les lésions thermiques obtenues ont une forme cylindrique [149]. Ces expériences confirment les résultats précédents : la distribution de la source de chaleur dans l'os cortical et l'os médullaire n'est pas identique. En utilisant des sondes « cool-type » de 3 cm de pointe active, Rachbauer et al [149] obtiennent une élévation de température de 50°C dans un ellipsoïde (volume « cigare-shaped ») de 3 cm de demi-axe dans l'os médullaire et de 1 cm de demi-axe dans l'os cortical. Greenberg et al ont évalué la distribution thermique dans un modèle *in vitro* d'OO, en utilisant des sondes de 1 cm de pointe active, sans circuit hydrique [151]. Ils rapportent également des élévations thermiques plus importantes dans la médullaire que dans la corticale et proposent une équation permettant de prédire la température en un point de l'os en fonction du diamètre de l'OO. Dans un autre modèle animal *ex vivo* d'OO [152], l'élévation thermique dans les tissus mous a également été mesurée (à 0, 5 et 10 mm de la source), en faisant varier l'épaisseur de la corticale (1, 3 et 5 mm). Les auteurs concluent que l'élévation thermique dans les tissus mous dépend de la profondeur de l'OO : de façon intéressante, la température périostée avec une lésion de 1 mm de profondeur est de 20°C supérieure à celle obtenue avec une lésion de 5 mm de profondeur, ce qui donne idée du gradient thermique intra-osseux qui pourrait exister avec une source HIFU périostée (cette fois-ci de la superficie vers la profondeur), bien que ces modèles d'échauffement thermique ne soient pas tout à fait comparables.

La **protection des structures sensibles** à proximité de la lésion est un élément essentiel de sûreté de la technique. Les structures situées à moins de 12 mm d'une source de radiofréquence sont considérées à risque [151]. Seulement le risque de lésion thermique va dépendre de plusieurs paramètres :

- **nature du tissu à protéger** : on estime qu'un nerf doit rester entre 10 et 45°C pour ne pas subir des effets irréversibles ;

- **localisation de la structure par rapport à la source** : la distance de la lésion ne suffit pas, il faut tenir compte de l'axe de diffusion de l'énergie thermique (par exemple, l'échauffement dans le cas du laser va être maximal devant la fibre) ;

- **nature de l'os** (condensé ou lytique) et sa **vascularisation ;**

- **nature de la source thermique** : les valeurs de gradient thermique intra-osseux ont été rapportées avec une source de radiofréquence. Or, comme on l'a vu, le gradient thermique mesuré dépend de la conductivité électrique de l'os, paramètre qui n'intervient pas en cas de source thermique de type HIFU ou cryothérapie.

Si Greenberg et al [151] n'ont pas relevé d'augmentation de la température au-delà de 12 mm du bord latéral d'une lésion corticale, ces marges peuvent être plus importantes en cas d'échauffement dans la médullaire et n'excluent pas la nécessité de protection invasive, en particulier pour les lésions du squelette axial.

Particularité des lésions rachidiennes et sacrées : données de l'ablation invasive et extrapolation au tir HIFU

La protection de la moelle et des racines nerveuses en cas de destruction thermique d'une lésion vertébrale est une nécessité absolue. Pour les ablations thermiques invasives, il est habituel d'utiliser des techniques de dissections épidurales, foraminales, la mise en place de thermocouples ou de stimulateur d'une racine à protéger [20], [21], [23], [153], [154]. L'extension d'une lésion lytique à la paroi du canal rachidien n'est pas une contre-indication absolue mais doit renforcer les mesures de protection thermique [155], [156]. En l'absence d'os cortical normal, présentant une conductivité thermique faible et donc un pouvoir isolant, seuls le flux de LCR et les vaisseaux thermiques protègent la moelle de la source de chaleur [157].

En réalisant une ablation par RF dans des vertèbres porcines, Dupuy et al [155] ont mesuré des températures endocanalaires (dans le canal rachidien) de 44°C, en concluant à l'absence de dommage irréversibles. En évaluant dans des vertèbres de cadavre le système de RF D-Fine, conçu pour l'ablation des métastases vertébrales corporéales, Bornemann et al [158] n'excluent pas la possibilité de lésion thermo-induite endocanalaire ou foraminale (espace de sortie des racines nerveuses du canal). L'existence d'une lyse du mur postérieur est considérée comme un facteur de risque de lésion thermique médullaire [159]. Trois techniques d'ablation (RF, micro-ondes et cryothérapie) ont été comparées dans un modèle vertébral animal (mouton) : les auteurs décrivent des volumes lésionnels équivalents avec une ablation par micro-ondes et par cryothérapie et moins importants que prévus avec la RF, en concluant au rôle protecteur du cortex intact pour la RF uniquement [160]. Ces résultats confirment l'importance de la faible conductivité électrique de l'os qui intervient dans la distribution thermique en utilisant la RF.

Les études de simulation ou préclinique portant sur **l'évaluation des HIFU** dans les lésions vertébrales ne sont pas nombreuses. Karakitsios et al [161] ont évalué la température endocanalaire dans un modèle préclinique (*Thiel embalmed cadaver*). En appliquant une source HIFU sur une vertèbre (600J) et le disque (950J), les auteurs obtiennent des températures conséquentes (69°C dans la vertèbre, 83°C dans le disque), sans mesurer d'élévation thermique en endocanalaire. Une autre modalité d'application des HIFU appelée « HIFU interstitielle » consiste à insérer dans l'os un applicateur HIFU dont la fréquence (3-7.5 MHz) est plus élevée que celle d'une source externe non-invasive (0.5-1 MHz) [162], [163]. Les hautes fréquences permettent un échauffement très localisé et les auteurs concluent à une meilleure efficacité d'ablation dans l'os à 3 MHz comparativement à 7 MHz [163]. D'autre part, il s'agit d'une ablation thermique invasive, nécessitant un forage de l'os, donc très proche d'une ablation RF ou laser, possiblement associée à des méthodes de protections invasives. Une simulation d'échauffement d'une lésion vertébrale suppose l'absence de lésion thermo-induite de structures nerveuses situées à plus de 5 mm de la lésion [163].

Fréquence, nombre de tirs, puissance, focale : quels paramètres pour une ablation osseuse optimale ?

Une des difficultés de l'ablation HIFU est d'obtenir des zones d'ablation homogène sur des volumes bien supérieurs à la lésion élémentaire en forme de cigare, tout en optimisant les paramètres de tirs pour une réduction maximale du temps d'ablation.

Fréquence des HIFU

Les effets tissulaires et la fréquence des HIFU sont interconnectés : l'atténuation des tissus augmente avec la fréquence des HIFU [164], [165], le volume d'ablation par sonication diminue avec la fréquence (Fig. 13). Dans un travail de simulation, Ellens et al [165] ont montré que pour un tissu avec $\alpha = 5$ Np.m^{-1}.MHz^{-1}, une meilleure efficacité d'ablation est obtenue pour $f = 750$ kHz. Pour $\alpha = 10$ Np.m^{-1}.MHz^{-1}, la fréquence d'ablation recommandée est $f = 750$ kHz pour une lésion de 50 mm de profondeur, et 500 kHz pour une profondeur de 100 et 150 mm.

Figure 13. Simulation de tir aux fréquences 500, 1000 et 1500 kHz à une profondeur de 100 mm dans un tissu de 5 Np.m^{-1}.MHz^{-1}.

Image tirée de [165]. La lésion élémentaire (65°C) est une ellipsoïde dont la taille diminue avec la fréquence. Pour couvrir la même profondeur en z, le nombre de couche augmente avec la fréquence. ***(image protégée).***

Nombre et durée des sonications, délai inter-tir

Dans un fantôme composé d'hydrogel et de sérum d'albumine, Zhou et al [166] ont déterminé les paramètres spatio-temporels permettant d'obtenir le maximum d'uniformité dans le volume lésionnel avec le minimum d'énergie et de tir (fréquence de tir : 1 MHz). En faisant varier la distribution des tirs (centre vers périphérie, périphérie vers centre de la cible ou en « matrice »), l'espacement spatial des tirs (1, 2, 4 ou 6 mm) et l'espacement temporel des tirs (de 0 à 400 ms), ils concluent que le maximum d'uniformité est obtenu pour un scanning de la périphérie vers le centre, un espacement de 2 mm entre chaque tir et un délai de 10s entre chaque localisation de tir.

Dans un modèle porcin, Bucknor et al [167] obtiennent une meilleure pénétration de l'effet thermique dans l'os en augmentant le nombre de sonications : les auteurs décrivent une augmentation significative du volume d'ablation dans l'os en passant de 4 à 6 sonications, alors qu'ils n'observent pas de différence en augmentant l'énergie acoustique seule. Dans une étude plus récente, la même équipe montre sur le même modèle animal que des durées de sonications plus courtes et plus puissantes (tirs de 20 s délivrant 20 W) permettent également d'augmenter de façon significative la pénétration osseuse et l'extension cranio-caudale de la lésion en comparaison avec des tirs plus longs (tirs de 40 s délivrant 10 W) [168].

Puissance et focale

Puissance

La puissance en Watt correspond à la quantité d'énergie émise en Joule par unité de temps. Par exemple, un tir de 400 J pendant 20 s correspond à une puissance de 20 Watts et la même énergie délivrée pendant 40 s correspond à une puissance de 10 Watts [168]. On distingue d'emblée l'énergie électrique du transducteur de son énergie acoustique, cette dernière étant considérée comme l'énergie rapportée dans les articles. Leurs valeurs sont en effet différentes : Zhou et al [166] rapportent une efficacité de conversion énergie électrique-acoustique de 42% (système HIFU FEP-BY 502 ; F = 1 MHz).

Dans les études animales portant sur l'ablation osseuse, les puissances rapportées dans le but d'étudier des lésions thermiques, varient entre 10 et 70 W [168], [169]. Ces valeurs dépendent de la fréquence du transducteur, de la profondeur de la lésion, du nombre de sonications. Les études cliniques ne rapportent pas systématiquement l'énergie apportée, élément pourtant essentiel à la compréhension de l'effet thérapeutique recherché [8], [170]–[172]. En moyenne, l'énergie rapportée pour le traitement des métastases est supérieure à celle des OO (cf tableaux des annexes 2 et 3). Les différences entre les études sont importantes : Huisman et al [173] rapportent une énergie vingt fois supérieure à celle de Catane [174] et Liberman [81]. Aucune donnée sur les paramètres d'énergie n'est précisée dans la seule étude prospective randomisée [170].

Focale

Huisman et al [173] distinguent trois types de focalisation différentes, qui dépendent de la qualité de l'os périosté, plus ou moins envahi par la métastase (Fig. 14). En cas de lésion médullaire ou médullo-corticale, la focalisation profonde est préférée (cas A), alors que la

focalisation directe est choisie en cas d'atteinte périostée (cas B) ou sur les tissus mous envahis (cas C). Ces deux dernières situations sont en fait toutes les deux des focalisations directes. Tout comme dans un modèle porcin de lésion située à l'interface os-tissu mou [169], Huisman rapporte une énergie acoustique déposée moins importante en cas de focalisation directe, argument de choix pour minimiser les risques de lésions en arrière de la cible, associé à une meilleure qualité des cartes de thermométrie. Huisman souligne certaines difficultés à cibler les lésions présentant une destruction totale du périoste, avec dans ces situations une nécessité d'appliquer des énergies acoustiques plus importantes, à l'image du traitement des fibromes utérins [175]. Il faut 600 J pour atteindre 63°C avec la focalisation périostée, 1700 J pour atteindre 56.3°C avec la focalisation profonde et 2400 J pour atteindre 48.3°C avec la focalisation sur les tissus mous.

Figure 14. Types de focalisation des HIFU sur l'os.

A : tir profond, focale 10 mm en arrière du périoste (métastase respectant le périoste au moins partiellement) ; B : tir cortical (métastase périostée) ; C : tir dans les parties molles juxta-osseuses (métastase envahissant les parties molles) D : position des coupes de thermométrie, dans le plan coronal. Image tirée de [173]. ***(image protégée).***

Dans un modèle porcin et avec un transducteur HIFU de 1 MHz, Tillander et al [176] ont obtenu des volumes homogènes d'échauffement tissulaire (100 mL) avec des objectifs d'hyperthermie (43°C), en modifiant la focale par steering, en déplaçant le transducteur et en désactivant des cellules. Le steering, latéral ou dans les axes des ultrasons, permet en effet d'augmenter le volume d'ablation, mais les tirs sont d'autant moins précis qu'ils sont éloignés du point focal originel. Enfin, la désactivation des cellules (jusqu'à 20 %) est un moyen d'éviter l'échauffement d'obstacle acoustique [177].

Particularité de la thermométrie de l'os

La thermométrie IRM (PRFS) basée sur la relation entre les modifications de phases et de la température, présente trois inconvénients. Tout d'abord, elle est valable pour des mesures dans les tissus mous riches en eau [178], mais présente ses limites pour l'os dont la corticale possède un T2 très court, donc un signal très faible et un bruit source d'erreur de mesure, et dont la médullaire, riche en graisse, est peu hydratée. Ensuite, cette méthode est très sensible aux perturbations du champ magnétique et aux artéfacts [179], [180]. Enfin des effets de volume partiel diminuent sa précision [180]. D'autre part, la technique par PRFS est une mesure relative et non absolue de la zone d'échauffement [181].

Ramsay et al. [182] ont évalué dans un os *ex vivo* une séquence à double écho (1 ms pour l'os et 10 ms pour les tissus mous), afin d'obtenir une thermométrie osseuse et péri-osseuse. Ils montrent une bonne corrélation entre la magnitude du signal dans les deux tissus et la température mesurée avec une fibre optique. Cette technique est valable sur un échantillon de petite taille avec une antenne de surface, mais une chute du rapport signal/bruit peut la rendre moins pertinente *in vivo*. Enfin, l'imagerie par UTE (Ultrashort Echo Time) est intéressante pour mesurer un signal osseux [183], [184], mais ces temps d'acquisition longs (imagerie 3D le plus souvent) ne permettent pas son utilisation pour un monitoring en temps réel [182].

Une alternative à la thermométrie osseuse est la mise en place de thermocouple optique dans l'os. Cette solution utilisée pour les techniques d'ablation thermique invasive, nécessite un forage de l'os (faisant perdre l'avantage de non-invasivité des HIFU) et donc complique la procédure. De plus, les propriétés non magnétiques de la fibre la rendent non visible sous IRM, ce qui peut amener à des imprécisions de mesure [185].

Modification des paramètres physiques et biomécaniques des tissus secondaires aux sonications

Variations de l'atténuation pendant les tirs HIFU

Lorsque des tirs HIFU sont réalisés dans un fantôme à base d'hydrogel, on constate une augmentation de l'atténuation du gel avec la température [186]. Cet effet s'explique par les modifications de la structure du gel et la formation de bulles par cavitation. L'échauffement induit par les sonications génère également des modifications architecturales des tissus, visibles en histologie. Les propriétés mécaniques (viscosité, élasticité) des tissus, en particulier ceux riches en eau, sont modifiées [187]–[189], ce qui a été largement rapporté dans le tissu

hépatique [187]. Tous les tissus ne subissent pas les mêmes modifications : Sapin-de Brosses et al [189] rapportent une augmentation de la rigidité hépatique à partir de 45°C, alors que pour le muscle, les auteurs décrivent des variations de la rigidité en 4 étapes observables entre 25 et 65°C, liées à la dénaturation protéique. Le muscle s'assouplit en dessous de 63°C jusqu'à sa dénaturation, entrainant une augmentation de l'élasticité et de la viscosité [190]. Ces modifications mécaniques sont par ailleurs utilisées en élastographie pour quantifier et contrôler l'effet thermique des HIFU [191]. D'après Ellens et al [190], c'est l'augmentation de la viscosité qui est responsable d'une augmentation du seuil de cavitation inertielle. La cavitation augmente l'atténuation d'un tissu pendant un tir HIFU, ce qui peut perdurer à distance des tirs par dénaturation irréversible, comme cela a été montré dans le foie, la rate et la paroi abdominale du cochon [164]. Le tissu traité par HIFU a une tendance à retenir la chaleur, suggérant une baisse de la conductivité thermique et une augmentation de la capacité thermique [185]. La perfusion tissulaire est également modifiée, comme l'ont rapporté Weng et al, en décrivant des thromboses des vaisseaux de petit calibre [192], [193]. Cet effet contribue à diminuer la perte thermique et donc augmenter l'efficacité du traitement. L'ensemble de ces modifications apparaissant au décours des sonications complique la réalisation des simulations thermodynamiques, qui ont tendance à sous-estimer les volumes lésionnels, comme cela a été rapporté dans un modèle de simulation de tir HIFU sur l'os [185].

Biomécanique de l'os à distance d'une ablation HIFU

L'ablation thermique s'accompagne d'une nécrose cellulaire, ce qui peut avoir un impact sur la biomécanique osseuse. L'os présente une capacité de régénération au sein d'une lésion traitée après ablation thermique : ce remodelage osseux est bien connu après la destruction par RF ou laser des OO. Après des tirs HIFU, on observe également un remodelage : c'est ce qui a été montré dans un modèle porcin, dans lequel les auteurs décrivent une régénération périostée, visible au CT avec une activité ostéoblastique confirmée au PET-scanner [79]. Cet effet, visible dès la troisième semaine dans ce modèle, est décrit lorsque des tirs de haute énergie sont réalisés. La reconstruction osseuse après HIFU a également été rapportée chez l'homme [81] (Fig. 15).

Figure 15. Reconstruction osseuse après une ablation HIFU.

Scanner initial (lyse iliaque, ligne du haut) et de contrôle à 3 mois d'une ablation HIFU (ligne de bas), montrant la reconstruction osseuse. Image tirée de [81]. ***(image protégée).***

La biomécanique osseuse après des tirs HIFU a été étudiée dans deux modèles animaux. Après des tirs sur des côtes porcines, Hermann et al [194] trouvent une diminution de la résistance osseuse de 30% à 6 semaines, partiellement réversible à 12 semaines. Yeo et al. [195], après des tirs sur des fémurs de rat (analyse en histologie, micro-CT, SPECT), ne retrouvent pas de différence entre l'os traité et non traité en termes d'élasticité, de résistance et du module de Young, tout en décrivant des dégâts cellulaires et un remodelage osseux. Si après des tirs HIFU une activation du cycle osseux est bien mise en évidence, des modifications de la résistance osseuse ne sont pas exclues. En cas de tumeurs ostéolytiques, l'os est déjà fragilisé par le remaniement tumoral et finalement ce sont surtout le volume et la localisation osseuse de la métastase qui permettent de retenir une indication de consolidation.

Etudes animales et cliniques portant sur l'application des HIFU dans l'ablation osseuse

Les tableaux récapitulatifs des différentes études animales et cliniques sont présentés dans la section annexe.

Synthèse

Données précliniques

Propriétés physiques des tissus

Les principales propriétés physiques des tissus et matériaux concernés par les HIFU sont présentées sous forme de tableau (annexe 4).

- L'atténuation des tissus augmente avec la chaleur [164].
- La conductivité thermique de l'os augmente avec sa densité [113].
- La diffusivité D d'un matériau ou tissu traduit sa capacité à transmettre l'énergie thermique : $D_{PMMA}>D_{muscle}>D_{os\ cortical}>D_{os\ spongieux}>D_{moelle\ osseuse}$ [95], [109], [196].
- L'os subit des forces transversales de cisaillement qui contribuent à la destruction tissulaire, en particulier du périoste (ondes superficielles) [96].
- Les microfragments osseux d'une lésion ostéolytique augmentent l'effet diffusion (scattering) et l'échauffement de la zone préfocale. La diffusion augmente avec la fréquence des ultrasons.
- A partir de 60°C (dénaturation protéique), des phénomènes de cavitation peuvent se produire dans les parties molles péri-osseuses : les bulles gazeuses produites peuvent générer des lésions secondaires vers le transducteur (zone préfocale) et agir comme un écran empêchant l'échauffement osseux [143].
- Les gradients thermiques intra-osseux rapportés après l'application d'une source de radiofréquence montrent qu'une structure sensible à plus de 12 mm n'est pas chauffée à plus de 45°C [151]. L'extrapolation de ces données avec une source HIFU doit être faite avec précaution : en effet, la conductivité électrique [149], [150], d'autant plus basse que l'os est dense, intervient dans la distribution thermique à partir d'une source électrique, ce qui n'est pas le cas avec les HIFU.
- La relation densité osseuse et absorption acoustique est complexe : dans l'os trabéculaire, il est décrit une augmentation du coefficient d'absorption de l'os avec la

densité [136]. Cette relation est en revanche inversée pour la voûte crânienne [117]. Des facteurs microstructuraux autres que la densité, interviennent dans l'absorption osseuse.

Optimisation des tirs HIFU

- La fréquence des HIFU doit être d'autant plus basse que la lésion osseuse à traiter est profonde [165].

- Des sonications de moins de 2 secondes répétés plutôt qu'un tir prolongé et la réalisation de lésions focales de 3 mm de diamètre, permettent de s'affranchir des phénomènes de déperdition thermique par flux vasculaire [125].

- L'augmentation du nombre de sonications et des sonications de plus courtes durées pour une même énergie (sous-entendant une augmentation de la puissance acoustique) permet d'augmenter le volume lésionnel [167], [168].

- La profondeur de la focale dépend de la profondeur de la lésion par rapport au périoste : pour une lésion médullaire, une focalisation au-delà du périoste semble souhaitable, alors que pour une lésion périostée, une focalisation sur le périoste semble plus efficace [173].

- Des modifications des propriétés physiques des tissus (élasticité, viscosité), liés notamment à la dénaturation des protéines, s'observent avec l'échauffement et augmentent l'atténuation des tissus, en particulier du muscle péri-osseux [190]. Il existe donc des modifications tissulaires structurelles pendant l'ablation qui compliquent la réalisation des simulations.

- A plus long terme (semaines, mois), l'ablation HIFU ne semble pas diminuer la résistance osseuse [194],[195]. On observe par ailleurs une activation ostéoblastique [81]. Il ne faut toutefois pas négliger les perturbations biomécaniques inhérentes à la prolifération de la métastase.

Etudes cliniques

- **Types d'études :** « case series », exceptée celle d'Hurwitz et al [170], qui est randomisée et multicentrique. Les effectifs de ces études sont faibles, même pour les études comparatives (HIFU versus RF ou HIFU versus radiothérapie). Les critères

d'inclusion pour l'étude randomisée sont : douleur malgré radiothérapie, radiothérapie impossible ou non souhaitée.

- **Localisation et type de lésion :**

    a. Toutes les lésions rachidiennes sont exclues.
    b. La profondeur de l'OO dans l'os et la réaction périostée ne sont pas systématiquement précisées.
    c. La nature blastique ou lytique de la lésion n'est pas précisée systématiquement.

- **Focalisation :** La focalisation est le plus souvent non précisée, exceptée dans l'article de Huisman [173]. Napoli [197] parle d'une première sonication au-delà du nidus, et seconde au niveau du nidus.
- **Energie :** données variables, avec un facteur vingt entre deux études [173] [174]. Le choix de la puissance est « déterminé par le médecin » [173]. C'est en général un objectif thermique qui est fixé (>55°C).

- **Thermométrie :** PRF dans le tissu péri-osseux.

- **Durée des interventions** : entre 40 et 128 min en moyenne. Napoli [197] précise que sur 40 min de traitement, 12.7 min concernent l'ablation et le reste est de la planification.

- **Anesthésie :** tous les modes sont décrits, avec une majorité d'anesthésie locale ou sédation légère. A noter que la douleur per-sonication est un effet secondaire rapporté.

- **Evaluation :** Toutes les études sont présentées comme efficaces.
    a. EVA systématiquement
    b. IRM non systématique
    c. Napoli [8] : seule étude avec un suivi sur 3 ans

Seconde partie

Etudes *in vitro* et *in vivo*

Nous avons tout d'abord étudié la répartition de l'énergie thermique en faisant varier la focale du transducteur sur des échantillons osseux (section de diaphyse fémorale bovine) et du ciment. Les courbes thermiques ont été obtenues par thermométrie IRM (mesure de l'échauffement de la gélatine située au contact de la surface osseuse). Seules les données concernant l'échantillon osseux sont utilisées pour la comparaison avec la simulation (k-wave). Ensuite, nous nous sommes intéressés au coefficient d'absorption acoustique du PMMA (α_{PMMA}), donnée inconnue dans la littérature en ce qui concerne le ciment biologique. En effet, l'objectif est de proposer un ordre de grandeur de α_{PMMA}, susceptible de varier du fait de l'inclusion d'air dans le ciment au moment de sa polymérisation. Cette estimation sera alors comparée aux valeurs α_{os} retrouvée dans la littérature.

Tirs HIFU *in vitro* et *in vivo* : étude des variations des données thermiques en fonction de la focalisation du tir

Technique : généralités

Dans cette partie, nous présentons le matériel et la méthodologie sur lesquels s'appuient les expériences décrites par la suite. Nous présenterons ainsi (1) le matériel HIFU ainsi que les outils de planification, (2) les outils IRM de ciblage et de monitoring.

Outils et matériels pour la thérapie HIFU

Le laboratoire ICube dispose de deux setups expérimentaux pour réaliser des ablations HIFU sous IRM.

- Un dispositif simplifié pour transducteurs monoéléments, comprenant deux transducteurs monoéléments (2.7 MHz/f=10 cm et 4 Mhz/f=6 cm pour fréquence centrale et focale, respectivement), fabriqués par Imasonic (Voray sur l'Ognon, France), ainsi que l'adaptation d'impédance, et le système d'amplification, intégrés dans un caisson de Faraday.
- Un dispositif multiéléments fabriqué par IGT comprenant un générateur (Fig. 16), le système de circulation d'eau, l'adaptation d'impédance et un transducteur 256 éléments (1MHz, f=10 cm) fabriqué par Imasonic. Ce dispositif est celui utilisé pour les expériences *in vivo* notamment.

Figure 16. Générateur et adaptateur d'impédance.

Générateur en réseaux phasés à 256 canaux avec l'adaptation d'impédance du transducteur, de technologie linéaire, dans une salle d'IRM.

Le logiciel de pilotage permet d'importer les images médicales du patient. La planification du traitement commence alors par la définition de la zone à traiter sur une image anatomique, T_1 (avec ou sans agent de contraste) ou T_2 IRM. Cette zone est divisée en volumes élémentaires ayant la taille de la tache focale à la fréquence de travail du dispositif médical considéré. Celle-ci est ellipsoïdale avec un grand axe selon l'axe de propagation des ultrasons. Les dimensions dépendent principalement de la longueur d'onde ultrasonore, de la distance focale et du diamètre du transducteur ou du réseau de transducteur. La figure 17 donne un exemple de plan de tirs. Le logiciel de planification du traitement simule ensuite la position optimale du réseau d'émission et la loi de retard de phase à appliquer à tous les émetteurs pour chaque point de la trajectoire, ainsi que le meilleur parcours possible entre les points. Dans certains cas, il peut arriver qu'une partie des émetteurs doivent être éteints pour tout ou partie de la trajectoire afin d'éviter des organes interfaces à fortes ruptures d'impédance acoustique (tissu-air ou tissu-os).

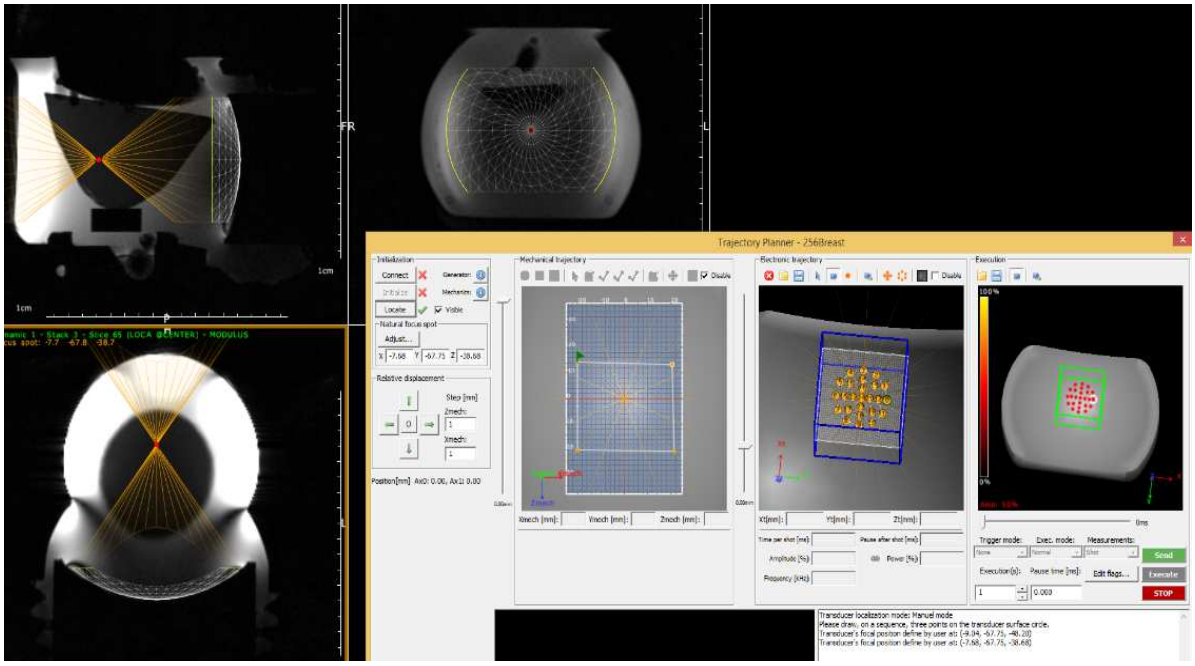


Figure 17. Exemple du logiciel de planification HIFU développé par Image Guided Therapy.

Ciblage et monitoring par IRM

La méthode MR-ARFI [198] permet de visualiser de manière précise la localisation du foyer sans effectuer aucun dommage ou d'échauffement. Elle repose sur l'encodage des déplacements

résultant d'un impulse de force de radiation acoustique. Pour cela, on ajoute dans la séquence IRM des gradients de sensibilité au mouvement, permettant d'encoder sur la phase les déplacements résultant de la force de radiation. Cette technique est très similaire à l'Élastographie par Résonance Magnétique (ERM) développée depuis 2012 au sein du laboratoire ICube. Les séquences ARFI utilisées dans ce projet sont donc inspirées des séquences d'ERM déjà développées (Fig. 18).

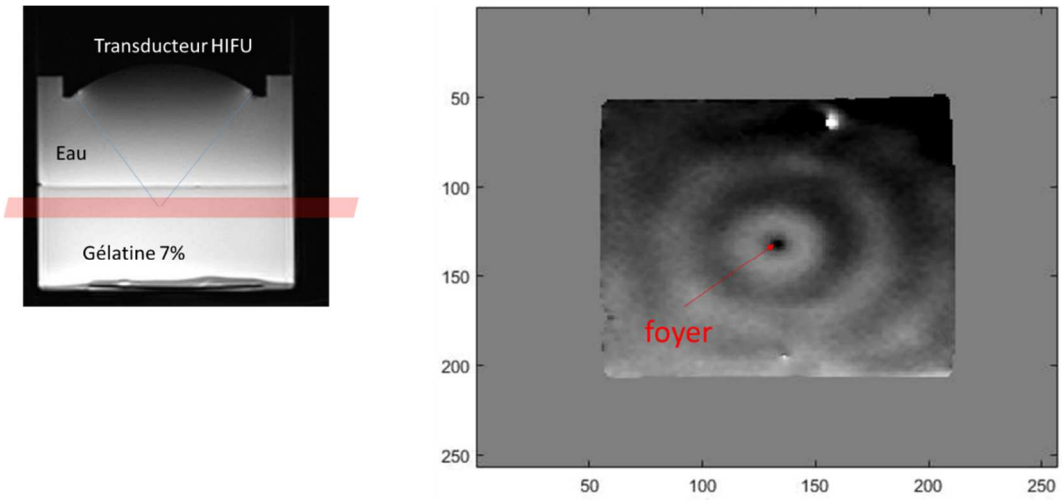


Figure 18 : Image MR-ARFI (droite) obtenue dans un gel homogène avec le transducteur monoélément 2.7 MHz

Les effets d'un tir HIFU à 30% de puissance sont visibles dans le gel agar sur la séquence T2 BLADE (Fig. 19). Pour un tir, la zone d'échauffement théorique est de 4 mm de hauteur, 1 mm de largeur et profondeur.

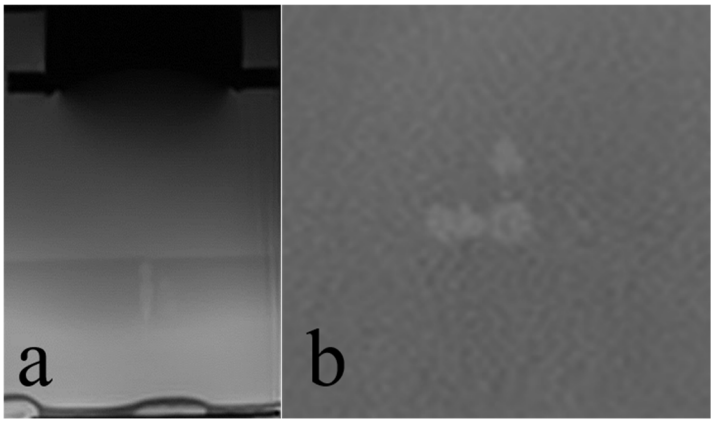


Figure 19. Lésions thermo-induites par HIFU dans le gel.

Coupe sagittale T2 (a). Trainée en hypersignal (*cigare shape*) d'une profondeur de 30 mm. Contrôle 3D T1, vue axiale (b). Trois impacts visibles en hypersignal.

Le monitoring est effectué en utilisant la méthode Proton Resonance Frequency Shift (PRFS), reposant sur le fait que la fréquence de résonance des protons est affectée par la température : un décalage sera donc observé sur le signal de la phase de l'IRM en conséquence (cf Chapitre 1). Nous utilisons les séquences développées au sein d'ICube, i.e., séquences écho de gradient multicoupes (GRE). Des essais ont été réalisés sur des morceaux de bœuf (Fig. 20) et sur le muscle adducteur du cochon in vivo (Fig. 21). Ces premières expérimentations ont permis de tester la fonctionnalité du système en visualisant les lésions thermiques dans le muscle et d'adapter les paramètres de puissance et temps de tir pour les expériences dans l'os.

Figure 20. Essai HIFU sur muscle strié (bœuf), placé dans de la gélatine.

Lésion en ogive (échauffement >60°C) observé après un tir à 256W pendant 30 s (7680 J). Focal à 10 cm du transducteur dans son axe.

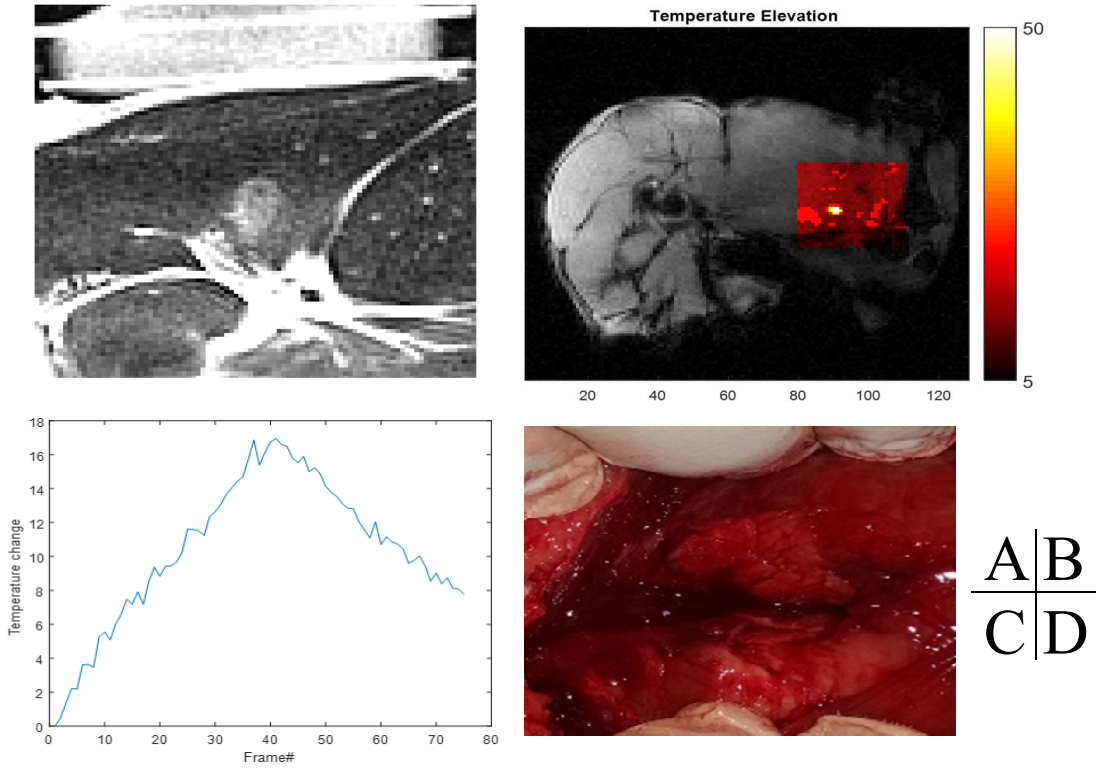


Figure 21. Tir HIFU dans le muscle adducteur du cochon.

IRM, coupe axiale T2 BLADE (A). Lésion en hypersignal dans le muscle, en ogive. Cartographie thermique montrant l'échauffement (jaune) en regard du tir (B). Courbe thermique en fonction du temps montrant une élévation thermique maximale de 17°C (C). Corrélation macroscopique montrant la lésion musculaire (D, en blanc sur l'image).

Etudes in vitro

Matériels et méthodes

Les échantillons testés ont été inclus dans de la gélatine et posés sur de l'agar (Fig. 22). De l'eau dégazée est placée sur la gélatine et permet le contact avec le transducteur.

- Matériel testé :
  - Echantillon osseux :
    - Epaisseur corticale : 6.5 mm
    - Epaisseur médullaire : 39.5 mm
  - Galettes de ciment (Osteopal® et Optimed®) :
    - Echantillon sans bulle : 2.2 mm d'épaisseur
    - Echantillon avec bulles : 2.6 mm d'épaisseur

- Tirs :
    - Transducteurs : 1 et 2.7 MHz
    - Focalisation :
        - Echantillon osseux (Fig. 23) : transducteur 1 MHz
            - Superficielle : sur le périoste
            - Profonde : dans la moelle osseuse
            - Intermédiaire : sous-corticale
        - Ciment : transducteur 2.7 MHz
            - Superficielle : sur la surface du ciment
            - Profonde : point focal situé à 5 mm de la surface (côté transducteur) du ciment
    - Paramètres de tirs :
        - Focale à 10 cm pour tous les tirs (ajustement de la profondeur du transducteur)
        - Echantillon osseux:
            - Puissance : 39 Watts, durée : 90 s
        - Ciment :
            - Puissance : 20 Watts, durée : 45 s

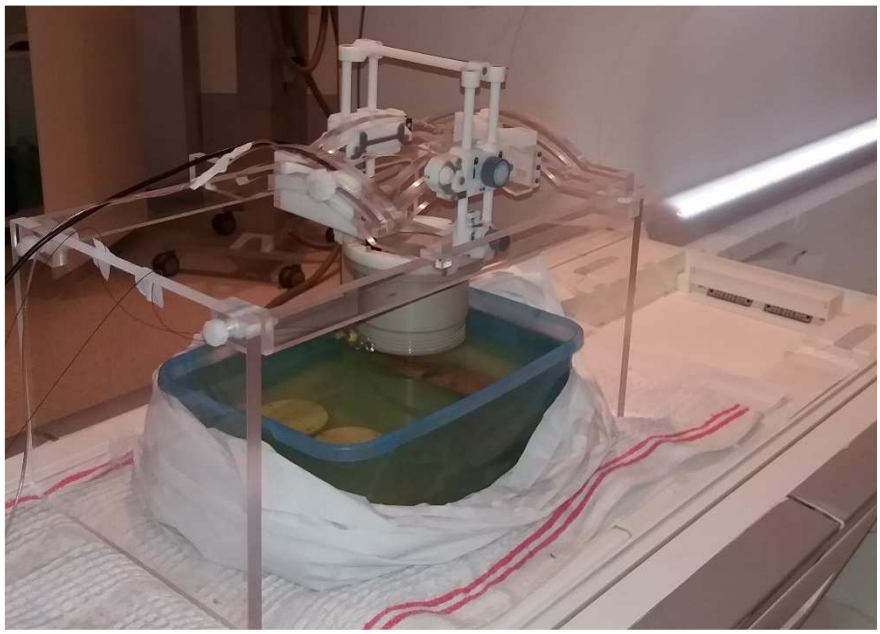
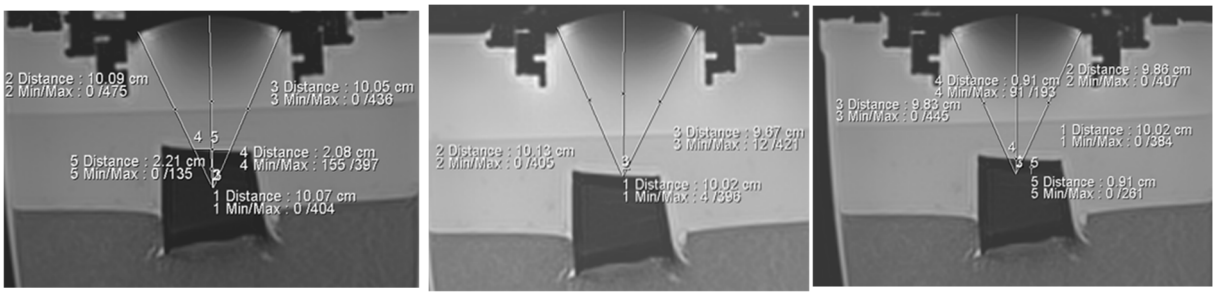


Figure 22. Montage expérimental : fixation du transducteur (f=2.7MHz) au cadre par l'intermédiaire d'un système articulé réglable en profondeur et en angulation.

Les expériences sur l'échantillon osseux ont été réalisées avec le système multiéléments et le transducteur à 1 MHz. Afin d'évaluer l'effet de la focalisation sur les profils de température, trois différentes focalisations sont effectuées sur l'os à moelle (Fig. 23) : focalisation profonde médullaire (configuration 1), superficielle à l'interface os/gélatine (configuration 2) et sous-corticale (configuration 3). Pour le ciment, deux focalisations avec un transducteur 2.7 MHz sont effectuées : sur le ciment et derrière le ciment.



a b c

Figure 23. Tirs réalisés sur l'échantillon osseux (transducteur HIFU 1 MHz). IRM, T2 BLADE.

a. Focalisation **profonde** : le point focal se situe à 22 mm de la surface périostée (100 mm du transducteur). La surface d'intersection cône US/périoste est une ellipse de 21 * 31 mm de diamètre.

b. Focalisation **superficielle** : le point focal est placé sur la surface externe du périoste.

c. Focalisation **sous-corticale** : le point focal se situe à 9 mm de la surface périostée (100 mm du transducteur). La surface d'intersection cône US/ périoste est une ellipse de 9 * 14 mm de diamètre.

Résultats

Tirs sur l'échantillon osseux

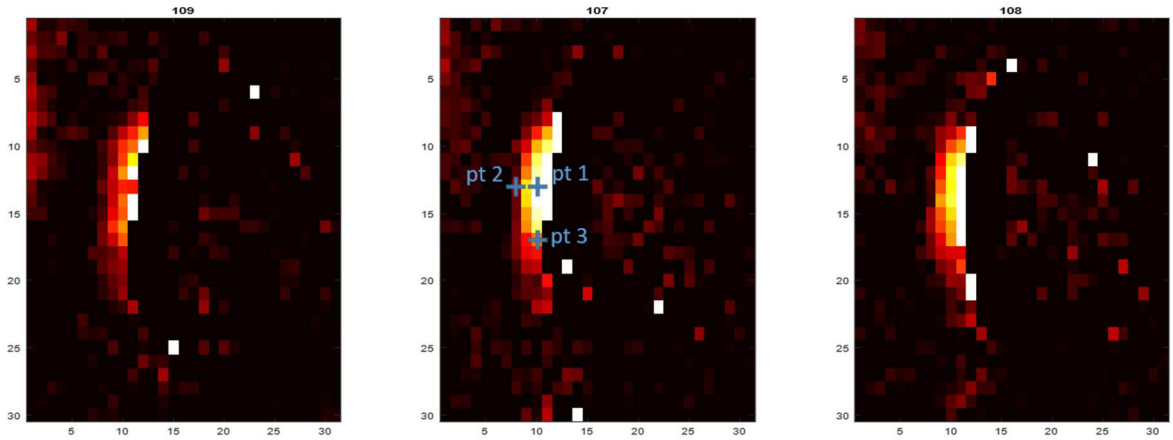


Figure 24. Image thermométrique obtenue après un tir profond.

Les trois points étudiés en thermométrie (courbes suivantes, fig. 25-27) sont positionnés sur la coupe focale (image du centre). Les images de part et d'autre appartiennent à un plan de coupe parallèle au plan focal (coupes de 5 mm, écart intercoupes de 1 mm).

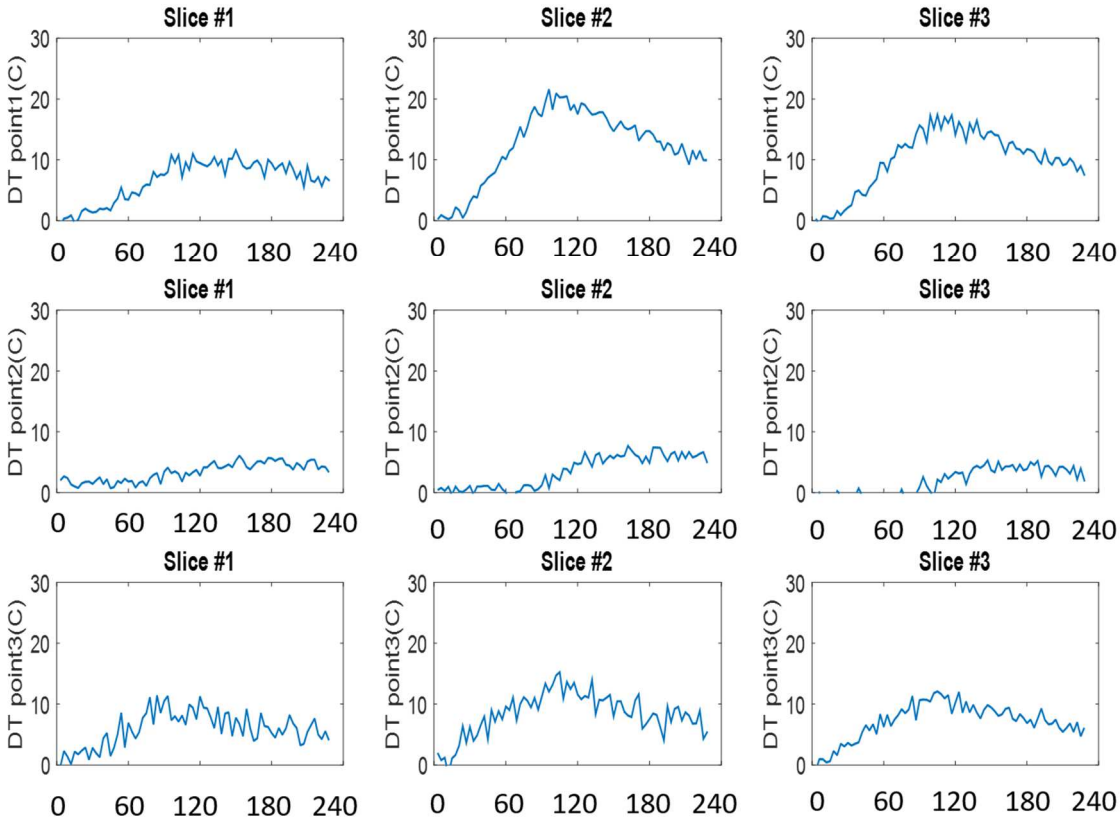


Figure 25. Configuration 1 : tir profond (P= 39 W (3%), durée 90 secondes) (en abscisse : temps en secondes ; ordonnée : température en °C, élévation relative)

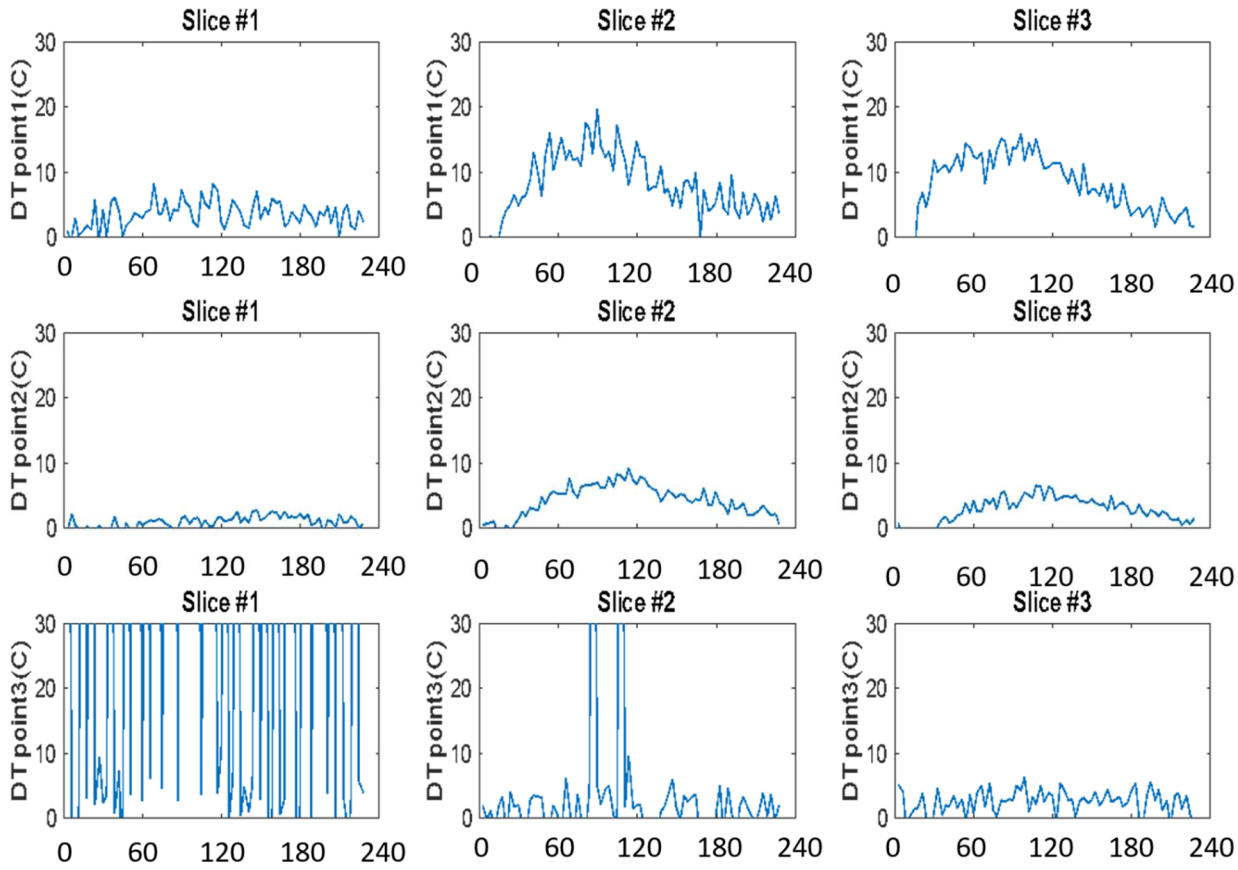


Figure 26. Configuration 2 : tir superficiel à l'interface os-gélatine (P= 39 W (3%), 90 secondes) (en abscisse : temps en secondes ; ordonnée : température en °C, élévation relative)

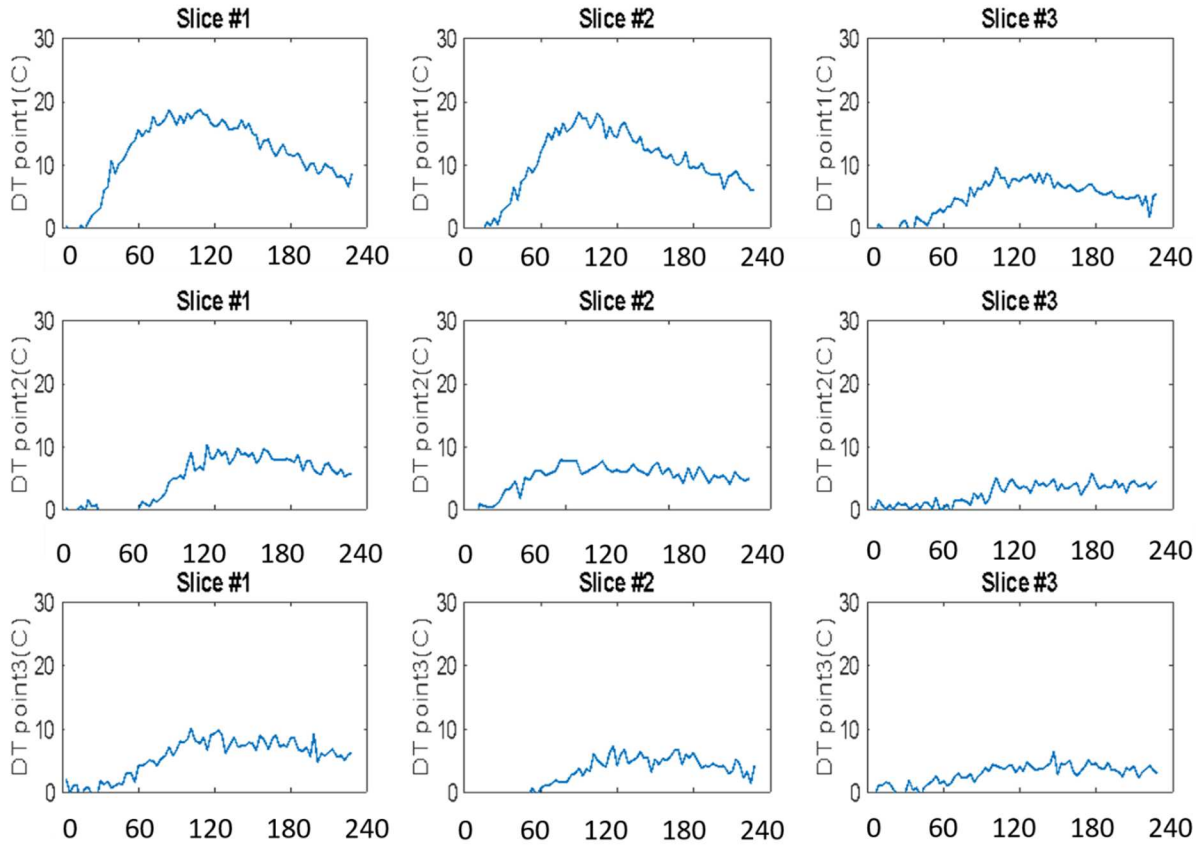


Figure 27. Configuration 3 : tir sous-cortical, (P =39 W (3%), 90 secondes) (en abscisse : temps en secondes ; ordonnée : température en °C, élévation relative)

Tirs sur les galettes de ciment

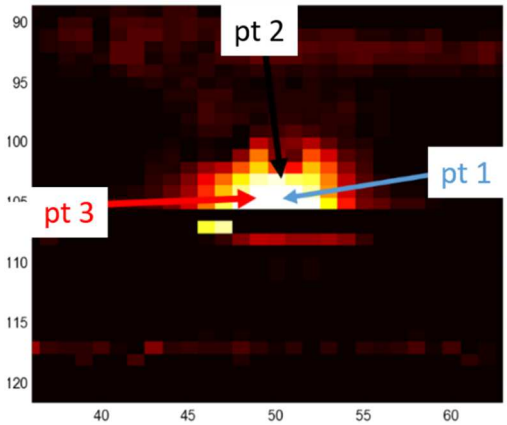


Figure 28. Carte thermique couleur (ciment) montrant le positionnement des 3 points pour lesquels les courbes ont été réalisées (cf fig. 29).

Positionnement des 3 points de mesure retrouvés dans les graphes ci-dessous. Point 1 : point central sur la focale ; Point 2 : décalage vertical (-4 px) ; Point 3 : décalage horizontal (-5 px). 1 pixel = 2.7*2.7 mm La variation de température est mesurée dans la gélatine, au contact de la surface chauffée.

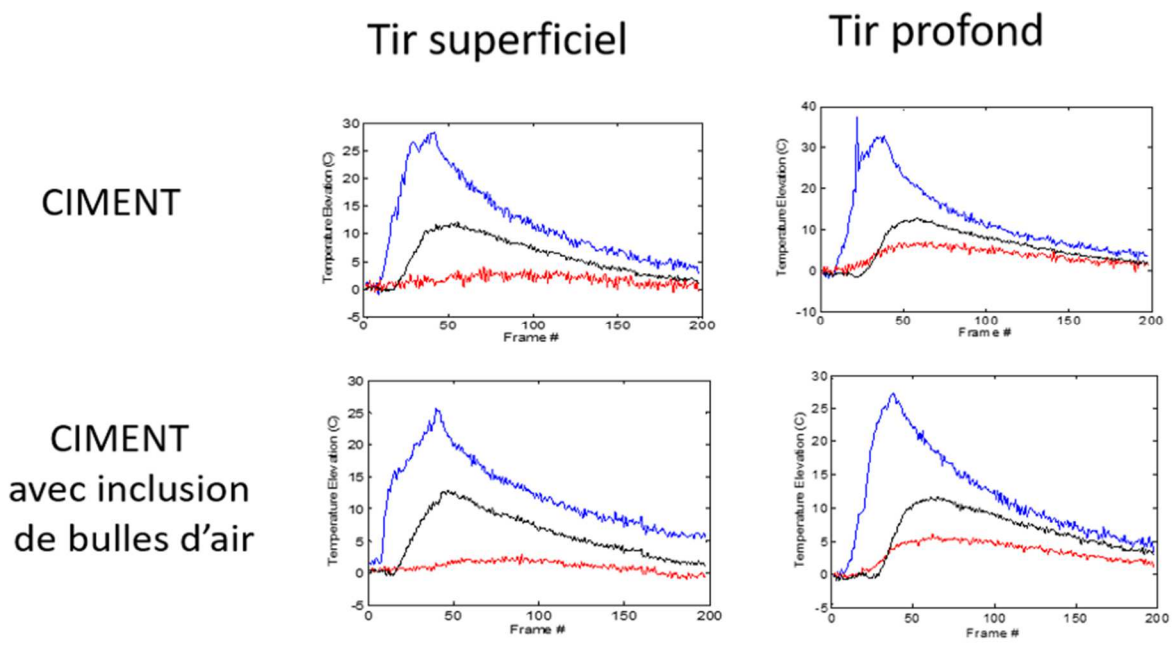


Figure 29. Courbes thermiques en fonction du temps pour les tirs superficiels et profonds réalisés sur les deux échantillons. (Abscisse = frame #, 1 frame toutes les 2.05 s)

Courbe bleu : point 1 central près de la focale ; Courbe noire : point 2 dans la zone préfocale, dans l'axe z ; Courbe rouge : point 3 latéral

Ces résultats montrent que :

- **Le point 1 (surface périostée) subit la plus grande élévation thermique aussi bien avec l'os qu'avec le ciment, et ceci dans toutes les configurations ;**
- **Avec l'os :**
  - **l'élévation thermique du point 1 est plus importante avec les configurations 1 (tir profond) et 3 (tir sous-cortical) ;**
  - **l'élévation thermique du point 3 (latéral) est plus importante avec la configuration 1 (15°C) qu'avec les deux autres configurations (<10°C) ;**
  - **le point 2 (vers le transducteur) avec le tir profond et les points 2 et 3 (point latéral) avec le tir sous-cortical présentent une élévation thermique**

progressive après l'arrêt du tir : ce phénomène peut résulter de la diffusion thermique à partir du point osseux le plus chaud (périoste) ;

- **Avec le ciment :**
    - **l'élévation thermique maximale du point 1 (surface du ciment) est plus importante pour les deux tirs qu'avec l'os (delta thermique plus important pour une puissance appliquée inférieure) ;**
    - **le pic thermique du point 2 (vers le transducteur) est observé après celui du point 1 (environ 5 s), pouvant traduire également un phénomène d'inertie thermique à partir du point 1 ;**
    - **la courbe d'élévation thermique est un peu plus marquée pour le point vertical dans le cas du tir superficiel, alors qu'elle est plus marquée pour le point latéral dans le cas du tir profond (Fig. 29).**
    - **Le delta thermique du point 2 (vertical) est plus important avec le tir superficiel qu'avec le tir profond, alors que c'est l'inverse pour le point 3 (latéral).**

Etudes *in vivo*

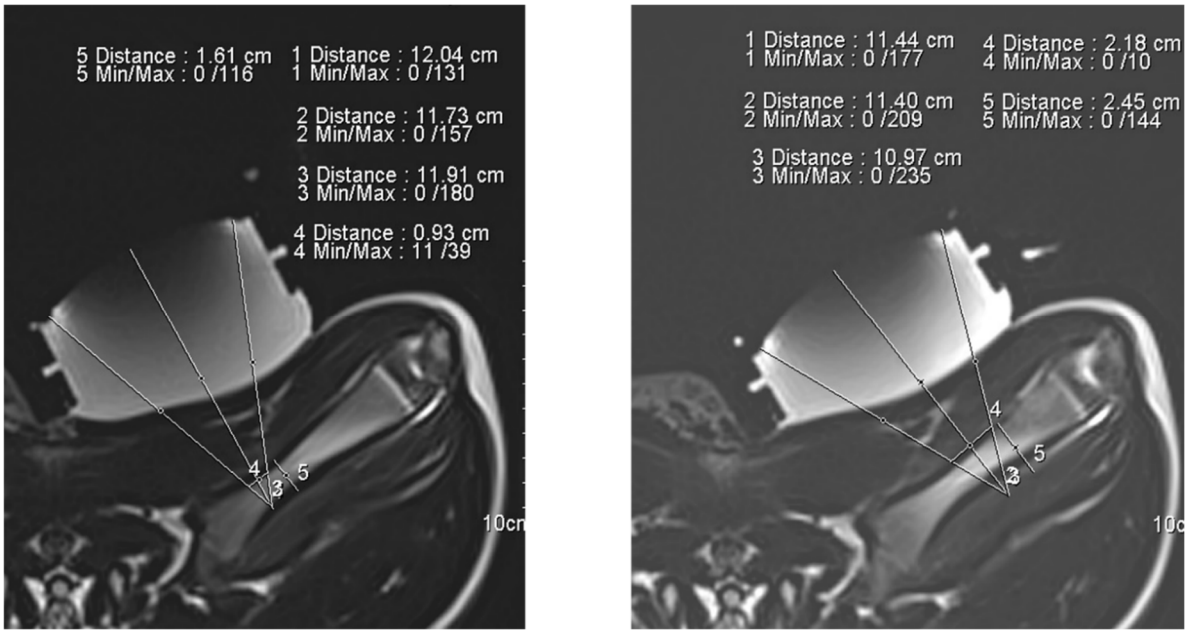
Matériels et méthodes

Les expérimentations sur le cochon entrent dans le protocole 38-2014-01-065 065 (validées par le comité ICOMETH). Elles sont réalisées sous anesthésie générale et les cochons sont euthanasiés en fin d'expérimentation. La peau du cochon est rasée avec une lame. Le contact se fait avec du gel d'échographie et la surface du transducteur est placée dans un ballon d'eau dégazée (membrane en latex) (Fig. 30). La structure micro et macroscopique de la graisse porcine est considérée comme identique à celle de l'homme [199]. La peau du cochon présente une atténuation plus importante (2.46 dB/cm/MHz) [200] que celle de l'homme (0.46, 0.24 et 0.60 dB/cm/MHz pour l'épiderme, le derme et l'hypoderme respectivement) [201], [202].

Figure 30. Setup expérimental *in vivo.*

Le transducteur est posé sur la face interne de la cuisse et fixé sur un cadre en plexiglass (même montage que celui de la fig. 22). Le contact entre la peau et le transducteur se fait par l'intermédiaire d'un ballon rempli d'eau dégazée.

L'os iliaque du cochon est pris pour cible. L'épaisseur de la corticale osseuse est de 16 mm. La sonde HIFU (1 MHz) est placée sur la face antérieure de la cuisse. Deux tirs sont réalisés : un en profondeur sur la corticale opposée (focale à 110 mm) et un en superficie sur la corticale cible (focale à 117 mm). Afin de maintenir une distance de focale comparable et d'éviter le steering, la profondeur de la focale est ajustée en modifiant le volume du ballon d'eau (Fig. 31). La surface d'intersection entre le cône ultrasonore et le périoste est un cercle de 22 mm de diamètre pour le tir profond et 9 mm pour le tir superficiel. Les deux tirs ont une puissance réglée à 133W acoustiques et durent 40 secondes. La thermométrie est réalisée dans le muscle au contact de la corticale. Les tirs sont effectués au même endroit de l'os et la puissance est réglée de façon optimale pour observer un effet thermique sans induire de lésion. Ainsi, il estimé que les paramètres acoustiques des tissus traversés et cibles ne sont pas modifiés entre les tirs. Les paramètres IRM sont 3 coupes de 5 mm (1 mm d'espacement), FOV=0.3m *0.3m, 128*128, TR/TE=13/10 ms.



A B

Figure 31. Focalisation superficielle et profonde sur l'ilium du cochon.

IRM, axial T2 BLADE. **A, tir superficiel** : focale centrée sur la corticale opposée (focale à 117 mm, située 16 mm derrière le périoste ; interception cône US/périoste : cercle de 9 mm de diamètre). **B, tir profond :** focale centrée derrière la corticale opposée (focale à 110 mm, située à 25 mm derrière le périoste ; interception cône US/périoste : cercle de 22 mm de diamètre.

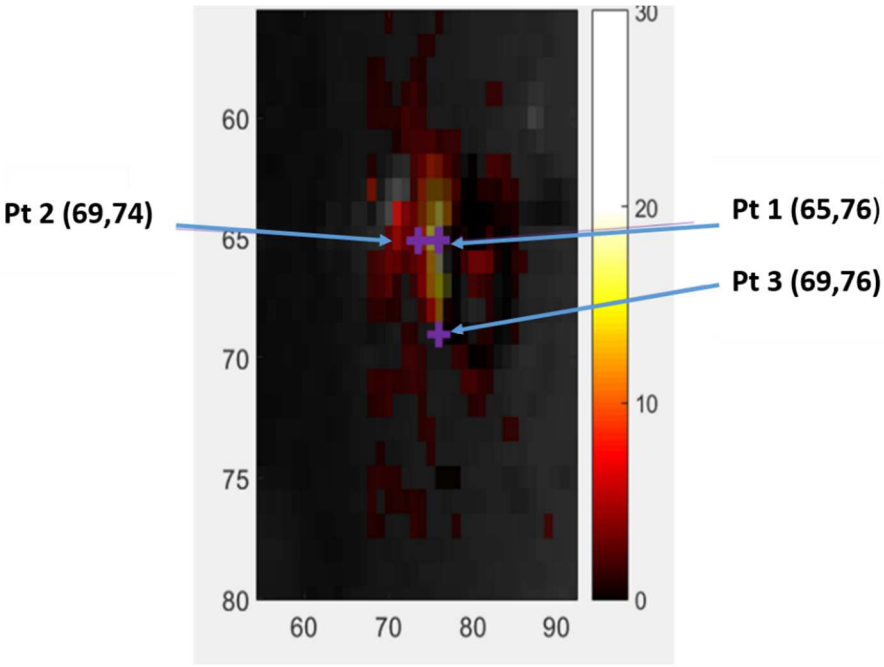


Figure 32. Carte thermique *in vivo* pour la coupe centrale.

Localisation des points de mesure 1 (focale), 2 (point latéral) et 3 (point vertical, vers le transducteur) correspondant aux points de mesure thermique des graphes ci-dessous.

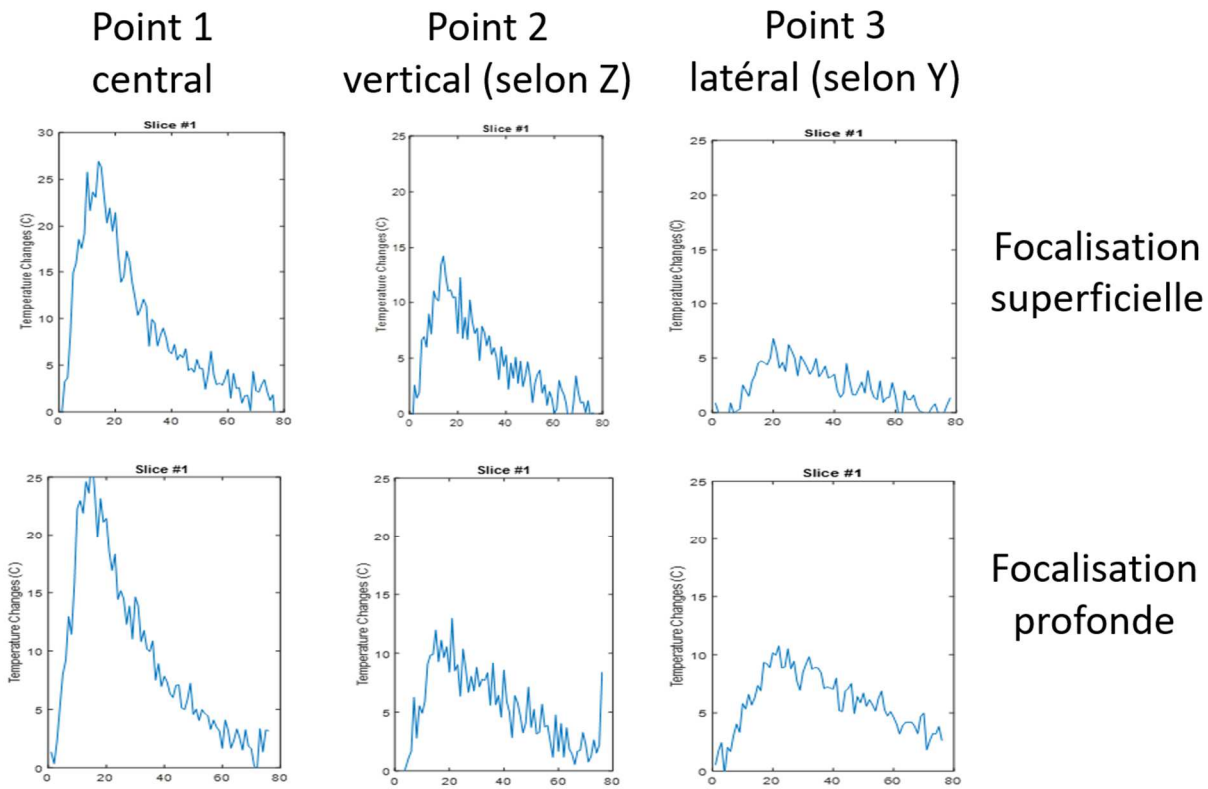


Figure 33. Courbes thermiques des points central (1), vertical (2) et latéral (3) (de gauche à droite) pour une focalisation superficielle (ligne du haut) et profonde (ligne du bas). Résultats obtenus pour la coupe centrale. (Abscisse = frame#, 3.2 secondes par frame)

Tir superficiel : sur la corticale, tir à 108 mm, P=20%, durée du tir 40 secondes. Tir profond : surface d'intersection cône HIFU/corticale : cercle de 9 mm de diamètre, tir à 127 mm, P=20%, durée du tir 40 secondes.

Ces résultats montrent que:

- **l'échauffement du point 1 (central) est le plus important pour les deux focalisations, sans différence notable entre les deux ;**
- **les pentes des courbes sont également identiques pour les deux focalisations**
- **l'échauffement du point 3 (latéral) est plus important avec le tir profond ;**
- **l'échauffement du point 2 (vertical) est plus important avec le tir superficiel ;**

Discussion (synthèse *in vitro* et *in vivo*)

Ainsi, on constate que quelque soient les focalisations *in vitro* et *in vivo*, ce sont les points 1 (surface périostée et superficie du ciment) qui subissent l'élévation thermique la plus importante. Dans les 3 expériences, on note une tendance à un échauffement latéral plus important lorsque la focalisation est profonde et une tendance à un échauffement vers le transducteur plus important lorsque la focalisation est superficielle. Avec le ciment, le gradient thermique est comparable à celui obtenu avec l'os. On ne distingue pas de différence notable de comportement entre le ciment sans et avec bulles.

Cette expérience ne permet pas de connaitre l'échauffement au-delà de la corticale, autrement dit de connaitre le gradient thermique médullaire (et donc des possibilités d'ablation d'un OO médullaire). Pour la dénervation du périoste métastatique hyperalgique, un tir en profondeur semble plus approprié, car il permettrait un échauffement en surface plus important. En cas d'infiltration des parties molles péri-osseuses, un tir superficiel sur le périoste,

permettrait une meilleure destruction en profondeur de la partie infiltrante extra-osseuse. Un tel tir superficiel périosté est par ailleurs équivalent à un tir profond sur une éventuelle lésion des parties molles.

Détermination du coefficient d'absorption α du PMMA (α_{PMMA})

L'injection de ciment dans une vertèbre tumorale réduit les douleurs tout en permettant une consolidation. Comme on l'a vu en première partie, l'effet antalgique est décrit dans 80% des cas [44]. Ainsi le radiologue peut tout à fait être amené à traiter par HIFU une métastase osseuse préalablement cimentée. Le ciment peut alors être à proximité immédiate de la cible périostée. Nous nous sommes donc intéressés, dans la continuité des expériences *in vitro* sur les galettes de ciment précédemment décrites, à la valeur du coefficient d'absorption du PMMA (α_{PMMA}).

Matériels et méthodes

L'échantillon dont on veut déterminer le coefficient d'absorption α_{PMMA} est placé dans un bain d'eau dégazé (Fig. 34).

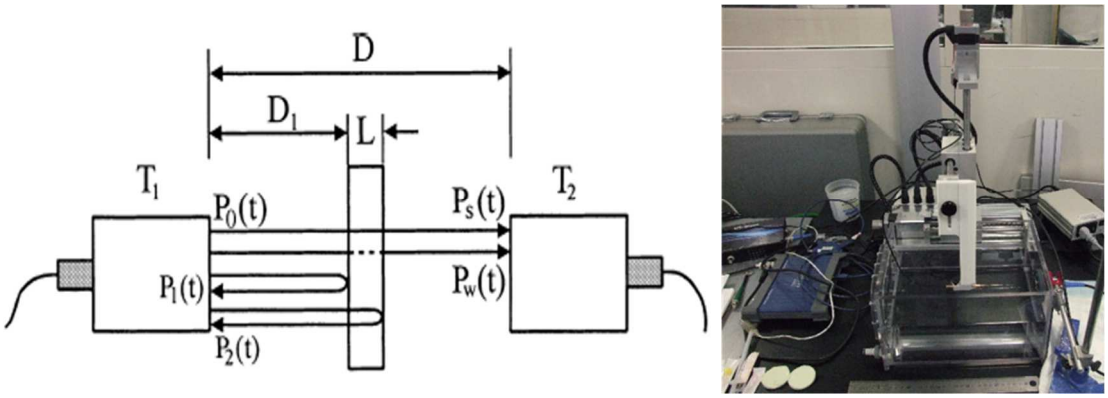


Figure 34. Schéma du dispositif de mesure.

Schéma tiré de He [203] et photo du montage montrant le bain d'eau, l'hydrophone relié à l'oscilloscope et le transducteur.

A partir des relations :

$p_S = p_0 e^{-(\alpha_w(D-L)+\alpha_s L)} T$ et $p_w = p_0 e^{-(\alpha_w D)}$ avec p_0 = pression à la sortie du transducteur, p_s= pression reçue en présence de l'échantillon, α_w = absorption de l'eau, α_s =absorption du

spécimen, p_w=pression reçue sans l'échantillon (uniquement eau), on en déduit la valeur de α_s (en dB/cm), en supposant que $\alpha_w << \alpha_s$:

$$\alpha_s = \frac{1}{L}\left(\ln\left(\frac{p_w}{p_s}\right) + \ln(T)\right)$$

avec $T = t_{sw}^2 = \frac{4*Z_s*Z_w}{(Z_s+Z_w)^2}$ et $t_{sw} = \frac{2*Z_s}{(Z_s+Z_w)}$, $t_{ws} = \frac{2*Z_w}{(Z_s+Z_w)}$.

Z_w et Z_s sont les impédances de l'eau et de l'échantillon respectivement avec $Z=\rho.c$, ρ étant la masse volumique et c la vitesse de propagation des ondes dans le milieu (ρ_{eau} = 1000 kg/m^3 ; ρ_{pmma} = 1300 kg/m^3 ; c_{eau} = 1500 m/s ; c_{PMMA} = 2700 m/s) [111].

Les quatre échantillons testés d'une épaisseur de 5 mm, correspondent à du ciment versé dans des cupules, polymérisé à air ambiant, caractérisé par des vitesses de polymérisation différentes selon le fabriquant (Fig. 35).

Ciment	Optimed (Rapid)	Optimed (Medium)	Optimed (Long)	Ostéopal V
Poudre (g)	23,3	19,2	19,2	26

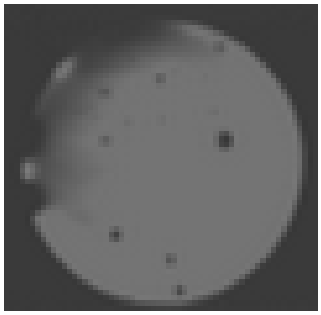


Figure 35. Photographie des échantillons de ciment testés avec le poids en gramme de la poudre mélangée avec 10 ml de méthacrylate de méthyle.

Ci-contre, scanner d'une galette montrant la présence de bulles d'air (emprisonnées au moment de la polymérisation). Les coefficients d'absorption sont calculés pour des fréquences de 1 MHz.

Résultats

Les coefficients d'absorption mesurés à 1 MHz varient entre 4 et 11 dB/cm. Ces valeurs se situent entre celles de l'os normal et l'air (Tableau 6).

	CementoFix Rapide (Optimed®)	CementoFix Medium (Optimed®)	CementoFix Long (Optimed®)	Ostéopal®
α(dB/cm) à 1 MHz	**10.5**	**3.9**	**6.9**	**10.9**

Tableau 6. Valeurs de α_{PMMA} (f = 1MHz) pour les trois types de ciment.

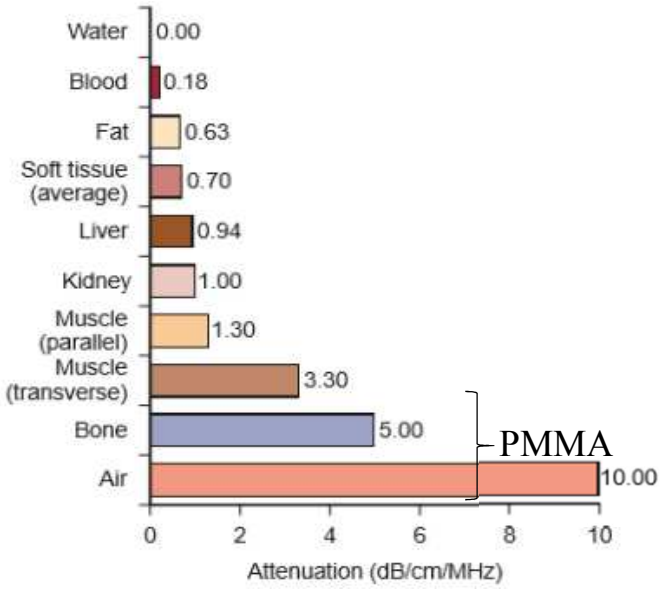


Figure 36. Histogramme montrant les valeurs rapportées de coefficient d'atténuation pour différents tissus.

La fourchette des valeurs α_{PMMA} trouvées sont ajoutées sur la figure (d'après Rumack, Diagnostic US [204]).

Discussion

Les valeurs α_{PMMA} rapportées par Carlson et al sont environ de **1 dB/cm/MHz** (61.25 Np/m à 5 MHz, T°= 37°C ; 60.8 Np/m à 5 MHz, T°= 20°C) pour des températures situées entre 20° et 37°C [111]. La valeur rapportée par Bloomfield et al se situe entre **1.08 et 1.64 dB/cm/MHz**,

pour une densité de 1.18 g/cm3 et une impédance Z de 3.23 MRayl [205]. Ces valeurs sont donc inférieures à celles que nous avons mesurées. Cela peut s'expliquer par l'hétérogénéité du ciment biologique et essentiellement la présence de bulles d'air emprisonnées au moment de la polymérisation. Par ailleurs, les mesures ont été effectuées uniquement sur trois échantillons, ce qui mériterait d'être affiné pour obtenir une meilleure valeur représentative de α_{PMMA}. Les variations des valeurs retrouvées sont importantes (facteur 2.8 entre les deux extrêmes), ce qui peut s'expliquer par les imperfections de surface du ciment, les variations d'épaisseur et l'inclusion variable de bulles d'air. Une fois injecté dans l'os, ces mêmes hétérogénéités, possiblement plus marquées, sont retrouvées, ce qui suppose des modifications d'autant plus importantes de la répartition thermique de l'énergie acoustique.

Troisième partie

Simulation

Les paramètres acoustiques (puissance, durée, fréquence, focalisation) utilisés pour l'ablation HIFU des lésions osseuses restent mal définis, voir non précisés dans les études cliniques. La simulation acoustico-thermique est un des outils permettant de comprendre les effets des HIFU, en faisant varier les paramètres ultrasonores et en tenant compte des propriétés physiques des tissus que nous avons décrites dans le chapitre 1. La répartition de l'énergie thermique dépend de la nature des tissus traversés et cibles (absorption acoustique, chaleur spécifique, conductivité thermique). A partir des tirs HIFU réalisés sur des échantillons osseux, les valeurs théoriques thermiques obtenues par simulation (k-wave) sont comparées à celles mesurées *in vitro* (thermométrie PRFS).

L'objectif de cette partie est d'obtenir une carte de simulation thermique, à partir des pièces osseuses utilisées *in vitro,* en tenant compte des paramètres physiques de la structure échauffée et de son environnement (ici, modèle simplifié d'un fragment osseux placé dans de l'agar). Les cartes thermiques sont obtenues à partir d'une modélisation 3D de la pièce testée, dont le coefficient d'absorption α_{os} intervenant dans la quantité de chaleur Q déposée : $Q = 2\alpha I$, I étant l'intensité acoustique des ultrasons, est inconnu. Ainsi, le modèle sera étudié en considérant deux valeurs α_{os} (4.7 et 9.9 dB/cm), valeurs rapportées dans la littérature.

Matériels et méthodes

Environnement de simulation : K-Wave

Le modèle proposé a été développé sous le logiciel libre k-wave (www.k-wave.org), créé par Bradley Treeby et Ben Cox (University College London) and Jiri Jaros (Brno University of Technology). Ce logiciel permet de simuler les champs de pression acoustique dans le domaine temporel et dans des milieux hétérogènes, en assignant les propriétés acoustiques désirées à chaque sous-domaine. La simulation peut être réalisée sous l'environnement Matlab. Depuis la version 1.2 utilisée dans cette étude, k-wave permet également de simuler la diffusion thermique par discrétisation de l'équation de transfert thermique.

Le fichier de simulation est structuré de la manière suivante :

- Définition de la grille de simulation (3D dans notre cas) et de la résolution spatiale ;
- Définition des différents matériaux/domaines et de leurs propriétés acoustiques (densité, célérité du son, atténuation sous forme de loi de puissance en fonction de la fréquence) et thermiques (conductivité, capacité calorifique, perfusion) ;
- Définition de la géométrie des domaines sur segmentation des données de l'imagerie (voir section suivante) ;
- Définition de la géométrie du transducteur HIFU et de la source acoustique (pression, fréquence) ;
- Définition des intervalles temporels pour la simulation ;
- Exécution de la simulation des champs de pression (x,y,z,t) ;
- Calcul de la pression p_{rms} (moyenne quadratique de la pression p) (Fig. 37a) et calcul de la source de chaleur Q (Fig. 37b) ;
- Simulation thermique en utilisant la source Q et obtention des cartes de température T(x,y,z,t) (Fig. 37 c).

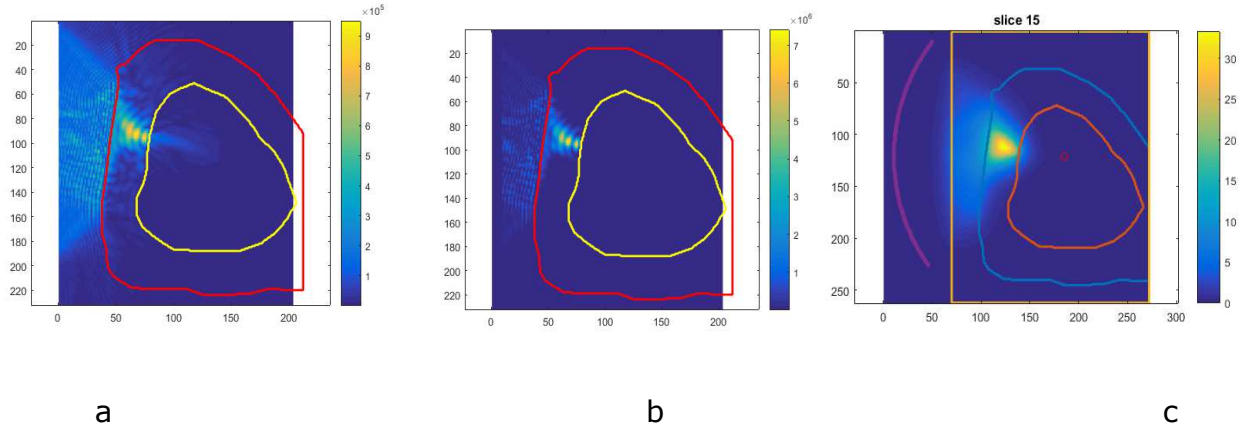


Figure 37. Cartes de pression p_{rms} (unités en Pa) (a), de source de chaleur Q (en $W.m^{-3}$) (b) et de l'élévation de température T (en °C) (c).

L'espace entre les lignes jaune et rouge correspond à l'os cortical sur les figures a et b. Sur la figure c, la ligne jaune correspond à la limite eau/gélatine.

Protocole général

Le milieu simulé correspond à la pièce osseuse dans de la gélatine et recouverte d'eau, telle qu'étudiée dans l'expérience *in vitro* (chapitre précédent). Les paramètres utilisés sont résumés dans le tableau 7. Notons que pour la gélatine, peu de données fiables ont été rapportées et nous avons utilisé des valeurs rapportées pour le muscle. Deux simulations à 1 MHz ont été effectuées, selon des valeurs différentes de l'absorption acoustique rapportées dans la littérature (α_{os} = 4.7 et 9.9 dB/cm/MHz). Comme toute l'étude est réalisée à 1 MHz, les valeurs d'absorption utilisées sont α_{os} = 4.7 et 9.9 dB/cm.

	Densité [Kg/m^3] [109]	Vitesse du son dans le milieu [m/s] [206]	Absorption acoustique [dB/(cm*MHz)]	Conductivité thermique [W/(m*K)] [109]	Capacité thermique [J/(Kg*K)] [109]
Os (cortical)	1908	3476	4.7 [109] et 9.9 [130]	0.32	1313
Moelle (rouge)	1029	1435	1.44 [206]	0.28	2666
Gel/Muscle	1090	1547	0.8 [207]	0.49	3421
Eau	1040	1500	0.01	0.28	1700

Tableau 7. Valeurs physiques utilisées pour la simulation (les références sont entre crochets).

Les trois focalisations réalisées *in vitro* ont été reproduites pour la simulation. Pour chacune d'elle, on suppose que l'axe principal du faisceau ultrasonore est perpendiculaire à la surface de l'os.

Configuration 1 : Focalisation médullaire (profond)

Le foyer nominal (c'est-à-dire le centre de la sphère dont un secteur correspond à la surface émettrice) est contenu dans la moelle osseuse. L'intersection entre le faisceau ultrasonore et la surface de l'os est large : les valeurs de pression des fronts d'ondes y sont faibles, et la défocalisation est importante.

Configuration 2 : Focalisation à l'interface tissu mou-os (superficiel)

En plaçant le foyer nominal à l'interface os-tissu mou (gel), la tache focale est à la fois dans le gel et l'os. Dans ce cas, les ondes ultrasonores se croisent pour former une tache focale assez

proche de la tache focale nominale (c'est-à-dire de celle obtenue lorsque le tir est effectué dans un milieu homogène de basse impédance).

Configuration 3 : Focalisation dans la corticale (intermédiaire)

La tache focale est dans la corticale, en arrière du périoste. Tout comme dans la configuration précédente, la surface de l'os est très proche de la position du foyer nominal, ce qui est à l'origine d'une région focale à hautes pressions (avec des pics de pression toutefois inférieurs à la configuration 2).

Création du domaine de simulation

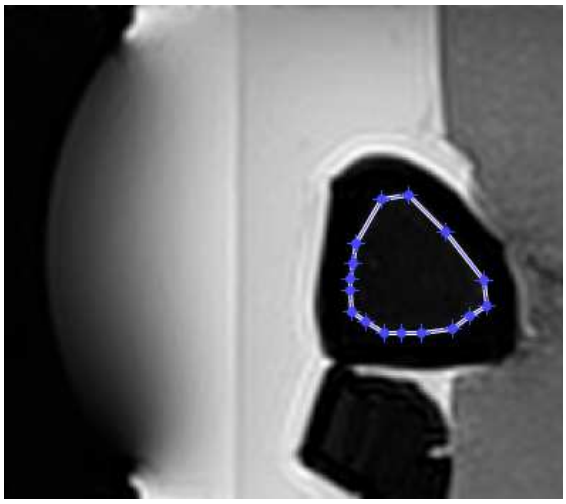
La première étape consiste à implémenter dans le modèle une géométrie particulière, à partir des images anatomiques IRM. Un logiciel (Fig. 38) a été créé permettant de mener à terme tous les pas nécessaires à la création, à partir des images DICOM, d'un domaine 3D (discrète) utilisé dans k-wave pour exécuter les simulations. Cette partie a été réalisée par Paolo Cabras, du laboratoire ICube.

Le logiciel permet de :

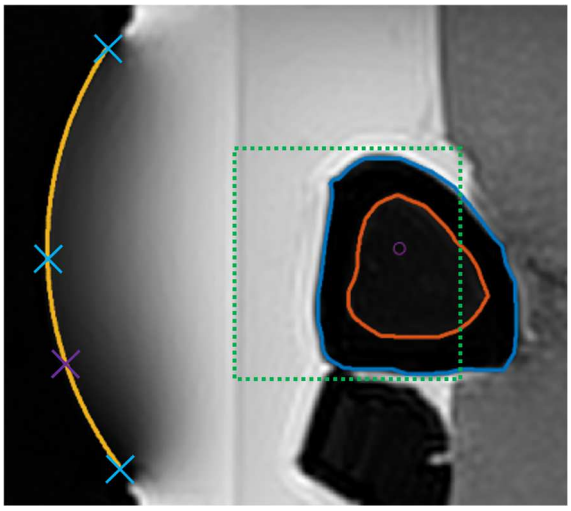
1. **Charger le volume d'images IRM** à partir duquel on veut créer le modèle.
2. **Sélectionner une région d'intérêt** (ROI). Cette étape réduit le domaine et donc le temps de calcul de la simulation. La ROI doit inclure la surface active du transducteur et la cible. Compte tenu des variations d'impédance acoustique importantes en regard des interfaces (os vs. muscle/gel et moelle), une résolution spatiale de 5 points par longueur d'onde (points per wavelength – ppw) est conseillée. Le logiciel calcule automatiquement un nouvel ensemble de coupes rééchantillonnées par interpolation avec la résolution voulue.
3. **Segmentation manuelle des structures d'intérêt.** Après le rééchantillonnage, l'utilisateur peut naviguer à travers les nouvelles coupes, délimiter les différentes structures (os, moelle, muscle) et leur assigner une étiquette.
4. **Recalage du transducteur** par rapport à la cible. L'utilisateur doit se placer sur la coupe passant par le centre du transducteur (identifiable par un marqueur visible sur l'IRM) et choisir 3 points sur la section de la surface active visible sur la coupe en question (croix bleues sur le figure 38b). Deux de ces trois points doivent obligatoirement correspondre aux extrémités latérales de la section et un troisième point est choisi n'importe où sur la

section. Un quatrième point est demandé pour signaler la direction du grand axe du transducteur. Avec ces informations visuelles et la connaissance de la géométrie du transducteur, le logiciel crée le modèle 3D (discret) du transducteur et recale celui-ci par rapport à la cible précédemment segmentée. L'hypothèse de départ est que le transducteur est toujours orienté selon les axes principaux de l'IRM.

5. **Sélectionner le volume d'étude.** Il s'agit de l'espace dans lequel les résultats sont enregistrés (cadre vert sur la figure 38b). Pour limiter la taille des fichiers résultant de la simulation, k-wave permet de sélectionner une région limitée dans laquelle les champs de pression sont enregistrés. L'utilisateur peut sélectionner interactivement cette région. Si aucune région n'est sélectionnée, la région sera tout le domaine (ce qui génère des fichiers de très grande taille surtout pour une simulation en 3D).
6. **Repositionnement éventuel du transducteur.** Cette étape optionnelle donne la possibilité de changer la position du transducteur tout en conservant la géométrie du milieu. Cela peut être utile pour simuler différentes focalisations.
7. **Réduction du domaine.** Lorsque le milieu traversé par les ultrasons est homogène et présente une faible absorption, on peut imaginer un transducteur « équivalent » plus proche de la cible. La surface active de ce transducteur équivalent devra être contenue dans le faisceau US du transducteur réel et son champ de pression doit tenir compte de l'absorption acoustique du milieu que les ondes ont traversé. Le domaine d'étude correspond alors à l'espace minimal contenant le transducteur équivalent et le capteur. Cette étape permet de réduire le temps de simulation.



a



b

Figure 38. Captures d'écran de l'interface graphique utilisé pour la segmentation manuelle (a) et le recalage du transducteur (b).

Sur la figure b, le cadre vert correspond à la zone d'étude. Sur la surface du transducteur sont placés 3 points de repères (bleus) dont 2 aux extrémités et 1 troisième sur la surface. Le quatrième point est visible ici (violet) puisque ce plan de coupe correspond au grand axe.

Paramètres de la simulation

A partir des paramètres suivants : ppw = 5; Célérité des US c= 1435 $m.s^{-1}$; Fréquence des US : f = 1 MHz, on calcule la résolution spatiale : $dx = dy = dz = \frac{c}{f*ppw}$ = $2{,}87.10^{-4}$ m (tableau 8).

	Nx [px]	Ny [px]	Nz [px]	dx [m]	dy [m]	dz [m]	dt [s]	t_{cycle} [s]
Focus profond	262	272	166	$2.87\ 10^{-4}$	$2.87\ 10^{-4}$	$2.87\ 10^{-4}$	1.4710^{-8}	$4.64\ 10^{-5}$
Focus superficiel	242	306	166	$2.87\ 10^{-4}$	$2.87\ 10^{-4}$	$2.87\ 10^{-4}$	1.4710^{-8}	$4.64\ 10^{-5}$
Focus sous-cortical	242	288	166	$2.87\ 10^{-4}$	$2.87\ 10^{-4}$	$2.87\ 10^{-4}$	1.4710^{-8}	$4.64\ 10^{-5}$

Tableau 8. Paramètres de simulation.

Les valeurs (Nx,Ny,Nz) correspondent à la taille en pixels du domaine de simulation utilisé pour chaque configuration. Les autres valeurs correspondent aux résolutions spatiale et temporelle de simulation.

Création d'une image de thermométrie IRM à partir des résultats k-wave

Afin de pouvoir comparer les courbes thermiques simulées avec les courbes expérimentales, nous avons ajouté une étape de post-processing consistant à transposer les résultats de la simulation k-wave dans le volume de résolution de la thermométrie-IRM. Il nous faut tout d'abord expliquer ce que représente une coupe IRM et sa relation avec la discrétisation de l'espace réalisée pour la simulation acoustico-thermique. Chaque coupe IRM représente l'information d'un volume de l'espace imagé (Fig. 39a). Une coupe est au centre d'une portion

de ce volume (Fig. 39b) qui, dans notre cas, mesure 350 x 350 x 5 mm. Cette résolution ne satisfait pas les contraintes de résolution spatiale (contraintes de Nyquist) nécessaires pour effectuer les simulations acoustiques. Pour cela il faut réaliser une sous-échantillonnage de l'image volumétrique IRM comme cela a été précisé dans la section « Création du domaine de simulation ». En pratique, on divise le volume de chaque coupe en plusieurs sous-volumes (plans oranges, fig. 39c) et, en conséquence, chaque voxel en plusieurs sous-voxels (Fig. 39c). Une fois les simulations acoustique et thermique terminées, on récupère les résultats pour chaque voxel avec la résolution de la grille k-wave (Fig. 39c,d). Les différents sous-voxels sont recomposés afin d'obtenir une coupe de même résolution spatiale que la coupe utilisée en thermométrie IRM (Fig. 39f).

Ce sous-échantillonnage spatial est fait de la manière suivante :

- Détermination d'un sous-ensemble de voxels de l'espace k-wave tels qu'ils soient équidistants entre eux et espacés de la même manière que les voxels de l'image de thermométrie par IRM. Ce sous-ensemble forme une grille que l'on nomme « de rééchantillonnage » (Fig. 39d).
- Sur chaque voxel de cette grille, on centre une fenêtre 3D (appelée « fenêtre de voisinage » représentée par le volume violet sur la Fig. 39e) ayant les mêmes dimensions du voxel des images thermométriques IRM et on calcule la moyenne des températures sur tous les voxels k-wave contenus dans la fenêtre en question.
- Comme l'IRM ne fournit pas de signal dans l'os, dans le dernier pas de l'algorithme de sous-échantillonnage, la moyenne est calculée en tenant compte des valeurs de températures des voxels (k-wave) qui n'appartiennent pas à l'os.
- Pour centrer la grille de sous-échantillonnage dans le domaine k-wave, la grille est placée dans la coupe contenant le foyer nominal de telle manière qu'en 2D, le sommet de la fenêtre de voisinage en haut à gauche coïncide avec celui de la coupe k-wave (cf.

Fig. 39e) où la fenêtre est 3x3x5 et le point en haut à gauche de la grille de sous-échantillonage est positionné – en 2D – dans le pixel (2,2) de la coupe k-wave).

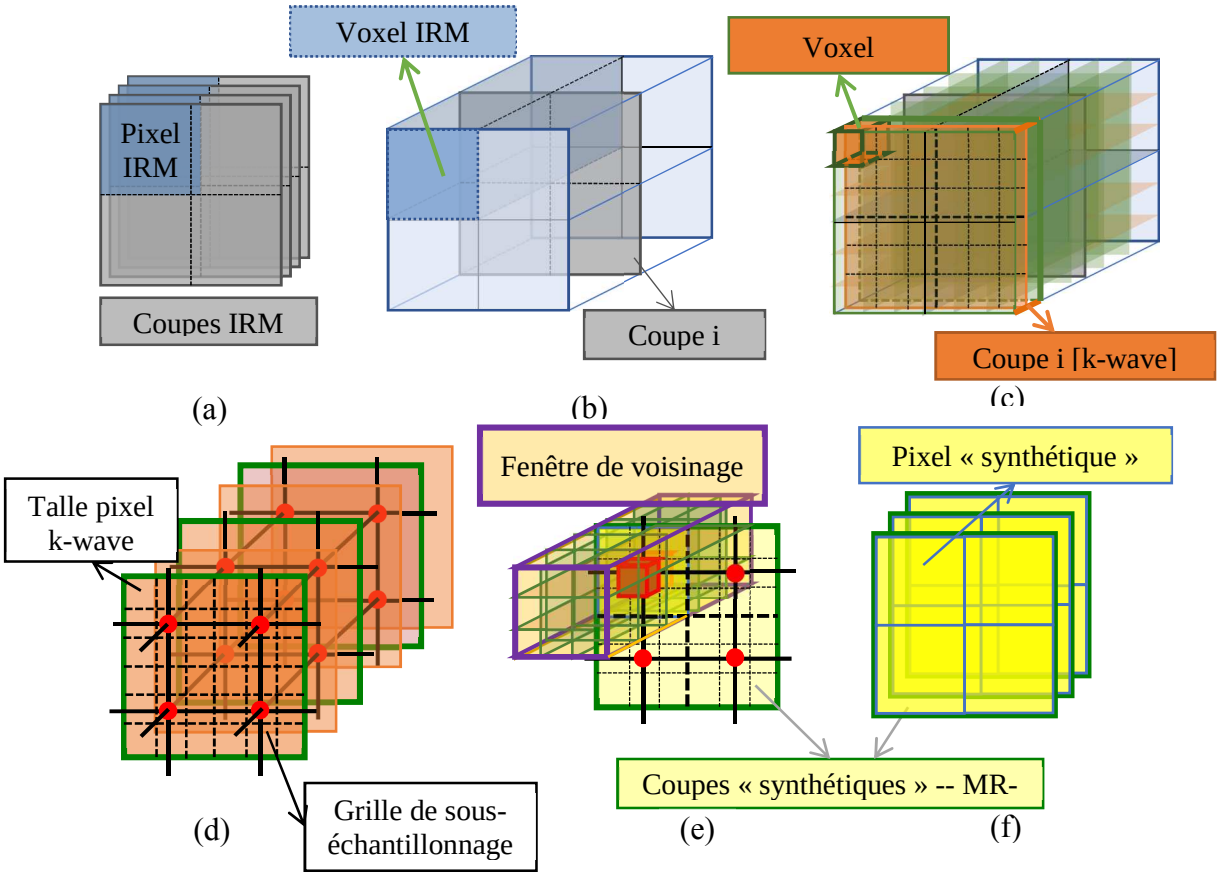


Figure 39. Pas de l'algorithme de sous-échantillonnage permettant d'obtenir des images de thermométrie synthétiques à partir des résultats de simulation thermique k-wave.

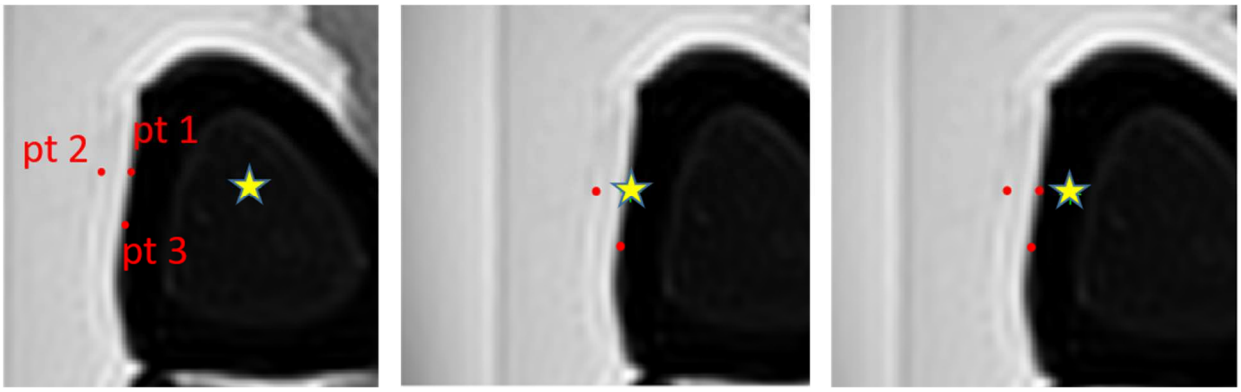
Résultats

Simulation avec k-wave

Les trois configurations suivantes sont étudiées :

- Cas (1) Focalisation médullaire (en profondeur)
- Cas (2) Focalisation à l'interface os/gel (superficielle)
- Cas (3) Focalisation dans la corticale (intermédiaire)

Pour chaque cas, deux valeurs d'absorption acoustique (4.7 et 9.9 dB/cm) sont utilisées. La courbe thermique est déterminée en regard des trois points précédemment définis dans la manipulation *in vitro* (points rouges 1, 2 et 3 de la figure 40).



a Focalisation profonde b Focalisation superficielle c Focalisation intermédiaire

Figure 40. Image IRM de la coupe passant par le foyer nominal du faisceau ultrasonore.

Les structures composant le milieu en question sont visibles (gel, os, moelle). Le foyer nominal est représenté par l'étoile : (a) configuration 1, foyer profond médullaire ; (b) configuration 2, foyer superficiel à l'interface os-gel ; (c) configuration 3, foyer intermédiaire sous-cortical. Les trois points de mesure sont représentés en rouge (coordonnées identiques dans les trois simulations). Le point 1 est placé sur la surface de l'os, le point 2 dans l'axe de tir vers le transducteur, et le point 3 sur la surface de l'os mais latéralement par rapport à l'axe du faisceau acoustique (cf. points de mesure des *expériences in vitro*).

Simulation avec α_{os} = 9.9 dB/cm

La simulation reproduit le tir HIFU (tir de 90 s, suivi d'un temps de refroidissement de 90 s), réalisé dans l'expérimentation *in vitro* pour α_{os} = 9.9 dB/cm [130]. Les résultats sont présentés sous la forme de courbes thermiques (Fig. 41) et de carte couleurs (Fig. 42).

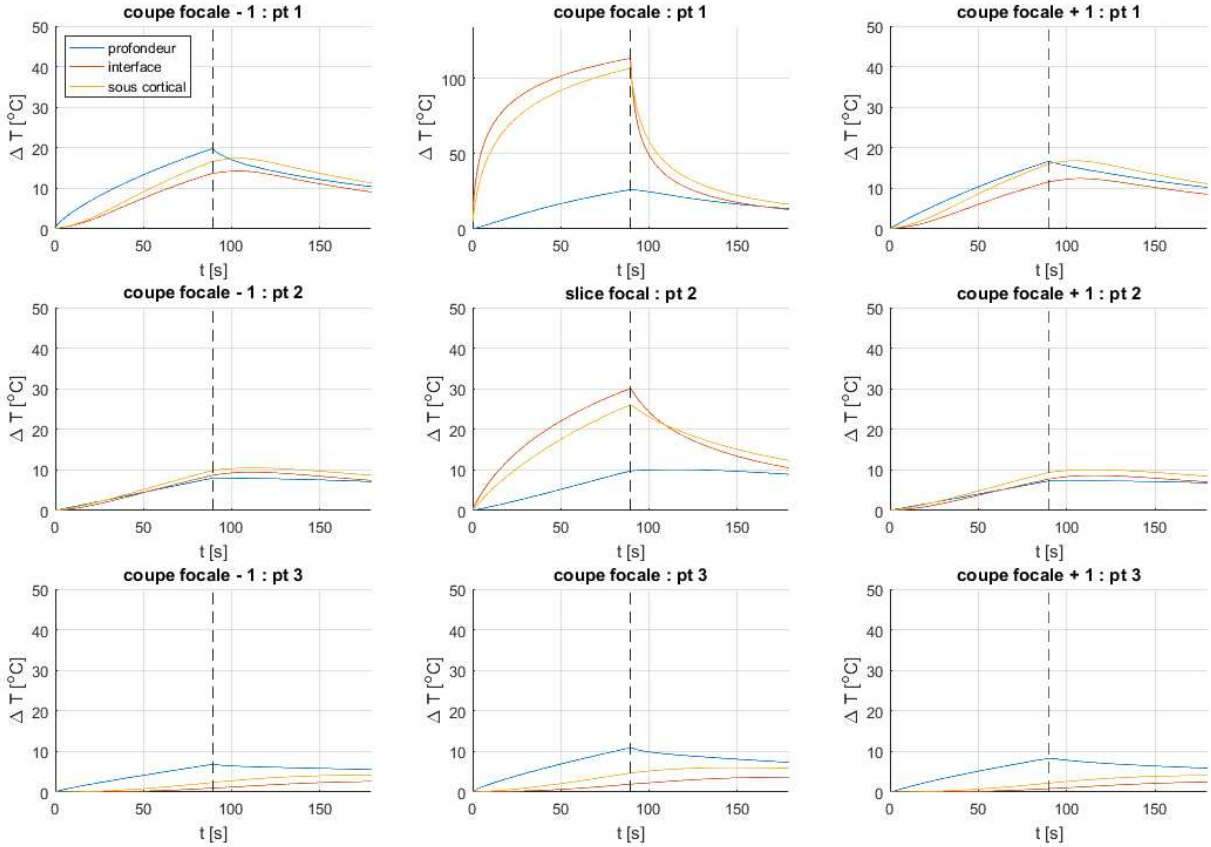


Figure 41. Courbes thermiques avec α_{os} = 9.9 dB/cm.

Courbes pour les pixels montrés en Fig. 40 et pour 3 coupes : « coupe focale » (celle passant par le foyer nominal, colonne du centre), « coupe focal – 1 » (colonne de gauche) et « coupe focal + 1 » (colonne de droite), distantes de 5 mm de la « coupe focale ». A chaque ligne correspond l'analyse d'un point (point 1, 2 et 3 pour les lignes supérieure, moyenne et inférieure respectivement). Chaque courbe est associée à une focalisation différente : en profondeur (bleu), à l'interface os-gel (rouge), sous corticale (jaune).

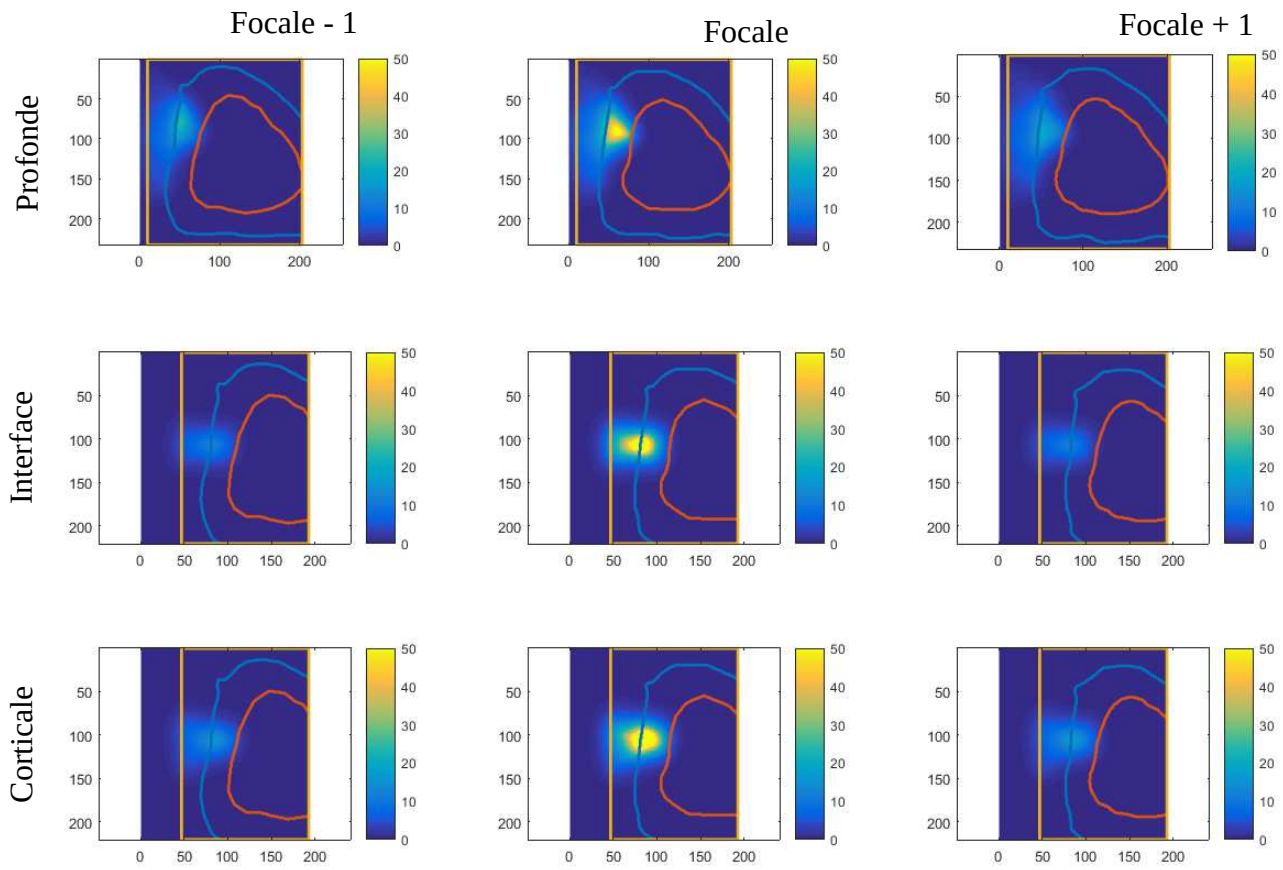


Figure 42. Images de thermométrie pour les 3 tirs (profondeur – cas 1, interface – cas 2, et sous cortical – cas 3).

L'échelle de température est saturée à 50 degrés pour pouvoir apprécier la forme et l'étendue de la tache focale.

Ces résultats montrent que :

- **Pour les focalisations 2 et 3 (les deux superficielles), les courbes thermiques et les températures maximales des points 1 (interface os/gel) et 2 (vers le transducteur) sont sensiblement identiques. Pour ces deux focalisations, ces températures maximales sont supérieures à celles obtenues en plaçant le foyer en profondeur.**
- **Pour les focalisations 2 et 3, la température du point 3 (point latéral) continue à augmenter après l'arrêt du tir (par inertie), alors qu'on constate une baisse de température avec la focalisation profonde.**
- **Lorsque la focalisation est profonde (cas 1), la source de chaleur est plus étendue latéralement (point 3).**

Simulation avec α_{os} = 4.7 dB/cm

La même simulation est réalisée avec α_{os} = 4.7 dB/MHz [109] sans modification des autres paramètres (Fig. 43).

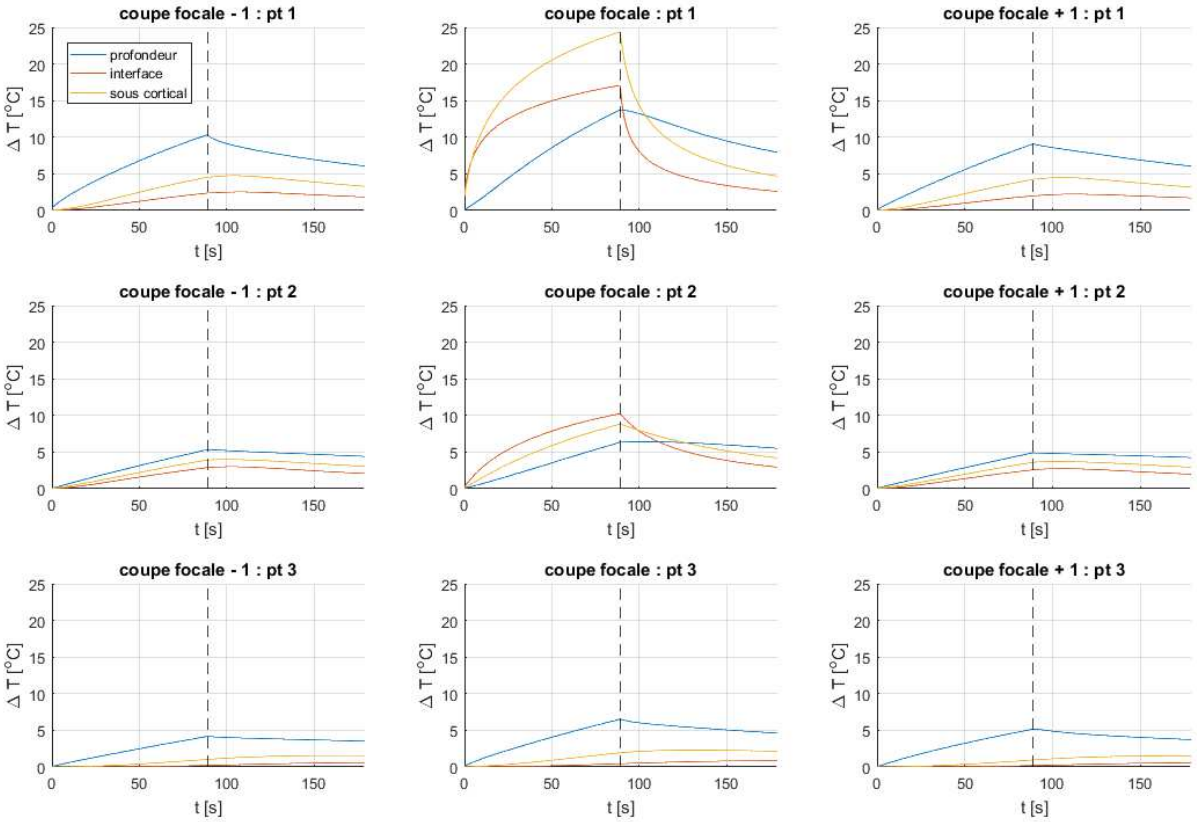


Figure 43. Graphique représentant les évolutions de la température pour les pixels montrés en Fig. 40 et pour 3 coupes « adjacentes », avec α_{os} 4.7 dB/cm.

Chaque courbe est associée à une configuration du foyer différente : en profondeur (bleu), à l'interface os-gel (rouge), sous corticale (jaune).

Ces résultats montrent que :

- **les courbes thermiques avec α_{os} = 9.9 et 4.7 dB/cm présentent des similitudes :**
  - **les températures maximales se trouvent dans la coupe focale ;**
  - **la largeur de la zone superficielle d'échauffement est plus grande avec la configuration 1 : avec α_{os} = 4.7 dB/MHz/cm, on constate même une T°C_{max} latérale supérieure avec une focalisation profonde comparativement aux focalisations superficielles (inversion des pics thermiques)**

- **il existe un retard (modéré) de l'élévation thermique du point 3 pour les focalisations superficielles (cas 2 et 3) ;**

- **les températures maximales avec α_{os} = 4.7 dB/cm sont inférieures à celles atteintes avec α_{os} = 9.9 dB/cm.**

Comparaison de la simulation k-wave et de la thermométrie-IRM

L'outil de simulation est comparé à la thermométrie par IRM (PRFS), dont les résultats ont été présentés dans la section *in vitro*. Les mesures par thermométrie montrent également un échauffement latéral plus important dans le cas de la configuration 1 ainsi qu'une discrète inertie thermique pour les configurations 2 et 3 (Fig. 44 et fig. 25-27 également). En revanche, la T°C max en surface est obtenue avec la focalisation profonde (courbe bleue, cas 3), ce qui est discordant avec les données de la simulation. Cette discordance peut s'expliquer par une mauvaise connaissance de l'absorption acoustique de l'os et possiblement aussi au manque de résolution spatiale de la thermométrie. En effet, chaque pixel de l'image de thermométrie représente l'information de température d'une unité de volume du milieu en question (voxel), dont la taille est de 2.7 x 2.7 x 5 mm. La valeur thermique mesurée dans le pixel est une valeur moyennée du voxel et ne prend pas en compte les possibles variations thermiques intra-voxel.
Ces graphiques correspondent aux résultats présentés séparément pour chaque configuration dans le chapitre *in vitro* (fig. 25-27).

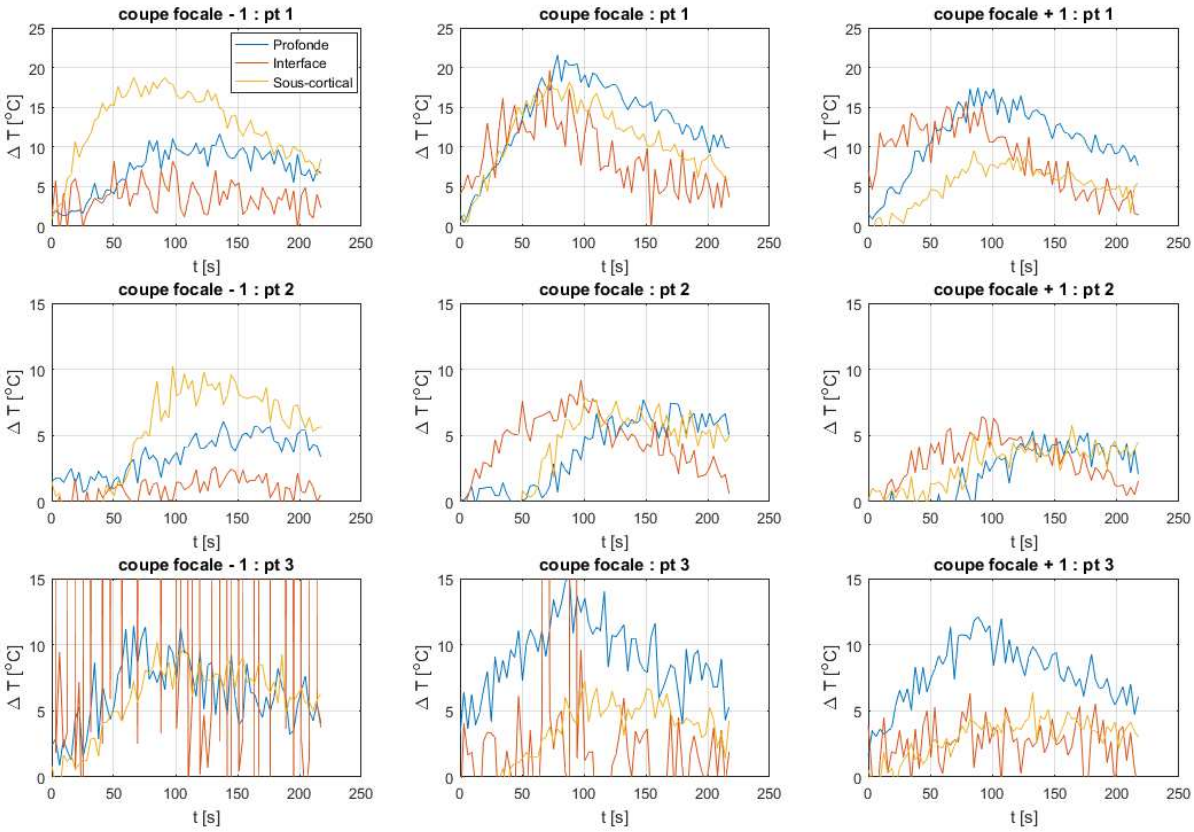


Figure 44. Évolution des températures déterminées par thermométrie-IRM pour les trois points de mesure et les trois configurations de tir.

Pour remédier à ce dernier problème, une image de thermométrie aux dimensions égales à celles de la thermométrie IRM à partir des résultats de simulation a été créée (cf. matériels et méthodes). Cette méthode permet d'obtenir, à partir des résultats k-wave (Fig. 45, ligne du haut), des images qui ressemblent plus à des images de thermométrie (Fig. 45, ligne du bas).

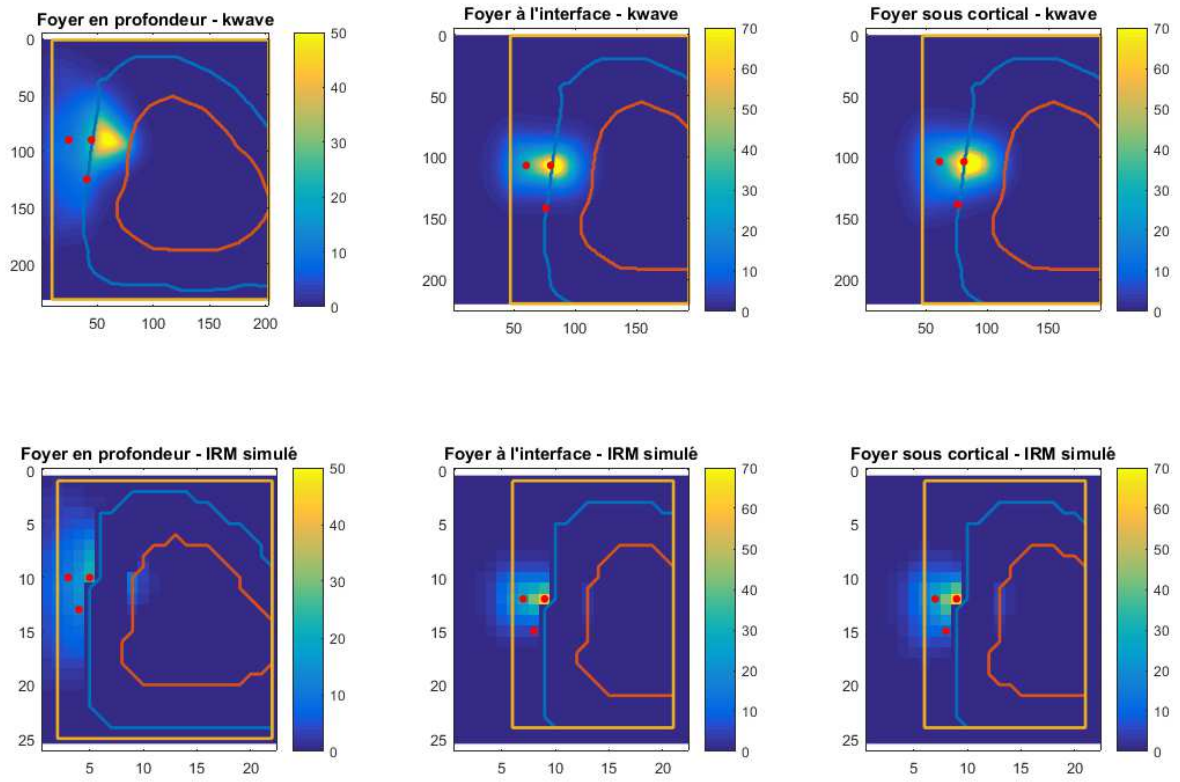


Figure 45. Exemples d'images de thermométrie « synthétiques » (en bas) obtenues à partir des résultats des simulations thermiques k-wave (en haut) pour α_{os} = 9.9dB/MHz/cm.

Les résultats sont montrés pour la coupe passant par le foyer nominal et pour les différentes configurations du transducteur par rapport à l'os (cas 1 à droite, cas 2 au centre et cas 3 à gauche).

Une fois l'image de thermométrie synthétique obtenue (Fig. 45 – ligne du bas), les points de mesure ont été adaptés à la nouvelle discrétisation de l'espace (point rouge sur la figure 45). Les évolutions correspondantes à ces trois points transformés sont montrées sur la figure 46. Les résultats des configurations 2 et 3 étant très proches, seuls ceux de la configuration 2 sont représentés pour en améliorer la lisibilité. Ces graphiques montrent pour 3 coupes adjacentes les évolutions des températures des 3 voxels de mesure choisis pour les deux discrétisations de l'espace : synthétique (nommée « MR-like ») et k-wave.

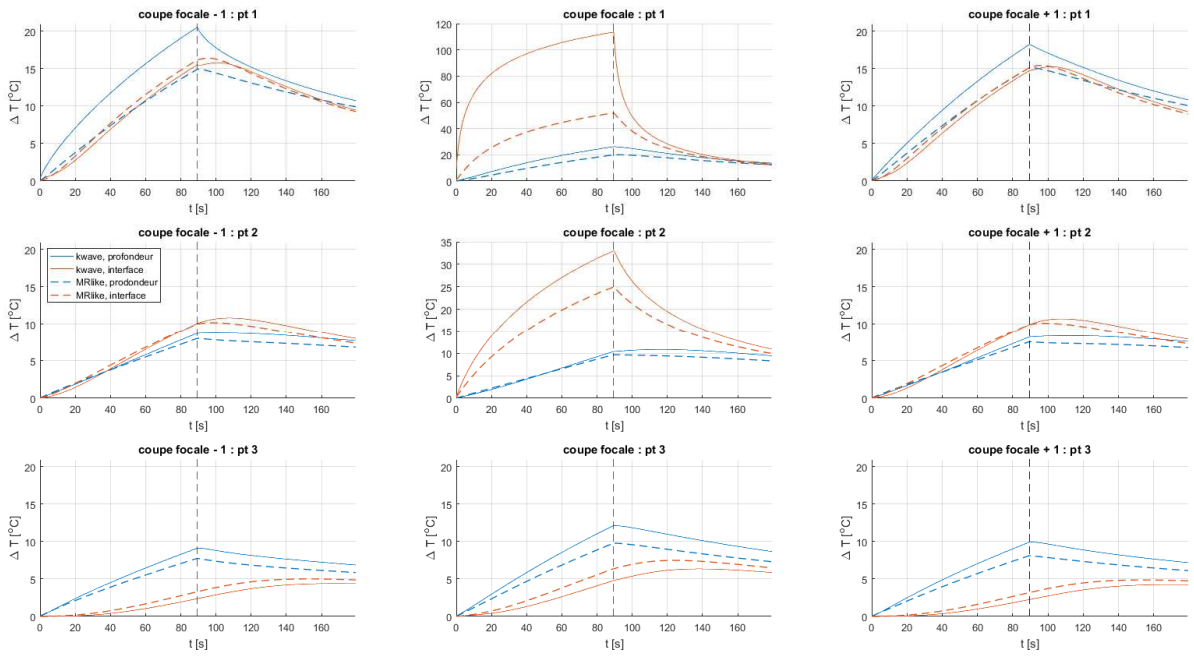


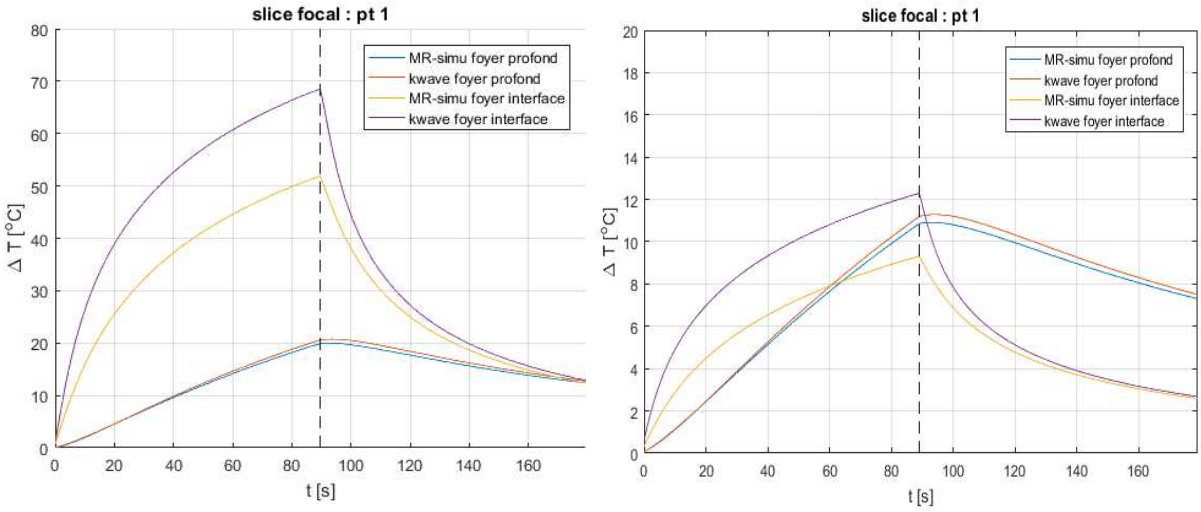
Figure 46. Graphiques montrant les évolutions de température (α_{os} = 9.9 dB/cm) des 3 voxels de mesure (point 1, 2 et 3) pour 3 coupes adjacentes et les deux discrétisations de l'espace décrites : synthétique (nommée « MR-like ») et k-wave.

Comme on pouvait s'y attendre, les températures « MR-like » sont inférieures ou égales aux températures de la simulation k-wave. Ceci s'explique par l'effet de moyennage d'autant plus visible que les gradients spatiaux de température sont élevés (e.g. : point 1 du cas 2 avec le foyer à l'interface os-gel). Dans le cas 1, où la surface de l'os est chauffée de manière plus homogène, les évolutions thermiques, en considérant différentes tailles de voxel, présentent des différences très légères (cf. courbes bleues de la figure 46). L'exception à cette tendance est représentée par la température du point 3 pour le cas du foyer à l'interface (ligne rouge, fig. 46). Dans ce cas, la température est supérieure à celle estimée avec les simulations : la fenêtre de voisinage centrée dans le voxel du point 3 peut inclure des voxels contenant l'intersection entre le faisceau ultrasonore et la surface de l'os, où les températures sont plus élevées.

Dans l'ensemble, on constate que, même après le moyennage, les tendances décrites auparavant sont confirmées et qu'en même temps, le sous-échantillonnage tend à approcher les valeurs de température entre les différentes configurations de tir. Cette constatation peut mener à plusieurs effets indésirables. Par exemple, dans le cas où la température présente des pics très hauts, l'effet du moyennage se fait plus important de telle sorte que la thermométrie-IRM pourrait relever des températures éloignées de la température réelle hypothétique, où la

température mesurée avec la résolution spatiale k-wave) est de 113 °C, alors que celle mesurée par la thermométrie (synthétique) IRM est de 50 °C (cf courbe rouge de la figure 46 – pt1 – coupe focale). Les conclusions quant à l'influence de la position du foyer sur l'évolution de la température à la surface, sont alors différentes : on pourrait dire, par exemple, que viser à l'interface provoque des élévations thermiques plus modérées qu'en visant en profondeur : cela ressort bien dans la figure 47 où le pic de température du « point 1 – coupe focale » pour un tir à l'interface avec α_{os} = 4.7 dB/cm (courbe jaune) est inférieur à celui obtenu en tirant en profondeur après sous-échantillonnage (cf. courbe bleue).

Encore une fois, cela dépend du coefficient d'absorption acoustique de l'os. Si le coefficient est élevé (Fig. 47a), le pic de température et le gradient seront élevés et, en conséquence, l'effet du moyennage plus important. En revanche, compte tenu des différentes valeurs des $T°C_{max}$ obtenues avec les différentes configurations (tir profond versus superficiel), le sous-échantillonnage ne modifie pas les relations entre les courbes des différents tirs. Avec une valeur α_{os} inférieure (4.7 dB/cm), les pics et le gradient spatial de température sont moins marqués. L'opération de moyennage ne change pas l'ordre de grandeur des températures maximales, mais a tendance à rapprocher (vers le bas) les courbes de température des différentes configurations avec les risques que les relations entre elles puissent se modifier (Fig. 47b).



α = 9.9 dB/cm

α = 4.7 dB/cm

(a)

(b)

Figure 47. Évolution thermique pour un point proche de la surface (point 1) pour les configurations 1 (foyer profond, courbes rouge et bleue) et 2 (foyer superficiel, courbes jaune

et violette), avant (« kwave ») et après (« MR-like ») sous-échantillonnage et pour deux valeurs de α_{os}.

Ces considérations qui s'appuient sur les simulations expliquent certaines incongruences entre simulation et thermométrie IRM comme, par exemple, les différences dans les valeurs des températures estimées ou encore l'inversion des températures maximales à la surface. Si on compare, après sous-échantillonnage, les courbes de thermométrie synthétique avec celles de la thermométrie IRM (Fig. 48), on voit que les tendances, les relations d'ordre entre les courbes et les valeurs des températures maximales sont mieux suivies qu'auparavant. Le positionnement de la grille et le coefficient d'absorption acoustique restent des inconnues qui, en s'ajoutant au bruit de la mesure par IRM, font que le suivi (i.e. relation d'ordre, tendances, valeurs atteintes) n'est pas cohérent pour toutes les configurations de tir et pour tous les points. Un exemple clair est lié aux relations d'ordre des températures maximales à la surface pour les différentes configurations de tir. La figure 48 montre qu'avec la thermométrie synthétique, les pics thermiques obtenus avec la configuration 1 (profondeur) sont supérieurs à ceux de la configuration 2 (interface) en répliquant bien la tendance révélée par la thermométrie IRM. En revanche, selon la thermométrie synthétique c'est avec la configuration 3 que les températures les plus hautes sont atteintes (cf. Fig. 48-49), confirmant les résultats de la simulation et contredisant ceux de la thermométrie IRM.

Dans certains cas, les valeurs retrouvées par la thermométrie sont différentes de celles obtenues en thermométrie synthétique. Cela rend difficile le choix du meilleur coefficient d'absorption pour caractériser l'os utilisé. Les tendances ressorties des simulations et le fait que les courbes relatives à la thermométrie IRM soient souvent comprises entre les deux courbes synthétiques avec α_{os} = 4.7 dB/cm et α_{os} = 9.9 dB/cm semble suggérer que l'os en question ait un coefficient d'absorption compris entre ces deux valeurs. Enfin, la simulation génère des courbes latérales (coupes focales +/- 1, cf fig. 41, 43, 46) symétriques, ce qui n'est pas le cas avec la thermométrie IRM. En effet, il est impossible de s'assurer que le faisceau ultrasonore soit parfaitement perpendiculaire à la surface de l'os, et d'autre part, la symétrie de part et d'autre du plan focal peut être mise à mal par une éventuelle courbure de la surface osseuse à laquelle s'ajoutent des aspérités de surface pouvant impacter le comportement des ultrasons.

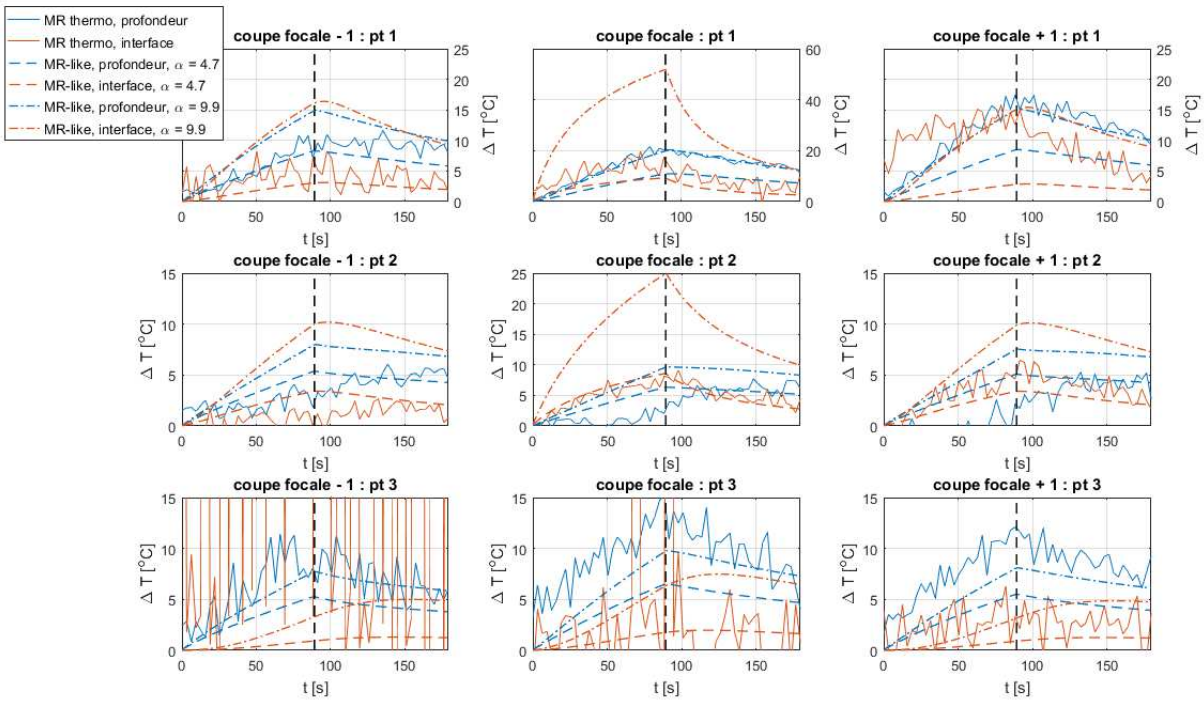
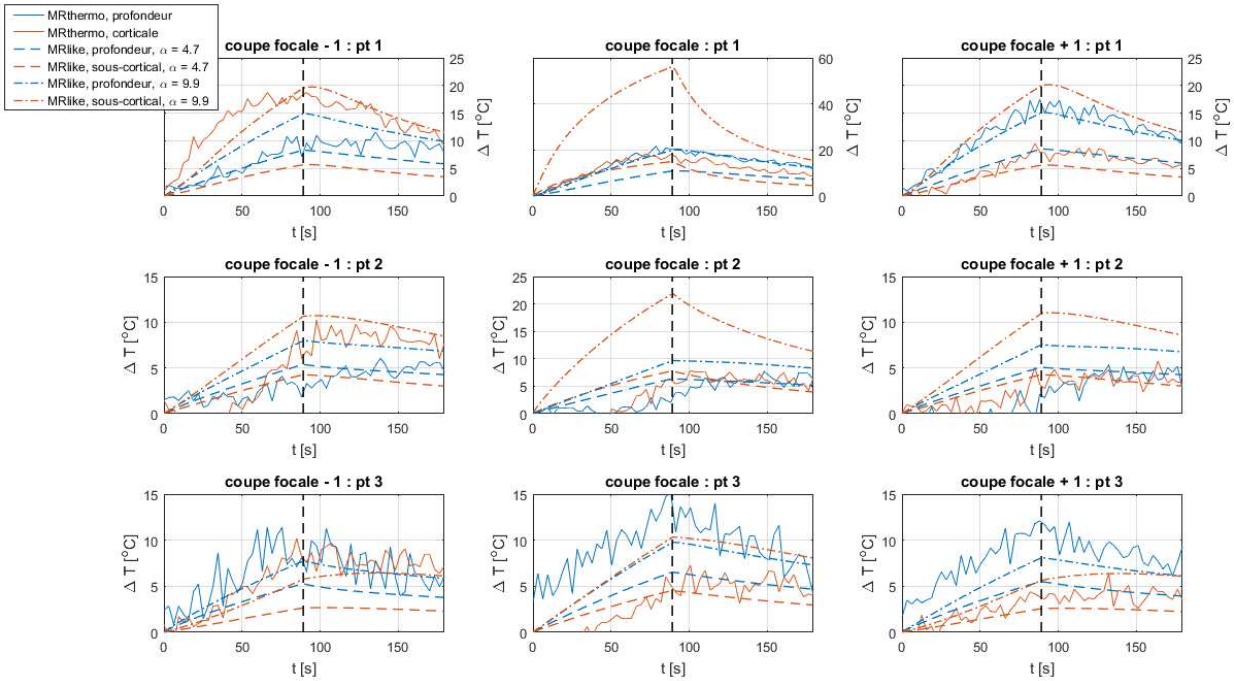


Figure 48. Comparaison de l'évolution de température entre thermométrie IRM et thermométrie IRM « synthétique » avec deux valeurs d'absorption acoustique de l'os.

Configuration avec foyer nominal en **<u>profondeur</u>** (courbes bleues) et à **<u>l'interface os-gel</u>** (courbes rouges).

Figure 49. Comparaison de l'évolution de température entre thermométrie IRM et thermométrie



IRM « synthétique » avec deux valeurs d'absorption acoustique de l'os. Configuration avec foyer nominal en **<u>profondeur</u>** (courbes bleues) et **<u>dans la corticale</u>** (courbes rouges).

Discussion

Les variables étudiées dans ces deux simulations, position du foyer et valeur du coefficient α_{os}, modifient les courbes thermiques.

Position du foyer

Dans les configurations 2 (foyer superficiel) et 3 (foyer sous-cortical), le faisceau ultrasonore traverse l'os à proximité du foyer. Il en résulte des pressions élevées dans la corticale, d'où l'élévation plus importante des températures constatées avec les deux simulations, la source de chaleur étant proportionnelle à l'absorption du milieu et à la pression au carré. Dans le cas du foyer en profondeur (configuration 1), l'intersection du faisceau ultrasonore avec la surface de l'os est plus étendue que dans les deux autres cas. On constate un échauffement latéral plus important (dans les directions perpendiculaires à l'axe principal du faisceau). Avec α_{os} = 4.7 dB/cm, la température latérale est supérieure à celle obtenue avec les focalisations superficielles bien que celles-ci permettent des élévations thermiques superficielles dans l'axe de la focale bien plus élevées. Cette constatation peut s'expliquer par la défocalisation des ultrasons, conséquence du changement d'impédance du milieu alors même que la pression du front d'onde n'est pas encore élevée. La position du foyer influe sur l'élévation thermique latérale : lorsque la source de chaleur superficielle est intense et ponctuelle, on observe un retard dans l'élévation de la température pour le point placé latéralement à l'axe focal (point 3). L'os, conducteur thermique, évacue l'énergie thermique par diffusion. Même si cette élévation est ici très faible, cet aspect ne doit pas être négligé dans la planification d'une intervention car des structures sensibles très proches de l'os pourraient subir des élévations thermiques bien que situées à distance du faisceau. Cet échauffement à distance peut toutefois être moins marqué *in vivo* en raison de la déperdition thermique des tissus par perfusion.

Coefficient d'absorption α_{os}

La valeur du coefficient d'absorption acoustique de l'os α_{os} rapportée varie d'une étude à l'autre. Comme cela a été décrit dans la première partie, l'os temporal a fait l'objet de multiples études acoustiques [95], [208], [209]. En 1978, White rapporte un coefficient d'atténuation pour l'os temporal de **2.8 dB/cm/MHz** [210]. Pinton et al [95] se sont intéressés à l'atténuation des ultrasons traversant la voûte, en concluant que l'atténuation est minoritairement de l'absorption (donc de l'échauffement) et principalement de la réflexion et de la diffusion. Il détermine un

coefficient d'absorption longitudinal de 2.7 dB/cm et de cisaillement de 5.4 dB/cm, en évaluant le coefficient d'atténuation à **13.3 ± 0.97 dB/cm**. Dans les tables de Kayle et Laby [211], le coefficient d'atténuation de la voûte est de 900 Np/m à 3MHz (**26 dB/cm**) et de 180 Np/m à 1 MHz (**15.6 dB/cm**) pour l'os trabéculaire. Comme on l'a vu, les propriétés physiques de l'os ont également été étudiées dans le but de déterminer la densité osseuse par technique ultrasonore pour le diagnostic d'ostéoporose [130], [133].

Ainsi, les écarts des valeurs rapportées dans la littérature, et ceci uniquement pour l'os sain, sont considérables. Certaines valeurs décrites pour l'os peuvent correspondre à celles de l'air pour d'autres auteurs. Ces différences peuvent s'expliquer par les méthodes de mesure mais aussi par les variations de composition des os testés. Par ailleurs, aucune valeur de coefficient d'atténuation d'os tumoral n'a été rapportée dans la littérature. Or, comme on le verra dans la quatrième partie, les aspects scanographiques sont à prendre en considération car ils traduisent des variations des propriétés de l'os (irrégularité, infiltration tumorale) pouvant modifier le comportement des HIFU. Pour cette étude de simulation, nous avons choisi des valeurs intermédiaires de 4.7 et 9.9 dB/cm, déjà rapportées dans la littérature [109], [130]. La valeur du coefficient d'absorption osseuse α_{os} influence directement l'intensité de la source de chaleur et la pression des ondes ultrasonores qui traversent l'os. En réduisant sa valeur de moitié environ, on obtient une diminution de la température maximale de 48% pour la focalisation profonde, du 85% et 77% pour les focalisations superficielle et sous-corticale respectivement. D'autre part, le pic thermique en surface n'est pas obtenu pour les mêmes focalisations : pour α_{os} = 9.9 dB/cm, la température maximale est obtenue avec le foyer à l'interface os-gel alors que pour avec α_{os} = 4.7 dB/cm, l'élévation thermique est maximale lorsque le foyer est sous-cortical. En revanche, on constate dans les deux simulations un échauffement latéral lorsque le foyer est en profondeur. L'absence de consensus sur les valeurs de coefficient d'absorption de l'os complique le travail de simulation, d'autant plus que ces valeurs peuvent encore variées davantage avec l'os tumoral ou la sclérose périnidale de l'OO. Si l'atténuation d'un tissu peut être déterminée expérimentalement, son absorption, constituant une partie de l'atténuation et contribuant à l'échauffement, est plus difficile à discriminer.

Conclusion

La simulation thermique, bien que chronophage, est une étape essentielle dans la planification d'une ablation HIFU. Il faut toutefois en connaitre les limites. En effet, l'exploitabilité des résultats dépend fortement de la connaissance du coefficient d'absorption de l'os et de la géométrie du milieu traversé par les ondes ultrasonores. Nous sommes parvenus à valider qualitativement des simulations « personnalisées » sur un échantillons osseux, bien que ses caractéristiques acoustiques soient inconnues. Il en serait de même pour une tumeur osseuse à traiter, dont les valeurs des coefficients d'absorption sont susceptibles de varier d'un patient à l'autre. La simulation reproduit assez fidèlement les valeurs obtenues expérimentalement par thermométrie-IRM. En outre, toujours grâce aux outils de simulation, nous avons montré comment la thermométrie peut mener à des erreurs d'évaluation importantes en présence des fortes gradients spatiaux de température. Enfin, la réduction du domaine permet de réduire considérablement le temps de calcul : par exemple, pour une seule configuration, il faut 35 min versus 2h41 sans réduction de domaine. La simulation se présente donc comme un outil de préparation au tir HIFU intéressant. Son application pour l'ablation d'une lésion osseuse (volume d'étude plus complexe que celui étudié ici) doit encore être évaluée.

Quatrième partie
Etude de faisabilité clinique

Cette dernière partie contient tout d'abord une analyse rétrospective des cas d'ablation thermique réalisés dans le Service d'Imagerie interventionnelle de Strasbourg (article publié dans *Int J Hyperthermia*). L'objectif est d'évaluer la faisabilité d'une ablation HIFU dans ces situations concrètes. Une partie de ces cas nécessitent une protection de structures sensibles, situées à proximité de la source de chaleur. Certains d'entre eux peuvent être traités par HIFU, si la protection est conservée. En conséquence, l'étude de l'impact d'aiguilles de différents diamètres (utilisées pour la dissection ou la mises en place de thermomètres) sur la distribution des ondes HIFU terminera cette partie.

Ablation par HIFU des ostéomes ostéoïdes et des métastases osseuses : étude de faisabilité à partir des cas traités par ablation thermique invasive

Matériel et méthodes

Tous les cas de lésions osseuses traitées par ablation thermique mini-invasive entre le 01 octobre 2014 et le 01 juin 2017 dans le Service d'Imagerie Interventionnelle de Strasbourg ont été inclus. Le Centre de Recherche Clinique autorise l'utilisation des données médicales des patients qui ont donné leur consentement pour l'exploitation des images. L'anonymat des patients a été préservé et les principes de la Déclaration d'Helsinki ont été respectés. Dans notre Unité, tous les ostéomes ostéoïdes (OOs) adressés sont traités. Les patients souffrant de métastases osseuses nous sont adressés par les oncologues pour 3 indications majeures :

- Patient polymétastatique hyperalgique (malgré les antalgiques +/- la radiothérapie) : traitement palliatif par cimentoplastie d'un ou plusieurs sites douloureux ;
- Patient oligométastatique (1 à 3 sites atteints), avec ou sans douleur : traitement ablatif ;
- Patient présentant une ou plusieurs lésions lytiques avec risque fracturaire : consolidation par cimentoplastie parfois précédée d'une ablation.

L'orientation exclusive vers le radiothérapeute peut s'expliquer par un état général ne permettant pas un traitement mini-invasif (contre-indication à l'anesthésie ou au traitement percutané). Les patients présentant une instabilité osseuse ou une menace neurologique (compression médullaire) sont adressés au chirurgien pour décompression ou stabilisation. En somme, nous avons estimé que les patients inéligibles pour l'ablation invasive le seraient également pour une ablation HIFU, ceci pour les mêmes raisons.

171 lésions osseuses (158 patients) ont été traités par ablation thermique. Seuls les OOs (n=52) et les métastases osseuses (n=115) ont été inclus : 4 patients présentant un chondroblastome (1), une ostéoblastome (1), une tumeur fibreuse solitaire (1) et une lésion sans cellule tumorale retrouvée (1) ont été exclus. Au total 167 lésions (154 patients) ont été analysées. Les tumeurs étaient localisées dans le rachis ou le sacrum (54), le pelvis (43), les membres (50), les côtes (17) et le sternum (3). La matrice, le volume, la localisation,

l'environnement anatomique des lésions, la nécessité d'une thermo-protection des structures adjacentes et d'une consolidation, la présence d'un obstacle physique aux US, ont été évalués.

A partir de cette analyse, il impossible de conclure à une quelconque efficacité des HIFU. En revanche, les possibilités et éventuelles difficultés d'application des HIFU peuvent être précisées. Cette faisabilité dépend notamment des propriétés acoustiques du transducteur (fréquence, focale, ouverture). Un transducteur de 10 cm de diamètre et de focale, correspondant aux paramètres habituels des transducteurs utilisés pour l'ablation des lésions osseuses, a été choisi. En raison des problèmes de focalisation [212], les lésions de plus de 12 cm de profondeur ont été exclues. Ainsi, trois types de lésions ont été individualisées :

(a) **<u>Lésions pouvant être traitées par HIFU seuls</u>** (Figs. 50, 51). Aucune structure sensible ne risque d'être lésée et il n'existe pas d'obstacle physique aux US. Pour ces cas, aucune hydro/carbo-dissection ou mesure thermique invasive n'a été réalisée ;

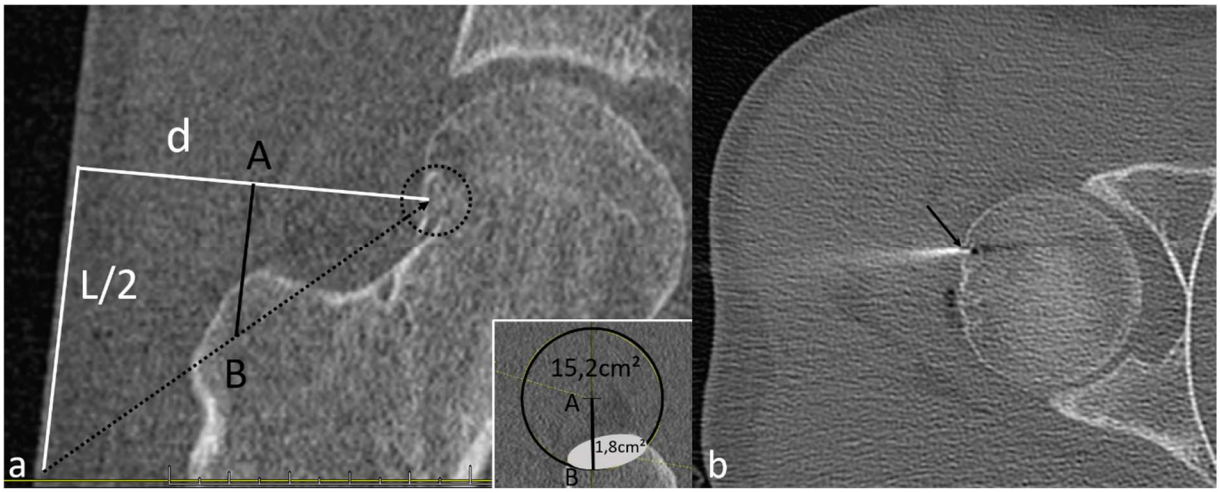


Figure 50. OO, groupe (a).

(a) Scanner (coupe sagittale) d'un OO situé au niveau du col fémoral (cercle). Le nidus est discrètement sclérotique. Aucune structure au contact ne doit être protégée (groupe (a)). L correspond au diamètre du transducteur (L/2= 50 mm) et d à la distance ente la peau et le point focal (d=61 mm). Le plan perpendiculaire à d et contenant AB est montré dans la vignette : dans ce cas, l'obstruction du faisceau par le grand trochanter est de 12%. (b) Ablation laser de l'OO (scanner, coupe axiale). Une aiguille de 14-gauge est utilisée pour atteindre le nidus. La fibre laser est introduite dans une aiguille 18-gauge en coaxial.

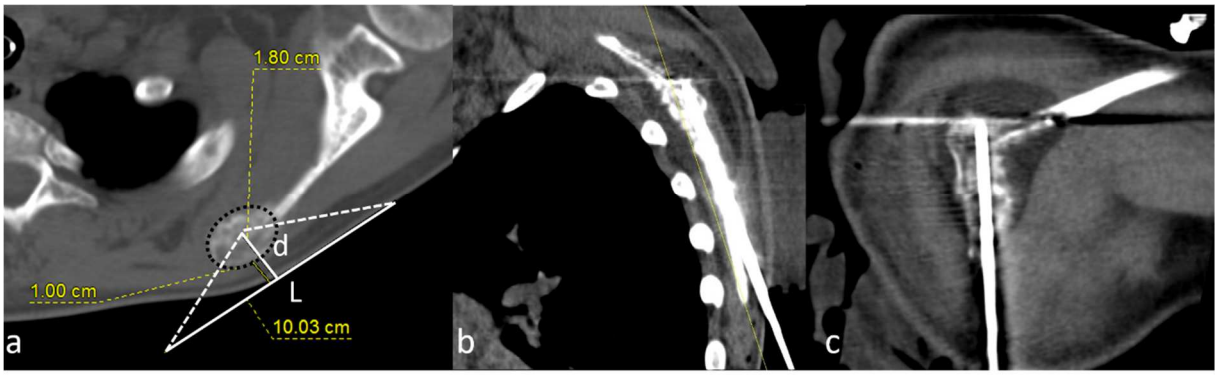


Figure 51. Métastase, groupe (a).

(a) Métastase mixte de la scapula (scanner, coupe axiale) (group (a)). L (100 mm) correspond au diamètre du transducteur et d à la distance entre le point focal et la peau (d=18 mm). (b,c) Coupe sagittale (b) et coronale (c) montrant l'ablation par cryothérapie de la lésion. L'hypodensité autour de la lésion correspond au glaçon.

(b) **<u>Lésions pouvant être traitées par HIFU en associant une protection et/ou complétant par une consolidation</u>** (Figs. 52, 53). La lésion est accessible comme pour le groupe (a), mais les HIFU peuvent potentiellement endommager les structures adjacentes. Les aiguilles spinales (18 à 22-gauge) doivent être ajoutées pour protéger ces structures (dissection) ou pour placer un thermomètre. Si de l'air ou du liquide est susceptible d'entrer dans le faisceau ultrasonore, le cas n'est pas considéré comme réalisable. Les lésions devant être consolidées dans les suites de l'ablation entrent également dans cette catégorie ;

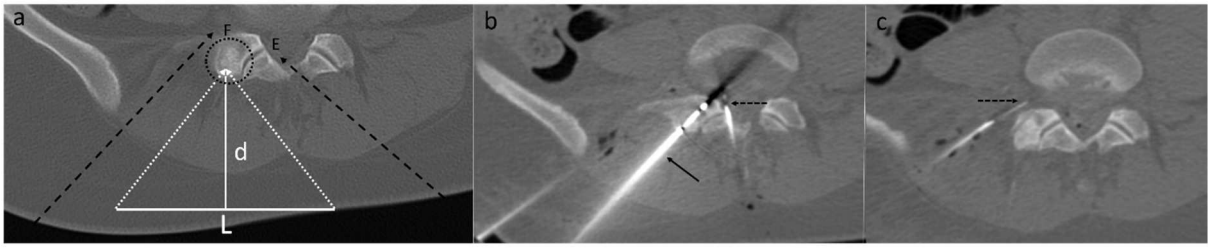


Figure 52. OO, groupe (b).

(a) OO situé au niveau processus articulaire droit de L5 (group (b)). Le nidus est sclérotique. Ce cas nécessite une protection de la racine nerveuse dans son foramen (F pour dissection foraminale) et dans

le canal lombaire (E pour dissection épidurale). Si la température intranidale doit être de 60°C, la température foraminale et épidurale est susceptible d'atteindre 45°C et d'endommager les racines. La trajectoire des aiguilles de dissection est représentée par les flèches en pointillés. L correspond au diamètre du transducteur (100 mm) et d à la distance peau-focale (66 mm). (b, c) Ablation par cryothérapie de la lésion (scanner). La sonde est introduite en coaxiale dans une aiguille de 15-gauge (b, flèche) et des aiguilles de 18-gauge sont placées en épidural (b) et foraminal (c) (flèches en pointillés).

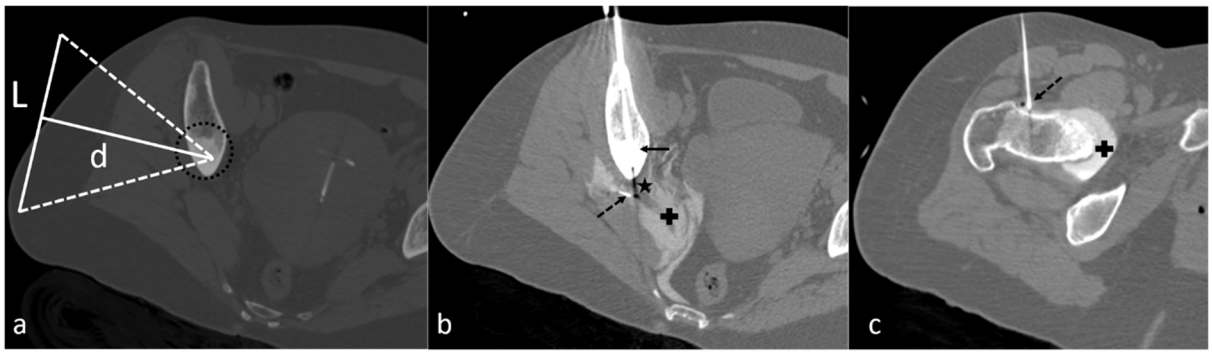


Figure 53. Métastase, groupe (b).

(a) Scanner d'une métastase sclérotique iliaque (cercle), (group (b)). L correspond au diamètre du transducteur (100 mm) et d à la distance peau-focale (100 mm). (b,c) Scanner montrant la cryoablation de la lésion (sonde introduite en coaxiale dans une aiguille 14-gauge). Une dissection (b, flèche en pointillés) du nerf sciatique (étoile) et de l'articulation coxo-fémorale (c, flèche en pointillés) a été réalisée. Le liquide dissection (croix) contient du produit de contraste iodé pour une meilleure visualisation.

(c) **<u>Lésion ne pouvant être traitées par HIFU</u>** (Figs. 54, 55). Une lésion entre dans cette catégorie si une ou plusieurs des conditions suivantes sont présentes :

- Présence d'un obstacle acoustique obstruant de plus de 20% le cône ultrasonore ;
- Profondeur de la lésion>12 cm ou < 1 cm ;
- Lésion entourée d'une épaisseur osseuse de plus de 12 mm ;
- Présence de structures sensibles situées à moins de 2 cm de la limite externe de la lésion, sans possibilité de protection invasive.

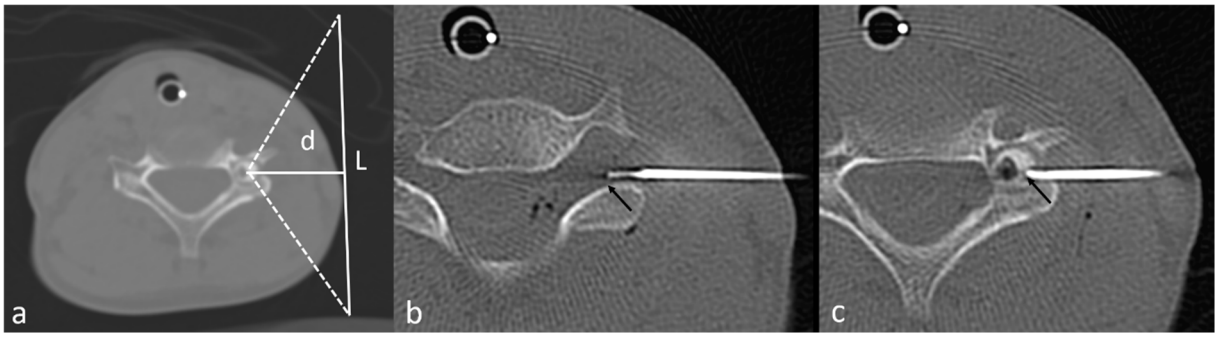


Figure 54. OO, groupe (c)

(a) OO situé dans le pédicule gauche de C4 (scanner). L correspond au diamètre du transducteur (100 mm) et d à la distance peau-focale (30 mm). Dans ce cas, la racine C5 gauche dans son foramen doit être protégée, ce qui est impossible en raison de l'encombrement du transducteur (group(c)). (b, c) Ablation par laser de l'OO (scanner): un thermomètre inséré dans une aiguille 18-gauge est dans le foramen (b, flèche) et une autre aiguille 18-gauge permet de place l'extrémité de la fibre laser au centre du nidus (c, flèche).

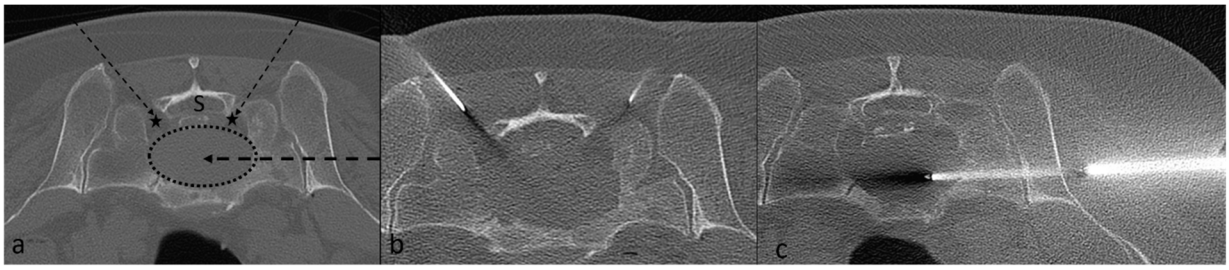


Figure 55. Métastase, groupe (c)

(a) Scanner montrant une métastase ostéolytique sacrée (ellipse). En raison de la localisation profonde de la lésion et de l'interposition du canal sacré (S) et des foramens sacrés (étoiles), la lésion n'est pas accessible à un traitement par HIFU (groupe (c). (b, c) Scanner montrant l'ablation par cryothérapie avec une infiltration des foramens sacrés (b) et la mise en place de la sonde en coaxial dans une aiguille 14-gauge par un abord latéral.

Les OOs entourés de réaction sclérotique ne sont pas systématiquement exclus. Comme on l'a vu (première partie), la capacité de chauffer le nidus dépend de la conductivité thermique de l'os péri-lésionnel [113]. Une épaisseur de moins de 12 mm permet d'envisager une ablation HIFU, en adaptant les paramètres acoustiques du transducteur [102], [213]. De même, une obstruction partielle du faisceau ultrasonore n'est pas rédhibitoire, car il est possible de désactiver certaines cellules (efficacité conservée pour une désactivation de moins de 20 % d'après [177]).

Résultats

Sur les 167 lésions, 67 (40.1%) auraient pu être traitées par HIFU seul (groupe a), 60 (35.9%) avec une dissection ou consolidation (groupe b) et 40 (24%) n'étaient pas accessibles à un traitement par HIFU (groupe c) (Fig. 56 et 57). La majorité des lésions pelviennes (42; 97.7%) et des membres (47; 94%) auraient pu être traitées par HIFU, alors que une ablation HIFU n'a pas été jugée possible dans 36 des 54 lésions spinales (66.6%). La profondeur moyenne des lésions (distance peau-corticale osseuse) était de 50.9+/-28.4mm.

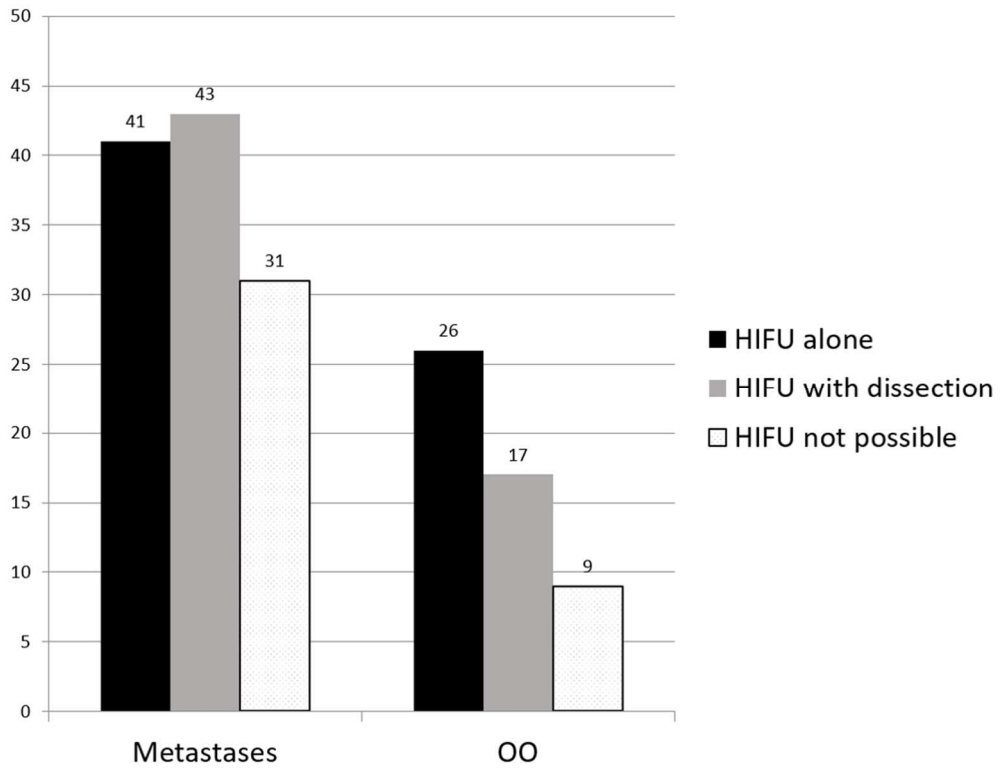


Figure 56. Classification des métastases et OOs en fonction de la faisabilité de l'ablation HIFU.

Pour le groupe OOs (n=52), 26 (50%) appartenaient au groupe (a) et 17 (32.7%) au groupe (b) (Figs. 56 et 57). La dissection était réalisée pour protéger le cartilage articulaire (13; 76.4%), une racine nerveuse/un nerf (2; 11.8%) ou la moelle épinière (2; 11.8%). Aucune consolidation n'a été effectuée. Le volume moyen des OOs des groupes (a) et (b) était de 0.56 cm^3. Les matrices étaient sclérotiques (19; 44.2%), lytiques (15; 34.9%) ou mixtes (9; 20.9%) (Fig. 58). L'épaisseur moyenne de l'os sclérotique ou normal entourant le nidus et dans le faisceau ultrasonore était de 2.5 mm (rang 0-12 mm).

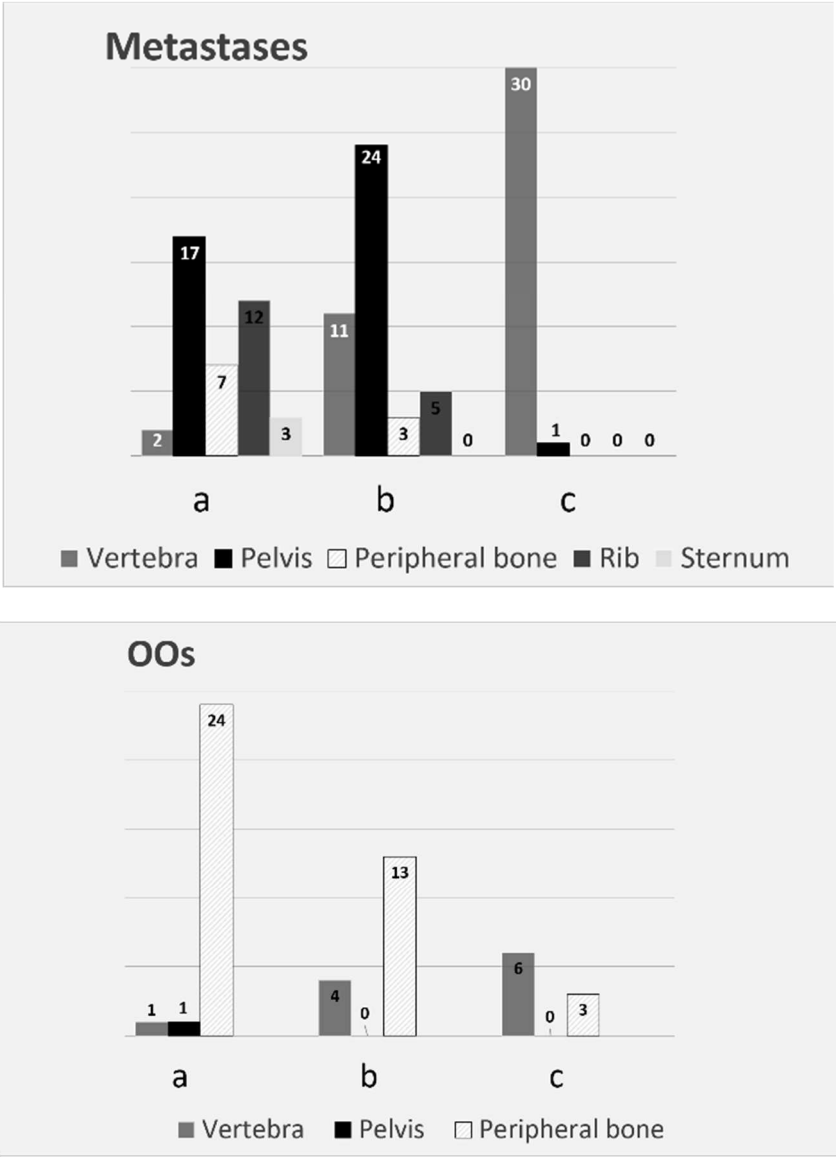


Figure 57. Classification des lésions en 3 catégories pour les métastases et les OOs.

Catégories : (a) lésion accessible à une ablation HIFU seule; (b) lésions accessible à une ablation HIFU avec dissection et/ou consolidation; (c) lésion inaccessible à une ablation HIFU.

Pour le groupe métastase (n=115), 41 (35.7%) étaient considérées éligibles à une ablation HIFU seule (groupe (a)) et 43 (37.4%) avec une hydro-dissection et/ou consolidation (groupe (b)) (Figs. 56 et 57). Concernant les lésions du groupe (b), 34 ont été disséquées pour protéger une nerf/racine nerveuse (26; 76.5%), la moelle épinière (5; 14.7%), ou une articulation (3; 8.8%). Sept ont été consolidées (4 cimentoplasties et 3 enclouages) et 2 ont été traitées par dissection et consolidation. Le volume moyen des lésions des groupes (a) et (b) étaient de 71.9 cm^3 et les matrices étaient sclérotiques (13; 15.5%), lytiques (37; 44%) ou mixtes

(34; 40.5%) (Fig. 58). L'épaisseur moyenne de l'os entourant les lésions accessibles à une ablation HIFU cible était de 2.1 mm (rang 0-25 mm). Quatre lésions présentant une épaisseur de plus de 12 mm n'ont pas été exclues car l'os interposé était lytique: dans ces cas, la cible douloureuse était une partie profonde de la métastase. 31 cas ont été placés dans la catégorie (c) en raison de la présence de structures nerveuses situées dans le faisceau ultrasonore et ne pouvant pas être protégées (30), et la présence d'une obstruction physique que constituerait l'interposition d'une aiguille de dissection et de liquide injecté qui pourrait obstruer le faisceau ultrasonore (1).

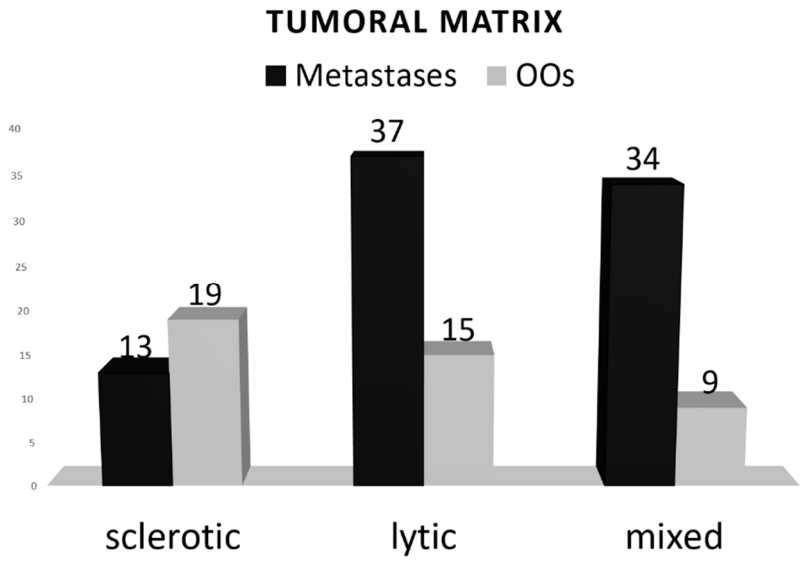


Figure 58. Densité des métastases et des nidus des OOs (sclérotiques, lytiques ou mixtes) classés dans les catégories (a) et (b).

L'obstruction partielle du faisceau ultrasonore était présent pour 8 OOs et 6 métastases : 11 cas pour lesquels l'obstruction était <20% ont été considérés comme potentiellement traitables par HIFU et 3 cas avec une obstruction >20% (29%, 32% and 50%) ont été classés dans la catégorie (c) mais pour d'autres raisons. L'obstruction partielle (Fig. 50) est distinguée de l'obstruction considérée comme totale en cas de lésion profonde sans accès possible (Fig. 55): ces derniers cas ont été placés dans la catégorie (c).

Discussion

En analysant les tumeurs osseuses traitées par ablation invasive, nous estimons que 50% des OOs et 35.7% des métastases étaient accessibles à une ablation HIFU, sans nécessité de dissection ou consolidation. Les auteurs d'une étude de faisabilité d'ablation HIFU des tumeurs

pédiatriques estiment que 64% des sarcomes et 21% des neuroblastomes auraient pu être traités par HIFU [214]. Les lésions les plus accessibles étaient les lésions des membres. Le volume moyen tumoral était de 173.6 cm^3 pour les sarcomes et 176.7 cm^3 pour les neuroblastomes, soit environ 2.5 fois plus que le volume moyen des métastases osseuses de notre série. Dans cet article, les lésions rachidiennes étaient exclues. Nous n'avons pas exclu ces localisations pour 3 raisons : tout d'abord, dans deux publications récentes, les localisations rachidiennes [102] et sacrées [221] étaient considérées comme traitables par HIFU et les localisations sacrées ont été inclues dans une série [170]. Ensuite, les lésions rachidiennes peuvent être traitées par ablation thermique mini-invasive en utilisant des techniques de protection qui peuvent être proposées pour l'ablation HIFU, bien que des contraintes supplémentaires s'ajoutent. Enfin, toutes les lésions rachidiennes ne doivent pas être exclues car certaines localisations (épineuse, processus articulaire) sont potentiellement traitables par HIFU, et présentent les mêmes contraintes que certaines localisations sacrées postérieures, déjà retrouvées dans les études cliniques.

Ainsi, en analysant les localisations rachidiennes et sacrées, seulement un tiers d'entre elle ont été retenues comme candidates à une ablation HIFU, la plupart d'entre elles avec une protection thermique foraminale ou épidurale. Comme on l'a vu dans la première partie, les auteurs d'une étude préclinique portant sur un cadavre (Thiel soft embalmed cadaver) montrent l'obtention de température > 60°C dans le disque et le corps vertébral sans dépasser 45°C dans l'espace épidural. Ces résultats demandent confirmation dans des études animales et cliniques [161].

Une obstruction partielle du transducteur par un obstacle physique (os) était présente dans 14 cas dont 11 avec une obstruction < 20% et considérés de ce fait comme traitables. En effet, les cellules obstruées peuvent être désactivées et la faible obstruction peut être compensée par une augmentation de la puissance, l'os étant par ailleurs rapidement chauffé compte tenu de son fort pouvoir d'atténuation [168], [215]–[217]. Les simulations doivent inclure les obstacles éventuels sur le faisceau ultrasonore pour adapter la puissance de tir [218]–[220]. Les techniques de protection mini-invasive permettent d'augmenter les possibilités d'ablation par HIFU. Dans notre série, nous estimons que 32.7% des OOs et 37.4% des métastases pouvaient être potentiellement traitées par HIFU avec ces techniques complémentaires. L'intervention devient invasive, quoiqu'uniquement avec des aiguilles de petit diamètre (18 à 22-gauge), mais avec toutefois la nécessité d'un environnement opératoire. En termes de consolidation, la cimentoplastie ou l'enclouage pourraient être réalisés dans un second temps ou immédiatement après pour réaliser une seule intervention en profitant par ailleurs de la présence de l'équipe d'anesthésie. Cela étant dit, l'ablation HIFU étant réalisée sous IRM, le patient doit être

transporté dans une salle avec scanner ou capteur plan pour la consolidation. Les aiguilles de dissection et/ou une fibre thermique sont placées à proximité immédiate des structures nerveuses/articulaires à préserver [221], [222]. En effectuant la balistique des aiguilles spinales, l'opérateur devra tenir compte du trajet du faisceau ultrasonore [145]. Des interférences générées par l'interposition du liquide injecté peut même rendre l'ablation irréalisable.

Cette étude n'a pas la prétention d'affirmer une quelconque efficacité des HIFU sur les lésions osseuses analysées ici rétrospectivement. Il s'agit de réfléchir aux contraintes inhérentes à la technique (en particulier l'encombrement du transducteur) et aux lésions (localisation, taille, qualité de l'os). Les possibilités d'une ablation HIFU ont été étendues en proposant les techniques invasives de contrôle thermique des structures sensibles. Cela est possible uniquement pour un transducteur libre sur la peau et non applicable pour un transducteur inclus dans la table de l'IRM [223]. D'autre part, les mouvements respiratoires n'ont pas été considérés, en particulier pour les lésions costales. Les tirs doivent tenir compte du rythme respiratoire pour un maximum de précision. La ventilation « high jet » pourra être une solution mais cette technique de ventilation à haute fréquence n'est pas disponible sous IRM [224]. Enfin, un transducteur de 10 cm de diamètre (taille standard pour le traitement des lésions osseuses) a été proposé pour évaluer l'encombrement, mais il est également possible d'envisager des transducteurs de taille et de fréquence différentes permettant une ablation optimale de la lésion cible.

En conclusion, 50% des OOs et 35.7% des métastases traitées dans notre Unité par des techniques mini-invasives sont susceptibles de pouvoir être traitées par HIFU. En ajoutant la possibilité d'une protection invasive de structures sensibles au contact des cibles et d'une consolidation, un tiers de cas supplémentaires peuvent être également traités par HIFU. Ainsi, nous nous sommes intéressés à l'impact éventuel d'une aiguille de dissection placée dans le cône ultrasonore, ce qui est présenté dans la partie suivante.

Evaluation de l'impact d'une aiguille de dissection sur la distribution des US

Introduction

Les indications d'ablation thermique percutanée se sont élargies notamment grâce au développement de techniques de contrôle thermique par dissection des structures sensibles et/ou mesure thermique à leur proximité [20]. Lorsque le patient est sous AG, les nerfs susceptibles d'être lésés peuvent également être stimulés pour un contrôle en temps direct de l'influx nerveux [23]. Les diamètres des aiguilles de dissection ou contrôle thermique varient entre du 22-gauge (injection d'eau ou de CO_2) à 18-gauge (association injection d'eau et fibre thermique dans l'aiguille). Les variations brutales d'impédance Z dues à l'interposition de matériaux sur la course des US peut considérablement perturber la cartographie thermique, avec le risque d'échauffement à leur contact [145], tout en diminuant l'efficacité du traitement. Pour les transducteurs HIFU librement posés sur la peau, il est possible de positionner ces aiguilles, en tenant compte de l'encombrement de la sonde. Celles-ci peuvent traverser le cône ultrasonore et ainsi perturber la distribution des US : ces éventuelles perturbations ont été évaluées en utilisant des aiguilles de diamètre variable, placées devant un transducteur sphérique mono-élément.

Matériels et méthodes

Un transducteur plat pulse-echo mono-élément de 1 MHz (diamètre D = 23 mm ; rayon focal f = 100 mm ; λ = 1.48 mm) est placé dans un bain d'eau (Fig. 59). La tache focale de ce transducteur a un diamètre $\phi = \lambda \frac{f}{D}$ = 6.3 mm. Le champ proche du transducteur s'étend sur $N = \frac{D^2}{4\lambda}$ = 8.9 cm. Un hydrophone est placé dans l'axe (x) du transducteur à la limite de champ proche, à 9 cm du transducteur. L'hydrophone est relié à un bras motorisé qui balaie latéralement le plan (x,y) perpendiculaire au faisceau ultrasonore.

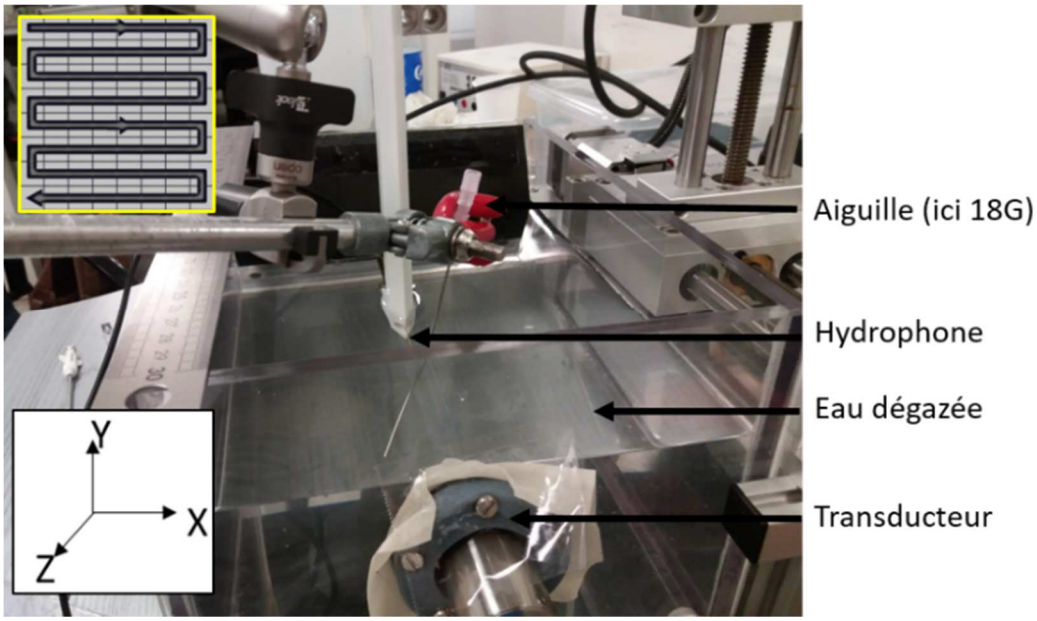


Figure 59. Dispositif expérimental.

L'aiguille testée est placée de biais, à 3 mm de l'hydrophone, relié à un bras motorisé qui effectue un déplacement pas à pas dans le plan (x,y) perpendiculaire au tir ultrasonore. Le déplacement du bras motorisé est schématisé en haut à gauche de l'image.

Quatre aiguilles de 22, 20, 18 et 13-gauge (0.7, 0.9, 1.2 et 2.4 mm respectivement) avec leurs mandrins sont placés 3 mm devant l'hydrophone avec une angulation de 70° avec l'horizontale. Le générateur Agilent 33210A (Agilent Technologies, Inc., Santa Clara, Calif., USA) a un signal d'amplitude de 10V et une fréquence d'1 MHz) alimente le transducteur et envoie un signal de trigger à l'oscilloscope (PicoScope, fréquence d'échantillonnage : 10MHz ; fenêtre d'acquisition : 10mV). La pression acoustique reçue par l'hydrophone est convertie en tension électrique par un préamplificateur et transmise à un oscilloscope (Fig. 60). Le logiciel Acoustic explorer permet le contrôle du bras motorisé et du générateur relié au transducteur. Pour chaque position de l'hydrophone, le générateur envoie un pulse sinusoïdal de 100 cycles dans le transducteur, l'oscilloscope reçoit le signal de trigger du générateur et lance l'acquisition du signal. Une fois l'acquisition terminée, l'hydrophone passe à sa position suivante. La cartographie obtenue correspond à une représentation couleur de la distribution spatiale dans le plan (x,y) de la pression acoustique mesurée par l'hydrophone (un pixel = 0.5 mm).

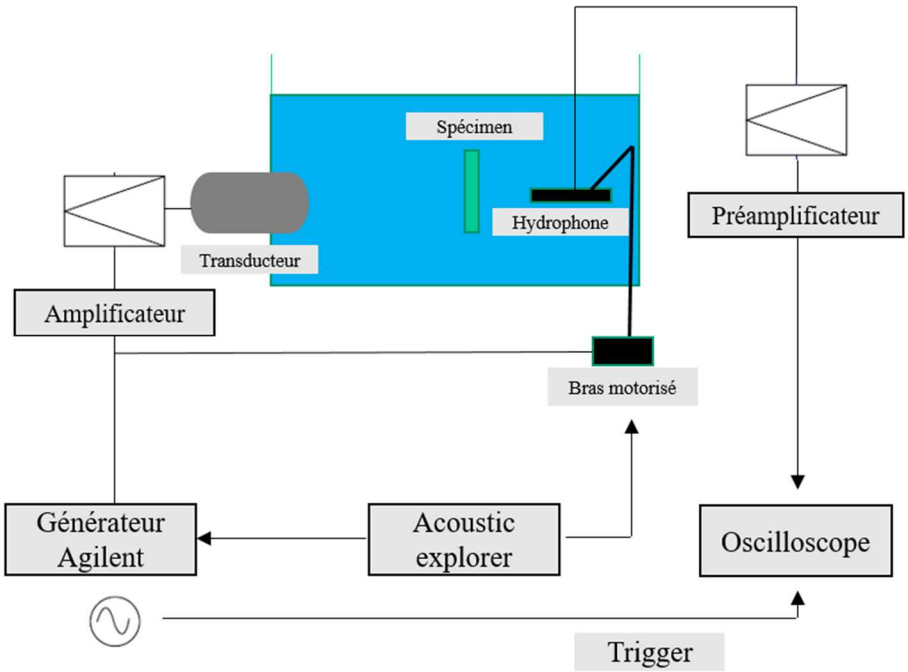


Figure 60. Schéma du montage expérimental

Résultats

Les cartographies sans aiguilles et avec l'aiguille 22-gauge sont identiques : on peut présumer qu'une aiguille de 0.7 mm ne perturbe pas la course des ultrasons. Pour les aiguilles 20 et 18-gauge (0.9 et 1.2 mm respectivement), on note une discrète distorsion du champ acoustique. Cette interprétation reste toutefois qualitative (Fig. 61). Pour l'aiguille 13-gauge (2.4 mm), la cartographie est modifiée avec une diminution globale de la pression mesurée et une distorsion du champ. Les coordonnées du pic de pression sont décalées d'environ 3mm (Fig. 61A).

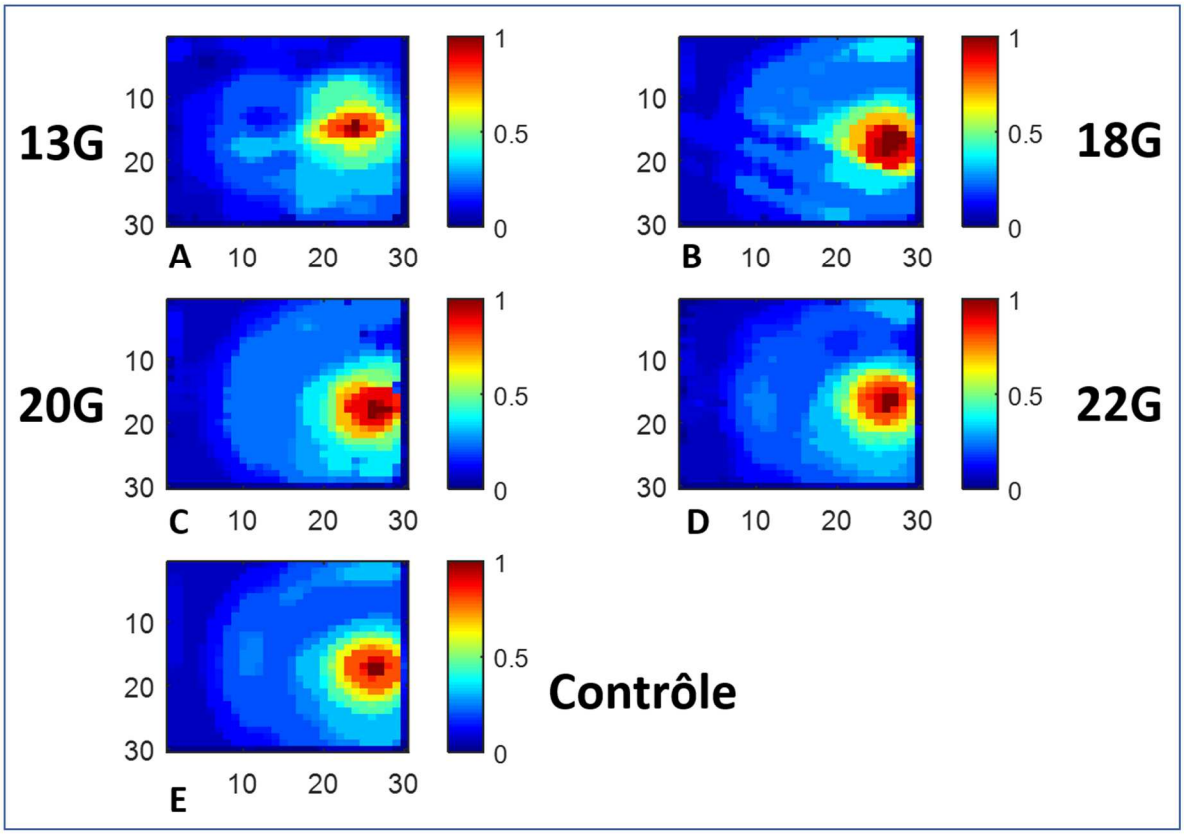


Figure 61. Cartographie montrant la distribution de la pression acoustique dans le plan perpendiculaire au faisceau ultrasonore (1 px = 0.5 mm). Unités arbitraires, normalisées par rapport au maximum de pression.

Interposition d'une aiguille 13-gauge (A), 18-gauge (B), 20-gauge (C), 22-gauge (D). Cartographie sans aiguille (E).

Discussion

En traversant les tissus, les ultrasons subissent une atténuation, définie par l'ensemble des phénomènes physiques diminuant leur intensité (absorption, réflexion, réfraction). Les tissus sont caractérisés par un coefficient d'absorption acoustique α et qui dépend de la fréquence des US selon la relation $\alpha = kf^{\beta}$, f représentant la fréquence à la puissance β (entre 1 et 2 pour les tissus mous). Une augmentation brutale de l'impédance Z du milieu de propagation, par l'interposition de métal par exemple, est à l'origine d'une atténuation de l'intensité du faisceau ultrasonore. Le rapport intensité de l'onde réfléchie (Ir) sur intensité de l'onde émise (Ii) est égal à :

$$\frac{\mathrm{Ir}}{\mathrm{Ii}} = \frac{(\mathrm{Z1}-\mathrm{Z2})^2}{(\mathrm{Z1}+\mathrm{Z2})^2} \quad (14)$$

Nous avons testé ici des aiguilles ferromagnétiques en acier inoxydable, alors que les aiguilles IRM compatibles sont en titane. L'impédance respective $Z = \rho . c$ de ces deux métaux est : Z_{Acier} = 45.10^6 Rayl et Z_{Titane} = 27,45.10^6 Rayl (les vitesses de propagation de l'onde ultrasonore sont de 5740 m/s et 6100 m/s pour l'acier inoxydable et le titane respectivement [225] pour des masses volumiques respectives de ρ_{acier} = 7850 kg/m3 et ρ_{titane} = 4500 kg/m3 [226]). La part réfléchie de l'intensité acoustique en cas d'interaction avec des aiguilles en titane est donc inférieure à celle mesurée avec les aiguilles en acier dans notre expérience. En conséquence, les distorsions visualisés ici avec une aiguille en acier devraient être moins marqués ou identiques avec une aiguille en titane.

D'autre part, en fonction du rapport $\frac{d}{\lambda}$ (d, diamètre de l'objet et λ, longueur d'onde US), la réflexion est dite spéculaire ($\frac{d}{\lambda}$ >1) ou diffuse ($\frac{d}{\lambda}$ <1). Pour f = 1MHz, $\lambda = \frac{c_{milieu}}{f}$ est environ 1.5 mm (c_{eau} = 1480 m/s dans l'eau et $c_{tissus\ mous}$ = 1540 m/s). Les aiguilles 18-gauge utilisées le plus souvent pour l'injection de liquide ou l'insertion en coaxiale d'un thermomètre ont un diamètre (1.2 mm) sensiblement proche la longueur d'onde. On aura pour ces aiguilles des phénomènes de réflexion et davantage de diffusion (scattering) pour des aiguilles plus fines et a fortiori une fibre thermique seule. Les cartographies obtenues sont valables pour un transducteur de 1 MHz de fréquence, valeur possiblement utilisée en clinique. Pour le traitement des lésions osseuses, on s'oriente vers des transducteurs de plus basse fréquence (500 kHz et donc de longueur d'onde de l'ordre de 3 mm dans les tissus mous) ce qui permet une focalisation plus profonde et d'éviter des échauffements superficiels [165]. L'effet scattering et l'absorption du faisceau ultrasonore diminuent avec la fréquence.

Concernant l'ablation HIFU des lésions osseuses, il peut être nécessaire de placer des aiguilles de dissection ou des thermomètres afin de préserver des structures sensibles. Le placement de ces aiguilles permettrait de traiter des lésions rachidiennes, le plus souvent exclues dans les séries cliniques publiées [8], [170], [197], [227], en raison de la proximité des racines nerveuses et de la moelle épinière. La protection de ces structures sensibles est utilisée en pratique, ce qui a permis de traiter ces lésions de localisation délicate par ablation thermique invasive [21]. Les thermocouples utilisés pour mesurer l'échauffement tissulaire induit par les HIFU ont été utilisés expérimentalement [144], [228]. Si un thermocouple est placé dans le

faisceau HIFU, il peut perturber les mesures thermiques par un effet d'artefact d'échauffement visqueux décrit par Fry en 1954 [229]. Pour diminuer au maximum cet artefact, il est recommandé d'utiliser des thermocouples d'un diamètre inférieur à 50 microns (pour des fréquences de transducteurs entre 0.5 et 4 MHz) [125], [230], afin de ne pas surestimer la température.

C'est avec l'aiguille de plus gros diamètre (13-gauge) que l'on constate des modifications de la cartographie. Ces modifications sont également présentes avec les aiguilles plus fines testées, mais de façon moins marquée voir négligeable (aiguille de 22 et 20-gauge). En pratique clinique, l'insertion des aiguilles dans le corps peut amener des bulles d'air au contact immédiat ou sur leur trajet, ce qui peut modifier ces résultats, des phénomènes de cavitation pouvant s'observer au contact de bulles. D'autre part, le mandrin des aiguilles insérées est retiré et celles-ci sont donc remplies d'air, ce qui peut également majorer les phénomènes de réflexion observés. Enfin, bien que la pointe de l'aiguille ne se situe pas dans le champ ultrasonore, le liquide injectée et l'air qui l'accompagne peuvent diffuser dans le faisceau ultrasonore et donc considérablement l'atténuer.

Ainsi, l'interposition d'aiguilles de dissection (18 à 22-gauge) dans le champ acoustique ne semble pas avoir d'incidence majeure sur la distribution des ultrasons. En effet, les cartographies obtenues sont sensiblement identiques et c'est pour les aiguilles de plus gros diamètre (13-gauge) que l'atténuation, essentiellement par réflexion spéculaire, est visible. L'effet scattering, possiblement visible pour des fréquences de champ supérieurs, est encore moins probable avec l'utilisation de sonde de 500 kHz. Ce résultat permet d'envisager la réalisation de protection thermique par dissection ou la mise en place de thermomètre (sans que la pointe active ne soit dans le champ), laissant la possibilité de traiter des lésions à proximité de structures nerveuses ou articulaires à protéger.

Conclusion

L'analyse rétrospective des cas traités dans le service par ablation thermique a montré une faisabilité d'ablation par HIFU pour 50% des OOs et 35.7% des métastases. Nous avons émis l'hypothèse qu'il était également possible d'associer à l'ablation HIFU des protections thermiques invasives et de la consolidation : ainsi, 35.9% de cas supplémentaires sur les 167 analysés pourraient être traités par HIFU également. Comme les aiguilles sont susceptibles de traverser le faisceau ultrasonore, nous avons évalué dans quelle mesure celles-ci pouvaient interférer avec les ultrasons. A 1 MHz, nous n'avons pas mis en évidence d'effet notable avec les aiguilles de 18 à 22-gauge, alors que l'on note une distorsion du champ acoustique pour les aiguilles de 13-gauge. Cela étant dit, si ces aiguilles n'interfèrent pas ou peu avec les ultrasons, on se méfiera de l'écran acoustique que pourrait former le liquide de refroidissement si celui-ci devait se disperser dans le faisceau ultrasonore.

Conclusion générale

Les Ultrasons Focalisés de Haute Intensité (HIFU) sont une technique d'ablation non-invasive et non-ionisante dont le principe consiste à appliquer une énergie acoustique permettant d'obtenir un échauffement tissulaire contrôlé dans le temps et l'espace. En pathologie osseuse, de récentes publications portent sur le traitement curatif de lésions osseuses bénignes (ostéome ostéoïde) ou le traitement palliatif des douleurs métastatiques osseuses par HIFU. Concernant ***l'ostéome ostéoïde***, l'objectif du traitement est la destruction du nidus tumoral, alors que pour les ***métastases osseuses***, il s'agit de détruire l'infiltration tumorale du périoste, richement innervé, expliquant en partie les douleurs. Le contrôle de ces douleurs, à l'origine d'une dégradation notable de la qualité de vie, constitue un enjeu majeur de la prise en charge des patients en oncologie.

Les résultats à court terme des traitements par HIFU des lésions osseuses rapportés dans la littérature sont encourageants. Cependant, il persiste des incertitudes sur la dose totale d'énergie acoustique à appliquer, les localisations anatomiques précises à cibler et les fenêtres temporelles d'application de cette énergie pour une efficacité optimale sans être délétère. Concernant la balistique, certaines structures dont l'os (une côte par exemple) ou de l'air (tube digestif, poumon ou air sur la peau) sont à l'origine de variations brutales d'impédance ne permettant pas une bonne pénétration des ultrasons (diminution de l'efficacité) et pouvant entraîner des échauffements à distance et donc des lésions collatérales sur les sites de diffusion ou réflexion (diminution de la sûreté). D'autres paramètres, peu étudiés dans les publications, tels que la structure de l'os tumoral (condensation, lyse, réaction périostée) ou encore la présence de matériel médical (ciment, aiguilles de protection) sont également à prendre en compte pour le calcul de la dose thermique efficace. Les mouvements des organes par respiration ou déplacement du patient compliquent les analyses thermométriques tout en dégradant la précision des tirs. Enfin, la diffusion de la chaleur vers les structures avoisinantes doit être maîtrisée afin de ne pas méconnaître un échauffement iatrogène d'un organe à proximité de la lésion.

La première partie (tumeurs osseuse et HIFU : état de l'art) propose une vision globale de la problématique « tumeur osseuse » par une approche clinique et thérapeutique, afin de comprendre les indications de la thérapie HIFU dans la pathologie osseuse. Dans cette revue de la littérature sont notamment étudiés les paramètres physiques de l'os intervenant dans la dispersion thermique de l'énergie acoustique, permettant d'adapter les paramètres de tirs

(puissance, focal). Ainsi, il en ressort que la densité de l'os (et donc par extension le remaniement osseux lié à la présence d'une métastase) modifie le coefficient d'absorption acoustique. D'autre part, l'échauffement tissulaire modifie certaines propriétés des tissus (élasticité, viscosité) pendant l'ablation, auquel s'ajoute des phénomènes de cavitation, ce qui peut générer des écarts entre les courbes thermiques attendues (simulation) et celles observées (MR-thermométrie).

Dans la seconde partie, les résultats des expérimentations *in vitro* et *in vivo* sont présentés. Des tirs HIFU sont réalisés sur un échantillon, des galettes de ciments et l'os iliaque de cochon. En faisant varier la focalisation du tir, il apparait qu'un tir profond permet un échauffement du périoste plus étendu qu'un tir superficiel, avec lequel le pic thermique plus élevé est très focalisé. Ces résultats permettent de proposer un ajustement de la focalisation du tir, en optant pour une focalisation profonde dans le cas du traitement d'une infiltration tumorale périostée. Nous nous sommes également intéressés à l'impact que pouvait avoir la présence de ciment situé au niveau de la focale. En effet, le radiologue peut être amené à traiter des métastases cimentées, des douleurs pouvant persister après cimentoplastie. Les tirs sur les galettes de ciment reproduisent les mêmes courbes thermiques qu'avec l'os. Les coefficients d'absorption acoustique des galettes ont été mesurés : les fourchettes de valeur sont sensiblement identiques à celles de l'os rapportées dans la littérature. La présence de bulle d'air peut augmenter le coefficient d'absorption, ce qui peut modifier les courbes thermiques.

Dans la troisième partie, une simulation acoustico-thermique, réalisée à partir de la manipulation *in vitro* faite sur l'os à moelle (k-wave), est présentée. La simulation a été faite avec 2 valeurs de coefficient d'absorption (4.7 et 9.9 dB/cm) : l'échauffement est d'autant plus important que le coefficient est élevé. Pour comparer les valeurs trouvées avec la simulation et celles en thermo-IRM, les résultats de la simulation k-wave sont transposés dans le volume de résolution de la thermométrie-IRM. La simulation confirme certains résultats de la thermo-IRM : une élévation thermique maximale au niveau du périoste (zone focale), un échauffement latéral plus marqué avec le tir profond et une tendance à l'inertie thermique (diffusion de la chaleur à partir du point chauffé).

La dernière partie comporte tout d'abord une analyse rétrospective des cas d'ablation thermique réalisés dans le Service d'Imagerie interventionnelle de Strasbourg (167 cas). En évaluant la faisabilité d'une ablation HIFU dans ces situations concrètes, on considère l'ablation HIFU possible pour 50% des OOs et 35.7% des métastases. D'autre part, 35.9% de cas supplémentaires sur les 167 analysés auraient pu être traités par HIFU également, si une

protection des structures sensibles, situées à proximité de la source de chaleur, ou une consolidation (faite à la suite de l'ablation) étaient réalisées. Comme les aiguilles de dissection sont susceptibles de traverser le faisceau ultrasonore, nous avons également évalué dans quelle mesure celles-ci pouvaient interférer avec les ultrasons. A 1 MHz, nous n'avons pas mis en évidence d'effet notable avec les aiguilles de 18 à 22-gauge (de diamètre suffisant pour une dissection), alors que l'on visualise une distorsion du champ acoustique avec les aiguilles de 13-gauge. Cela étant dit, si ces aiguilles n'interfèrent pas ou peu avec les ultrasons, on se méfiera de l'écran acoustique que pourrait former le liquide de refroidissement si celui-ci devait se disperser dans le faisceau ultrasonore.

Bibliographie

[1] D. Motamedi *et al.*, « Thermal ablation of osteoid osteoma: overview and step-by-step guide », *Radiographics*, vol. 29, nº 7, p. 2127–41, 2009.

[2] F. Greco, F. Tamburrelli, et G. Ciabattoni, « Prostaglandins in osteoid osteoma », *Int Orthop*, vol. 15, nº 1, p. 35–7, 1991.

[3] F. Kayser *et al.*, « Evidence of the subperiosteal origin of osteoid osteomas in tubular bones: analysis by CT and MR imaging. », *American Journal of Roentgenology*, vol. 170, nº 3, p. 609–614, mars 1998.

[4] C. P. Cantwell, J. Kerr, J. O'Byrne, et S. Eustace, « MRI features after radiofrequency ablation of osteoid osteoma with cooled probes and impedance-control energy delivery », *AJR Am J Roentgenol*, vol. 186, nº 5, p. 1220–7, 2006.

[5] M. H. Lee *et al.*, « Osteoid osteoma treated with percutaneous radiofrequency ablation: MR imaging follow-up », *Eur J Radiol*, vol. 64, nº 2, p. 309–14, 2007.

[6] A. H. Mahnken, P. Bruners, H. Delbruck, R. W. Gunther, et C. Plumhans, « Contrast-enhanced MRI predicts local recurrence of osteoid osteoma after radiofrequency ablation », *J Med Imaging Radiat Oncol*, vol. 56, nº 6, p. 617–21, 2012.

[7] S. Rheinheimer, J. Gorlach, J. Figiel, et A. H. Mahnken, « Diffusion weighted MRI of osteoid osteomas: Higher ADC values after radiofrequency ablation », *Eur J Radiol*, vol. 85, nº 7, p. 1284–8.

[8] A. Napoli *et al.*, « Noninvasive Therapy for Osteoid Osteoma: A Prospective Developmental Study with MR Imaging-guided High-Intensity Focused Ultrasound », *Radiology*, vol. 285, nº 1, p. 186–196, 2017.

[9] L. J. Suva, C. Washam, R. W. Nicholas, et R. J. Griffin, « Bone metastasis: mechanisms and therapeutic opportunities », *Nat Rev Endocrinol*, vol. 7, nº 4, p. 208–18, 2011.

[10] R. E. Coleman, « Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity », *Clin Cancer Res*, vol. 12, nº 20 Pt 2, p. 6243s-6249s, 2006.

[11] R. E. Coleman et R. D. Rubens, « The clinical course of bone metastases from breast cancer », *Br J Cancer*, vol. 55, nº 1, p. 61–6, 1987.

[12] R. E. Coleman, « Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies », *Cancer Treat Rev*, vol. 27, nº 3, p. 165–76, 2001.

[13] M. Di Maio *et al.*, « Prevalence and management of pain in Italian patients with advanced non-small-cell lung cancer », *Br J Cancer*, vol. 90, nº 12, p. 2288–96, 2004.

[14] G. A. Clines et T. A. Guise, « Molecular mechanisms and treatment of bone metastasis », *Expert Rev Mol Med*, vol. 10, p. e7, 2008.

[15] L. Costa, X. Badia, E. Chow, A. Lipton, et A. Wardley, « Impact of skeletal complications on patients' quality of life, mobility, and functional independence », *Support Care Cancer*, vol. 16, nº 8, p. 879–89, 2008.

[16] S. Sousa et P. Clézardin, « Bone-Targeted Therapies in Cancer-Induced Bone Disease », *Calcif. Tissue Int.*, vol. 102, nº 2, p. 227–250, févr. 2018.

[17] H. A. Harvey, « Issues concerning the role of chemotherapy and hormonal therapy of bone metastases from breast carcinoma », *Cancer*, vol. 80, nº 8 Suppl, p. 1646–51, 1997.

[18] R. E. Coleman, « Skeletal complications of malignancy », *Cancer*, vol. 80, nº 8 Suppl, p. 1588–94, 1997.

[19] S. N. Goldberg *et al.*, « Image-guided tumor ablation: standardization of terminology and reporting criteria », *J Vasc Interv Radiol*, vol. 20, nº 7 Suppl, p. S377-90, 2009.

[20] G. Tsoumakidou, X. Buy, J. Garnon, J. Enescu, et A. Gangi, « Percutaneous thermal ablation: how to protect the surrounding organs », *Tech Vasc Interv Radiol*, vol. 14, nº 3, p. 170–6, 2011.

[21] G. Tsoumakidou, M. A. Thenint, J. Garnon, X. Buy, J. P. Steib, et A. Gangi, « Percutaneous Image-guided Laser Photocoagulation of Spinal Osteoid Osteoma: A Single-Institution Series », *Radiology*, vol. 278, nº 3, p. 936–43, 2016.
[22] A. N. Kurup *et al.*, « Motor evoked potential monitoring during cryoablation of musculoskeletal tumors », *J Vasc Interv Radiol*, vol. 25, nº 11, p. 1657–64.
[23] G. Tsoumakidou, J. Garnon, N. Ramamurthy, X. Buy, et A. Gangi, « Interest of electrostimulation of peripheral motor nerves during percutaneous thermal ablation », *Cardiovasc Intervent Radiol*, vol. 36, nº 6, p. 1624–1628, 2013.
[24] S. Abboud, C. Kosmas, R. Novak, et M. Robbin, « Long-term clinical outcomes of dual-cycle radiofrequency ablation technique for treatment of osteoid osteoma », *Skeletal Radiol*, vol. 45, nº 5, p. 599–606.
[25] M. Sluga, R. Windhager, M. Pfeiffer, M. Dominkus, et R. Kotz, « Peripheral osteoid osteoma. Is there still a place for traditional surgery? », *J Bone Joint Surg Br*, vol. 84, nº 2, p. 249–51, 2002.
[26] I. Ghanem, « The management of osteoid osteoma: updates and controversies », *Curr Opin Pediatr*, vol. 18, nº 1, p. 36–41, 2006.
[27] C. P. Cantwell, J. Obyrne, et S. Eustace, « Current trends in treatment of osteoid osteoma with an emphasis on radiofrequency ablation », *Eur Radiol*, vol. 14, nº 4, p. 607–17, 2004.
[28] A. Gangi, H. Alizadeh, L. Wong, X. Buy, J.-L. Dietemann, et C. Roy, « Osteoid osteoma: Percutaneous laser ablation and follow-up in 114 patients », *RADIOLOGY*, vol. 242, nº 1, p. 293–301, janv. 2007.
[29] J. J. Body, « Breast cancer: bisphosphonate therapy for metastatic bone disease », *Clin Cancer Res*, vol. 12, nº 20 Pt 2, p. 6258s-6263s, 2006.
[30] N. Pavlakis, R. Schmidt, et M. Stockler, « Bisphosphonates for breast cancer », *Cochrane Database Syst Rev*, nº 3, p. CD003474, 2005.
[31] R. Wong et P. J. Wiffen, « Bisphosphonates for the relief of pain secondary to bone metastases », *Cochrane Database Syst Rev*, nº 2, p. CD002068, 2002.
[32] A. T. Stopeck *et al.*, « Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study », *J Clin Oncol*, vol. 28, nº 35, p. 5132–9.
[33] K. Fizazi *et al.*, « Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study », *Lancet*, vol. 377, nº 9768, p. 813–22.
[34] J. J. Body, « Metastatic bone disease: clinical and therapeutic aspects », *Bone*, vol. 13 Suppl 1, p. S57-62, 1992.
[35] O. S. Nielsen, A. J. Munro, et I. F. Tannock, « Bone metastases: pathophysiology and management policy », *J Clin Oncol*, vol. 9, nº 3, p. 509–24, 1991.
[36] P. J. Hoskin, « Bisphosphonates and radiation therapy for palliation of metastatic bone disease », *Cancer Treat Rev*, vol. 29, nº 4, p. 321–7, 2003.
[37] H. Mirels, « Metastatic disease in long bones. A proposed scoring system for diagnosing impending pathologic fractures », *Clin Orthop Relat Res*, nº 249, p. 256–64, 1989.
[38] T. E. Schultheiss, « The radiation dose-response of the human spinal cord », *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 71, nº 5, p. 1455–9, 2008.
[39] P. W. Townsend, S. R. Smalley, S. C. Cozad, H. G. Rosenthal, et R. E. Hassanein, « Role of postoperative radiation therapy after stabilization of fractures caused by metastatic disease », *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 31, nº 1, p. 43–9, 1995.
[40] F. Bing *et al.*, « Liquid embolization material reduces the delivered radiation dose: clinical myth or reality? », *AJNR Am J Neuroradiol*, vol. 33, nº 2, p. 320–2, 2011.
[41] R. Camidge et A. Price, « Characterizing the phenomenon of radiation recall dermatitis », *Radiother Oncol*, vol. 59, nº 3, p. 237–45, 2001.
[42] P. L. Munk, K. J. Murphy, A. Gangi, et D. M. Liu, « Fire and ice: percutaneous ablative therapies and cement injection in management of metastatic disease of the spine », *Semin Musculoskelet Radiol*, vol. 15, nº 2, p. 125–34, 2011.
[43] S. Masala, D. Konda, F. Massari, et G. Simonetti, « Sacroplasty and iliac osteoplasty under combined CT and fluoroscopic guidance », *Spine (Phila Pa 1976)*, vol. 31, nº 18, p. E667-9, 2006.

[44] T. F. Jakobs, C. Trumm, M. Reiser, et R. T. Hoffmann, « Percutaneous vertebroplasty in tumoral osteolysis », *Eur Radiol*, vol. 17, nº 8, p. 2166–75, 2007.
[45] D. A. Muller et R. Capanna, « The surgical treatment of pelvic bone metastases », *Adv Orthop*, vol. 2015, p. 525363.
[46] J. Manabe, N. Kawaguchi, S. Matsumoto, et T. Tanizawa, « Surgical treatment of bone metastasis: indications and outcomes », *Int J Clin Oncol*, vol. 10, nº 2, p. 103–11, 2005.
[47] E. Lanza *et al.*, « Osteoid osteoma treated by percutaneous thermal ablation: when do we fail? A systematic review and guidelines for future reporting », *Cardiovasc Intervent Radiol*, vol. 37, nº 6, p. 1530–9.
[48] M. R. Callstrom et A. N. Kurup, « Percutaneous ablation for bone and soft tissue metastases--why cryoablation? », *Skeletal Radiol*, vol. 38, nº 9, p. 835–9, 2009.
[49] T. M. Coupal, P. I. Mallinson, P. L. Munk, D. Liu, P. Clarkson, et H. Ouellette, « CT-guided percutaneous cryoablation for osteoid osteoma: initial experience in adults », *AJR Am J Roentgenol*, vol. 202, nº 5, p. 1136–9.
[50] A. Basile *et al.*, « The use of microwaves ablation in the treatment of epiphyseal osteoid osteomas », *Cardiovasc Intervent Radiol*, vol. 37, nº 3, p. 737–42.
[51] M. Kostrzewa *et al.*, « Microwave ablation of osteoid osteomas using dynamic MR imaging for early treatment assessment: preliminary experience », *J Vasc Interv Radiol*, vol. 25, nº 1, p. 106–11.
[52] S. Mercadante, P. Klepstad, G. P. Kurita, P. Sjogren, A. Pigni, et A. Caraceni, « Minimally invasive procedures for the management of vertebral bone pain due to cancer: The EAPC recommendations », *Acta Oncol*, vol. 55, nº 2, p. 129–33, 2016.
[53] M. Barral *et al.*, « Percutaneous Thermal Ablation of Breast Cancer Metastases in Oligometastatic Patients », *Cardiovasc Intervent Radiol*, vol. 39, nº 6, p. 885–93, 2016.
[54] R. L. Cazzato *et al.*, « Over ten years of single-institution experience in percutaneous image-guided treatment of bone metastases from differentiated thyroid cancer », *Eur J Surg Oncol*, vol. 41, nº 9, p. 1247–55, 2015.
[55] F. Deschamps *et al.*, « Thermal ablation techniques: a curative treatment of bone metastases in selected patients? », *Eur Radiol*, vol. 24, nº 8, p. 1971–80, 2014.
[56] M. P. Goetz *et al.*, « Percutaneous image-guided radiofrequency ablation of painful metastases involving bone: a multicenter study », *J Clin Oncol*, vol. 22, nº 2, p. 300–6, 2004.
[57] L. Thanos *et al.*, « Radiofrequency ablation of osseous metastases for the palliation of pain », *Skeletal Radiol*, vol. 37, nº 3, p. 189–94, 2008.
[58] A. Hakime *et al.*, « Combination of radiofrequency ablation with antiangiogenic therapy for tumor ablation efficacy: study in mice », *Radiology*, vol. 244, nº 2, p. 464–70, 2007.
[59] J. P. Erinjeri *et al.*, « Image-guided thermal ablation of tumors increases the plasma level of interleukin-6 and interleukin-10 », *J Vasc Interv Radiol*, vol. 24, nº 8, p. 1105–12, 2013.
[60] Z. Alteber, M. Azulay, G. Cafri, E. Vadai, E. Tzehoval, et L. Eisenbach, « Cryoimmunotherapy with local co-administration of ex vivo generated dendritic cells and CpG-ODN immune adjuvant, elicits a specific antitumor immunity », *Cancer Immunol Immunother*, vol. 63, nº 4, p. 369–80, 2014.
[61] T. A. McArthur, C. A. Narducci, P. H. Lander, et R. Lopez-Ben, « Percutane Image-Guided Cryoablation of Painful Osseous Metastases: A Retrospective Single-Center Review », *Curr Probl Diagn Radiol*, vol. 46, nº 4, p. 282–287, 2016.
[62] W. Fry, « Neurosonic surgery », *Trans Am Neurol Assoc*, nº 80th Meeting, p. 86–88, 1956 1955.
[63] W. J. Fry, J. W. Barnard, E. J. Fry, R. F. Krumins, et J. F. Brennan, « Ultrasonic lesions in the mammalian central nervous system », *Science*, vol. 122, nº 3168, p. 517–518, sept. 1955.
[64] W. J. Fry, J. W. Barnard, F. J. Fry, et J. F. Brennan, « Ultrasonically produced localized selective lesions in the central nervous system », *Am J Phys Med*, vol. 34, nº 3, p. 413–423, juin 1955.
[65] L. Marsac *et al.*, « MR-guided adaptive focusing of therapeutic ultrasound beams in the human head », *Med Phys*, vol. 39, nº 2, p. 1141, févr. 2012.
[66] G. R. Torr, « The acoustic radiation force », *American Journal of Physics*, vol. 52, nº 5, p. 402–408, mai 1984.

[67] E. O. Stejskal et J. E. Tanner, « Spin Diffusion Measurements: Spin Echoes in the Presence of a Time-Dependent Field Gradient », *The Journal of Chemical Physics*, vol. 42, nº 1, p. 288–292, janv. 1965.
[68] C. Lewa, « Magnetic Resonance Imaging in the Presence of Mechanical Waves », *Spectroscopy Lett.*, vol. 24, nº 1, p. 55–67, janv. 1991.
[69] R. Muthupillai, P. J. Rossman, D. J. Lomas, J. F. Greenleaf, S. J. Riederer, et R. L. Ehman, « Magnetic resonance imaging of transverse acoustic strain waves », *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 36, nº 2, p. 266–274, 1996.
[70] N. McDannold et S. E. Maier, « Magnetic resonance acoustic radiation force imaging », *Med Phys*, vol. 35, nº 8, p. 3748–3758, août 2008.
[71] B. Larrat *et al.*, « MR-guided transcranial brain HIFU in small animal models. », *Physics in medicine and biology*, vol. 55, nº 2, p. 365–388, janv. 2010.
[72] D. L. Parker, V. Smith, P. Sheldon, L. E. Crooks, et L. Fussell, « Temperature distribution measurements in two-dimensional NMR imaging », *Medical Physics*, vol. 10, nº 3, p. 321–325, mai 1983.
[73] B. Quesson, J. A. de Zwart, et C. T. Moonen, « Magnetic resonance temperature imaging for guidance of thermotherapy », *J Magn Reson Imaging*, vol. 12, nº 4, p. 525–533, oct. 2000.
[74] V. Rieke et K. Butts Pauly, « MR thermometry », *J Magn Reson Imaging*, vol. 27, nº 2, p. 376–390, févr. 2008.
[75] K. Kuroda, « MR techniques for guiding high-intensity focused ultrasound (HIFU) treatments », *J Magn Reson Imaging*, vol. 47, nº 2, p. 316–331, févr. 2018.
[76] S. A. Sapareto et W. C. Dewey, « Thermal dose determination in cancer therapy », *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*, vol. 10, nº 6, p. 787–800, avr. 1984.
[77] R. M. Staruch *et al.*, « Assessment of acute thermal damage volumes in muscle using magnetization-prepared 3D T2 -weighted imaging following MRI-guided high-intensity focused ultrasound therapy », *J Magn Reson Imaging*, vol. 46, nº 2, p. 354–364, août 2017.
[78] D. Harding *et al.*, « Evaluation of Quality of Life Outcomes Following Palliative Treatment of Bone Metastases with Magnetic Resonance-guided High Intensity Focused Ultrasound: An International Multicentre Study », *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, vol. 30, nº 4, p. 233–242, avr. 2018.
[79] M. D. Bucknor *et al.*, « Bone remodeling after MR imaging-guided high-intensity focused ultrasound ablation: evaluation with MR imaging, CT, Na(18)F-PET, and histopathologic examination in a swine model », *Radiology*, vol. 274, nº 2, p. 387–394, févr. 2015.
[80] M. Anzidei *et al.*, « Magnetic resonance-guided focused ultrasound for the treatment of painful bone metastases: role of apparent diffusion coefficient (ADC) and dynamic contrast enhanced (DCE) MRI in the assessment of clinical outcome », *Radiol Med*, vol. 121, nº 12, p. 905–915, déc. 2016.
[81] B. Liberman *et al.*, « Pain palliation in patients with bone metastases using MR-guided focused ultrasound surgery: a multicenter study », *Ann Surg Oncol*, vol. 16, nº 1, p. 140–6, 2009.
[82] K. Kieran *et al.*, « Exploring the Acoustic Parameter Space in Ultrasound Therapy: Defining the Threshold for Cavitational Effects », 2007, vol. 911, p. 185–190.
[83] B. Hildebrandt *et al.*, « The cellular and molecular basis of hyperthermia », *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, vol. 43, nº 1, p. 33–56, juill. 2002.
[84] H. H. Pennes, « Analysis of tissue and arterial blood temperatures in the resting human forearm », *J Appl Physiol*, vol. 1, nº 2, p. 93–122, août 1948.
[85] C. R. Hill, J. C. Bamber, et G. R. ter Haar, *Physical Principles of Medical Ultrasonics, 2nd Edition*. 2004.
[86] J. E. Kennedy, G. R. Ter Haar, et D. Cranston, « High intensity focused ultrasound: surgery of the future? », *Br J Radiol*, vol. 76, nº 909, p. 590–599, sept. 2003.
[87] A. Partanen *et al.*, « Mild hyperthermia with magnetic resonance-guided high-intensity focused ultrasound for applications in drug delivery », *Int J Hyperthermia*, vol. 28, nº 4, p. 320–36, 2012.
[88] Y. Kim, H. Rhim, M. J. Choi, H. K. Lim, et D. Choi, « High-intensity focused ultrasound therapy: an overview for radiologists », *Korean J Radiol*, vol. 9, nº 4, p. 291–302, août 2008.

[89] A. Gasselhuber *et al.*, « Targeted drug delivery by high intensity focused ultrasound mediated hyperthermia combined with temperature-sensitive liposomes: computational modelling and preliminary in vivovalidation », *Int J Hyperthermia*, vol. 28, nº 4, p. 337–348, 2012.
[90] R. Staruch, R. Chopra, et K. Hynynen, « Hyperthermia in bone generated with MR imaging-controlled focused ultrasound: control strategies and drug delivery », *Radiology*, vol. 263, nº 1, p. 117–127, avr. 2012.
[91] R. M. Staruch, K. Hynynen, et R. Chopra, « Hyperthermia-mediated doxorubicin release from thermosensitive liposomes using MR-HIFU: therapeutic effect in rabbit Vx2 tumours », *Int J Hyperthermia*, vol. 31, nº 2, p. 118–133, mars 2015.
[92] R. M. Staruch, M. Ganguly, I. F. Tannock, K. Hynynen, et R. Chopra, « Enhanced drug delivery in rabbit VX2 tumours using thermosensitive liposomes and MRI-controlled focused ultrasound hyperthermia », *Int J Hyperthermia*, vol. 28, nº 8, p. 776–787, 2012.
[93] K. Hynynen, « Fundamental principles of therapeutic ultrasound », in *MRI-Guided Focused Ultrasound Surgery*, New York, NY: Informa Healthcare USA Inc., 2008.
[94] T. D. Khokhlova *et al.*, « Ultrasound-guided tissue fractionation by high intensity focused ultrasound in an in vivo porcine liver model », *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, vol. 111, nº 22, p. 8161–8166, juin 2014.
[95] G. Pinton, J.-F. Aubry, E. Bossy, M. Muller, M. Pernot, et M. Tanter, « Attenuation, scattering, and absorption of ultrasound in the skull bone », *Med Phys*, vol. 39, nº 1, p. 299–307, janv. 2012.
[96] H. M. ten Eikelder *et al.*, « Modelling the temperature evolution of bone under high intensity focused ultrasound », *Phys Med Biol*, vol. 61, nº 4, p. 1810–28, 2016.
[97] T. D. Khokhlova et J. H. Hwang, « HIFU for palliative treatment of pancreatic cancer », *J Gastrointest Oncol*, vol. 2, nº 3, p. 175–184, sept. 2011.
[98] K. Reynders, T. Illidge, S. Siva, J. Y. Chang, et D. De Ruysscher, « The abscopal effect of local radiotherapy: using immunotherapy to make a rare event clinically relevant », *Cancer Treat. Rev.*, vol. 41, nº 6, p. 503–510, juin 2015.
[99] M. A. Postow *et al.*, « Immunologic correlates of the abscopal effect in a patient with melanoma », *N. Engl. J. Med.*, vol. 366, nº 10, p. 925–931, mars 2012.
[100] Q. Zhou, X.-Q. Zhu, J. Zhang, Z.-L. Xu, P. Lu, et F. Wu, « Changes in circulating immunosuppressive cytokine levels of cancer patients after high intensity focused ultrasound treatment », *Ultrasound Med Biol*, vol. 34, nº 1, p. 81–87, janv. 2008.
[101] F. Wu, « High intensity focused ultrasound ablation and antitumor immune response », *J. Acoust. Soc. Am.*, vol. 134, nº 2, p. 1695–1701, août 2013.
[102] S. Dababou *et al.*, « High-Intensity Focused Ultrasound for Pain Management in Patients with Cancer », *Radiographics*, vol. 38, nº 2, p. 603–623, 2018.
[103] M. R. D. Brown, P. Farquhar-Smith, J. E. Williams, G. ter Haar, et N. M. deSouza, « The use of high-intensity focused ultrasound as a novel treatment for painful conditions-a description and narrative review of the literature », *Br J Anaesth*, vol. 115, nº 4, p. 520–530, oct. 2015.
[104] H.-D. Liang, J. Tang, et M. Halliwell, « Sonoporation, drug delivery, and gene therapy », *Proc Inst Mech Eng H*, vol. 224, nº 2, p. 343–361, 2010.
[105] E. L. Yuh *et al.*, « Delivery of systemic chemotherapeutic agent to tumors by using focused ultrasound: study in a murine model », *Radiology*, vol. 234, nº 2, p. 431–437, févr. 2005.
[106] F. Wu *et al.*, « Activated anti-tumor immunity in cancer patients after high intensity focused ultrasound ablation », *Ultrasound Med Biol*, vol. 30, nº 9, p. 1217–1222, sept. 2004.
[107] Y. H. Hsiao, S. J. Kuo, H. D. Tsai, M. C. Chou, et G. P. Yeh, « Clinical Application of High-intensity Focused Ultrasound in Cancer Therapy », *J Cancer*, vol. 7, nº 3, p. 225–31, 2016.
[108] A. Copelan, J. Hartman, M. Chehab, et A. M. Venkatesan, « High-Intensity Focused Ultrasound: Current Status for Image-Guided Therapy », *Semin Intervent Radiol*, vol. 32, nº 4, p. 398–415, déc. 2015.
[109] « DATABASE » IT'IS Foundation ». [En ligne]. Disponible sur: https://www.itis.ethz.ch/virtual-population/tissue-properties/database/. [Consulté le: 12-juill-2018].
[110] J. Currey, *Bone: structure and mecanics.* 2006.

[111] J. E. Carlson, J. van Deventer, A. Scolan, et C. Carlander, « Frequency and temperature dependence of acoustic properties of polymers used in pulse-echo systems », in *IEEE Symposium on Ultrasonics, 2003*, 2003, vol. 1, p. 885-888 Vol.1.
[112] R. Clattenburg, J. Cohen, S. Conner, et N. Cook, « Thermal properties of cancellous bone », *J. Biomed. Mater. Res.*, vol. 9, nº 2, p. 169–182, mars 1975.
[113] A. Feldmann, P. Wili, G. Maquer, et P. Zysset, « The thermal conductivity of cortical and cancellous bone », *Eur Cell Mater*, vol. 35, p. 25–33, 2018.
[114] S. R. Davidson et D. F. James, « Measurement of thermal conductivity of bovine cortical bone », *Med Eng Phys*, vol. 22, nº 10, p. 741–747, déc. 2000.
[115] S. Biyikli, M. F. Modest, et R. Tarr, « Measurements of thermal properties for human femora », *J. Biomed. Mater. Res.*, vol. 20, nº 9, p. 1335–1345, déc. 1986.
[116] W. M. Moses, F. W. Witthaus, H. A. Hogan, et W. R. Laster, « Measurement of the thermal conductivity of cortical bone by an inverse technique », *Experimental Thermal and Fluid Science*, vol. 11, nº 1, p. 34–39, juill. 1995.
[117] C. W. Connor et K. Hynynen, « Patterns of thermal deposition in the skull during transcranial focused ultrasound surgery », *IEEE Trans Biomed Eng*, vol. 51, nº 10, p. 1693–1706, oct. 2004.
[118] K. E. Walker, T. Baldini, et B. G. Lindeque, « Thermal Conductivity of Human Bone in Cryoprobe Freezing as Related to Density », *Orthopedics*, vol. 40, nº 2, p. 90–94, 2016.
[119] J. Lundskog, « Heat and bone tissue. An experimental investigation of the thermal properties of bone and threshold levels for thermal injury », *Scand J Plast Reconstr Surg*, vol. 9, p. 1–80, 1972.
[120] Y. Sato et T. Taira, « The studies of thermal conductivity in GdVO(4), YVO(4), and Y(3)Al(5)O(12) measured by quasi-one-dimensional flash method », *Opt Express*, vol. 14, nº 22, p. 10528–10536, oct. 2006.
[121] M. J. Assael, S. Botsios, K. Gialou, et I. N. Metaxa, « Thermal Conductivity of Polymethyl Methacrylate (PMMA) and Borosilicate Crown Glass BK7 », *Int J Thermophys*, vol. 26, nº 5, p. 1595–1605, sept. 2005.
[122] « Polymethylmethacrylate (PMMA, Acrylic) :: MakeItFrom.com ». [En ligne]. Disponible sur: https://www.makeitfrom.com/material-properties/Polymethylmethacrylate-PMMA-Acrylic. [Consulté le: 04-juin-2018].
[123] K. Hynynen, D. DeYoung, M. Kundrat, et E. Moros, « The effect of blood perfusion rate on the temperature distributions induced by multiple, scanned and focused ultrasonic beams in dogs' kidneys in vivo », *Int J Hyperthermia*, vol. 5, nº 4, p. 485–497, août 1989.
[124] H.-W. Huang, T.-C. Shih, et C.-T. Liauh, « Predicting effects of blood flow rate and size of vessels in a vasculature on hyperthermia treatments using computer simulation », *Biomed Eng Online*, vol. 9, p. 18, mars 2010.
[125] B. E. Billard, K. Hynynen, et R. B. Roemer, « Effects of physical parameters on high temperature ultrasound hyperthermia », *Ultrasound Med Biol*, vol. 16, nº 4, p. 409–420, 1990.
[126] B. Y. Lu, R. S. Yang, W. L. Lin, K. S. Cheng, C. Y. Wang, et T. S. Kuo, « Theoretical study of convergent ultrasound hyperthermia for treating bone tumors », *Med Eng Phys*, vol. 22, nº 4, p. 253–263, mai 2000.
[127] E. G. Moros, R. B. Roemer, et K. Hynynen, « Pre-focal plane high-temperature regions induced by scanning focused ultrasound beams », *Int J Hyperthermia*, vol. 6, nº 2, p. 351–366, avr. 1990.
[128] M. E. Lyons et K. J. Parker, « Absorption and attenuation in soft tissues. II. Experimental results », *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, vol. 35, nº 4, p. 511–521, 1988.
[129] M. Tole, *Basic Physics of Ultrasonographic Imaging by N M Tole, Who/Diagnostic Imaging and Laboratory Technology | Waterstones*. 2005.
[130] M. A. Hakulinen, J. S. Day, J. Töyräs, H. Weinans, et J. S. Jurvelin, « Ultrasonic characterization of human trabecular bone microstructure », *Phys Med Biol*, vol. 51, nº 6, p. 1633–1648, mars 2006.
[131] K. Hynynen, « Biophysics and technology of ultrasound hyperthermia », in *Method of External Hyperthermic Heating*, Berlin/Heidelberg/New York: Springer-Verlag, 1990.
[132] K. A. Wear, A. P. Stuber, et J. C. Reynolds, « Relationships of ultrasonic backscatter with ultrasonic attenuation, sound speed and bone mineral density in human calcaneus », *Ultrasound Med Biol*, vol. 26, nº 8, p. 1311–1316, oct. 2000.

[133] K. I. Lee, « Correlations of linear and nonlinear ultrasound parameters with density and microarchitectural parameters in trabecular bone », *J. Acoust. Soc. Am.*, vol. 134, nº 5, p. EL381-386, nov. 2013.
[134] K. I. Lee, H.-S. Roh, et S. W. Yoon, « Correlations between acoustic properties and bone density in bovine cancellous bone from 0.5 to 2 MHz », *J. Acoust. Soc. Am.*, vol. 113, nº 5, p. 2933–2938, mai 2003.
[135] M. A. Hakulinen *et al.*, « Prediction of density and mechanical properties of human trabecular bone in vitro by using ultrasound transmission and backscattering measurements at 0.2-6.7 MHz frequency range », *Phys Med Biol*, vol. 50, nº 8, p. 1629–1642, avr. 2005.
[136] K. Il Lee et M. Joo Choi, « Frequency-dependent attenuation and backscatter coefficients in bovine trabecular bone from 0.2 to 1.2 MHz », *J. Acoust. Soc. Am.*, vol. 131, nº 1, p. EL67-73, janv. 2012.
[137] J. Y. Rho, M. C. Hobatho, et R. B. Ashman, « Relations of mechanical properties to density and CT numbers in human bone », *Medical Engineering & Physics*, vol. 17, nº 5, p. 347–355, 1995.
[138] J. F. Vivanco *et al.*, « Estimating the density of femoral head trabecular bone from hip fracture patients using computed tomography scan data », *Proc Inst Mech Eng H*, vol. 228, nº 6, p. 616–626, juin 2014.
[139] M. R. Sikov, « Effect of ultrasound on development. Part 1: Introduction and studies in inframammalian species. Report of the bioeffects committee of the American Institute of Ultrasound in Medicine », *J Ultrasound Med*, vol. 5, nº 10, p. 577–583, oct. 1986.
[140] R. Ritchie, J. Collin, C. Coussios, et T. Leslie, « Attenuation and de-focusing during high-intensity focused ultrasound therapy through peri-nephric fat », *Ultrasound Med Biol*, vol. 39, nº 10, p. 1785–1793, oct. 2013.
[141] R. G. Holt et R. A. Roy, « Measurements of bubble-enhanced heating from focused, MHz-frequency ultrasound in a tissue-mimicking material », *Ultrasound Med Biol*, vol. 27, nº 10, p. 1399–1412, oct. 2001.
[142] S. D. Sokka, R. King, et K. Hynynen, « MRI-guided gas bubble enhanced ultrasound heating in in vivo rabbit thigh », *Phys Med Biol*, vol. 48, nº 2, p. 223–241, janv. 2003.
[143] M. R. Bailey *et al.*, « Use of overpressure to assess the role of bubbles in focused ultrasound lesion shape in vitro », *Ultrasound Med Biol*, vol. 27, nº 5, p. 695–708, mai 2001.
[144] R. L. Clarke et G. R. ter Haar, « Temperature rise recorded during lesion formation by high-intensity focused ultrasound », *Ultrasound Med Biol*, vol. 23, nº 2, p. 299–306, 1997.
[145] A. Hassanuddin *et al.*, « Factors affecting tumor ablation during high intensity focused ultrasound treatment », *Gut Liver*, vol. 8, nº 4, p. 433–7, 2014.
[146] K. M. Kang, J. Y. Lee, H. Kim, J. K. Han, et B.-I. Choi, « Gel phantom study with high-intensity focused ultrasound: influence of metallic stent containing either air or fluid », *Ultrasound Med Biol*, vol. 40, nº 12, p. 2851–2856, déc. 2014.
[147] P. S. Georgiou *et al.*, « Beam distortion due to gold fiducial markers during salvage high-intensity focused ultrasound in the prostate », *Med Phys*, vol. 44, nº 2, p. 679–693, févr. 2017.
[148] T. J. Faes, H. A. van der Meij, J. C. de Munck, et R. M. Heethaar, « The electric resistivity of human tissues (100 Hz-10 MHz): a meta-analysis of review studies », *Physiol Meas*, vol. 20, nº 4, p. R1-10, nov. 1999.
[149] F. Rachbauer, J. Mangat, G. Bodner, P. Eichberger, et M. Krismer, « Heat distribution and heat transport in bone during radiofrequency catheter ablation », *Arch Orthop Trauma Surg*, vol. 123, nº 2–3, p. 86–90, avr. 2003.
[150] T. W. Balmer, S. Vesztergom, P. Broekmann, A. Stahel, et P. Büchler, « Characterization of the electrical conductivity of bone and its correlation to osseous structure », *Sci Rep*, vol. 8, nº 1, p. 8601, juin 2018.
[151] A. Greenberg, T. Berenstein Weyel, J. Sosna, J. Applbaum, et A. Peyser, « The distribution of heat in bone during radiofrequency ablation of an ex vivo bovine model of osteoid osteoma », *Bone Joint J*, vol. 96-B, nº 5, p. 677–83, 2014.
[152] R. G. Bitsch, R. Rupp, L. Bernd, et K. Ludwig, « Osteoid osteoma in an ex vivo animal model: temperature changes in surrounding soft tissue during CT-guided radiofrequency ablation », *Radiology*, vol. 238, nº 1, p. 107–112, janv. 2006.

[153] L. D. Rybak, A. Gangi, X. Buy, R. La Rocca Vieira, et J. Wittig, « Thermal ablation of spinal osteoid osteomas close to neural elements: technical considerations », *AJR Am J Roentgenol*, vol. 195, nº 4, p. W293-298, oct. 2010.
[154] X. Buy, C.-H. Tok, D. Szwarc, G. Bierry, et A. Gangi, « Thermal protection during percutaneous thermal ablation procedures: interest of carbon dioxide dissection and temperature monitoring », *Cardiovasc Intervent Radiol*, vol. 32, nº 3, p. 529–534, mai 2009.
[155] D. E. Dupuy, R. Hong, B. Oliver, et S. N. Goldberg, « Radiofrequency ablation of spinal tumors: temperature distribution in the spinal canal », *AJR Am J Roentgenol*, vol. 175, nº 5, p. 1263–1266, nov. 2000.
[156] E. van der Linden, L. J. M. Kroft, et P. D. S. Dijkstra, « Treatment of vertebral tumor with posterior wall defect using image-guided radiofrequency ablation combined with vertebroplasty: preliminary results in 12 patients », *J Vasc Interv Radiol*, vol. 18, nº 6, p. 741–747, juin 2007.
[157] G. M. Vanderschueren, W. R. Obermann, S. P. D. Dijkstra, A. H. M. Taminiau, J. L. Bloem, et A. R. van Erkel, « Radiofrequency ablation of spinal osteoid osteoma: clinical outcome », *Spine*, vol. 34, nº 9, p. 901–904, avr. 2009.
[158] R. Bornemann *et al.*, « Radiofrequency Ablation: Temperature Distribution in Adjacent Tissues », *Z Orthop Unfall*, vol. 154, nº 3, p. 294–298, juin 2016.
[159] C. Zhang, X. Han, P. Douglas, Y. Dai, et G. Wang, « Bipolar Radiofrequency Ablation of Spinal Tumors: The Effect of the Posterior Vertebral Cortex Defect on Temperature Distribution in the Spinal Canal », *AJNR Am J Neuroradiol*, vol. 39, nº 1, p. E1–E2, janv. 2018.
[160] A. N. Wallace *et al.*, « Percutaneous Spinal Ablation in a Sheep Model: Protective Capacity of an Intact Cortex, Correlation of Ablation Parameters with Ablation Zone Size, and Correlation of Postablation MRI and Pathologic Findings », *AJNR Am J Neuroradiol*, vol. 38, nº 8, p. 1653–1659, août 2017.
[161] I. Karakitsios, S. Mihcin, T. Saliev, et A. Melzer, « Feasibility study of pre-clinical Thiel embalmed human cadaver for MR-guided focused ultrasound of the spine », *Minim Invasive Ther Allied Technol*, vol. 25, nº 3, p. 154–61, 2016.
[162] S. J. Scott *et al.*, « Approaches for modeling interstitial ultrasound ablation of tumors within or adjacent to bone: Theoretical and experimental evaluations », *Int J Hyperthermia*, vol. 29, nº 7, p. 629–642, nov. 2013.
[163] S. J. Scott, V. Salgaonkar, P. Prakash, E. C. Burdette, et C. J. Diederich, « Interstitial ultrasound ablation of vertebral and paraspinal tumours: parametric and patient-specific simulations », *Int J Hyperthermia*, vol. 30, nº 4, p. 228–244, juin 2014.
[164] V. Zderic, A. Keshavarzi, M. A. Andrew, S. Vaezy, et R. W. Martin, « Attenuation of porcine tissues in vivo after high-intensity ultrasound treatment », *Ultrasound Med Biol*, vol. 30, nº 1, p. 61–66, janv. 2004.
[165] N. Ellens et K. Hynynen, « Frequency considerations for deep ablation with high-intensity focused ultrasound: A simulation study », *Med Phys*, vol. 42, nº 8, p. 4896–4810, août 2015.
[166] Y. Zhou, « Generation of uniform lesions in high intensity focused ultrasound ablation », *Ultrasonics*, vol. 53, nº 2, p. 495–505, 2013.
[167] M. D. Bucknor, V. Rieke, L. Do, S. Majumdar, T. M. Link, et M. Saeed, « MRI-guided high-intensity focused ultrasound ablation of bone: evaluation of acute findings with MR and CT imaging in a swine model », *J Magn Reson Imaging*, vol. 40, nº 5, p. 1174–1180, nov. 2014.
[168] M. D. Bucknor, E. Ozhinsky, R. Shah, R. Krug, et V. Rieke, « Effect of Sonication Duration and Power on Ablation Depth During MR-Guided Focused Ultrasound of Bone », *J Magn Reson Imaging*, vol. 46, nº 5, p. 1418–1422, nov. 2017.
[169] D. Kopelman *et al.*, « Magnetic resonance guided focused ultrasound surgery. Ablation of soft tissue at bone-muscle interface in a porcine model », *Eur J Clin Invest*, vol. 38, nº 4, p. 268–75, 2008.
[170] M. D. Hurwitz *et al.*, « Magnetic resonance-guided focused ultrasound for patients with painful bone metastases: phase III trial results », *J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 106, nº 5, avr. 2014.
[171] H.-L. Lee, C.-C. Kuo, J.-T. Tsai, C.-Y. Chen, M.-H. Wu, et J.-F. Chiou, « Magnetic Resonance-Guided Focused Ultrasound Versus Conventional Radiation Therapy for Painful Bone Metastasis: A Matched-Pair Study », *J Bone Joint Surg Am*, vol. 99, nº 18, p. 1572–1578, sept. 2017.

[172] K. V. Sharma *et al.*, « Comparison of Noninvasive High-Intensity Focused Ultrasound with Radiofrequency Ablation of Osteoid Osteoma », *J. Pediatr.*, vol. 190, p. 222-228.e1, nov. 2017.
[173] M. Huisman *et al.*, « Feasibility of volumetric MRI-guided high intensity focused ultrasound (MR-HIFU) for painful bone metastases », *J Ther Ultrasound*, vol. 2, p. 16, 2014.
[174] R. Catane *et al.*, « MR-guided focused ultrasound surgery (MRgFUS) for the palliation of pain in patients with bone metastases--preliminary clinical experience », *Ann Oncol*, vol. 18, nº 1, p. 163–7, 2007.
[175] Y. Kim *et al.*, « Uterine fibroids: postsonication temperature decay rate enables prediction of therapeutic responses to MR imaging-guided high-intensity focused ultrasound ablation », *Radiology*, vol. 270, nº 2, p. 589–600, févr. 2014.
[176] M. Tillander *et al.*, « High intensity focused ultrasound induced in vivo large volume hyperthermia under 3D MRI temperature control », *Med Phys*, vol. 43, nº 3, p. 1539–49, 2016.
[177] M. Viallon *et al.*, « Experimental methods for improved spatial control of thermal lesions in magnetic resonance-guided focused ultrasound ablation », *Ultrasound Med Biol*, vol. 39, nº 9, p. 1580–95, 2013.
[178] V. Rieke et K. Butts Pauly, « MR thermometry », *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, vol. 27, nº 2, p. 376–390, 2008.
[179] B. D. de Senneville, C. Mougenot, B. Quesson, I. Dragonu, N. Grenier, et C. T. W. Moonen, « MR thermometry for monitoring tumor ablation », *Eur Radiol*, vol. 17, nº 9, p. 2401–2410, sept. 2007.
[180] D. Schlesinger, S. Benedict, C. Diederich, W. Gedroyc, A. Klibanov, et J. Larner, « MR-guided focused ultrasound surgery, present and future », *Med Phys*, vol. 40, nº 8, p. 080901, août 2013.
[181] P. Webb, « Temperatures of skin, subcutaneous tissue, muscle and core in resting men in cold, comfortable and hot conditions », *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*, vol. 64, nº 5, p. 471–476, 1992.
[182] E. Ramsay, C. Mougenot, M. Kazem, T. W. Laetsch, et R. Chopra, « Temperature-dependent MR signals in cortical bone: potential for monitoring temperature changes during high-intensity focused ultrasound treatment in bone », *Magn Reson Med*, vol. 74, nº 4, p. 1095–102, 2015.
[183] I. L. H. Reichert *et al.*, « Magnetic resonance imaging of cortical bone with ultrashort TE pulse sequences », *Magn Reson Imaging*, vol. 23, nº 5, p. 611–618, juin 2005.
[184] J. Du et G. M. Bydder, « Qualitative and quantitative ultrashort-TE MRI of cortical bone », *NMR Biomed*, vol. 26, nº 5, p. 489–506, mai 2013.
[185] T. J. Hudson *et al.*, « Simulating thermal effects of MR-guided focused ultrasound in cortical bone and its surrounding tissue », *Med Phys*, vol. 45, nº 2, p. 506–519, févr. 2018.
[186] C. W. Huang, M. K. Sun, B. T. Chen, J. Shieh, C. S. Chen, et W. S. Chen, « Simulation of thermal ablation by high-intensity focused ultrasound with temperature-dependent properties », *Ultrason Sonochem*, vol. 27, p. 456–465, nov. 2015.
[187] V. Suomi, Y. Han, E. Konofagou, et R. O. Cleveland, « The effect of temperature dependent tissue parameters on acoustic radiation force induced displacements », *Phys Med Biol*, vol. 61, nº 20, p. 7427–7447, 21 2016.
[188] T. Wu, J. P. Felmlee, J. F. Greenleaf, S. J. Riederer, et R. L. Ehman, « Assessment of thermal tissue ablation with MR elastography », *Magn Reson Med*, vol. 45, nº 1, p. 80–87, janv. 2001.
[189] E. Sapin-de Brosses, J.-L. Gennisson, M. Pernot, M. Fink, et M. Tanter, « Temperature dependence of the shear modulus of soft tissues assessed by ultrasound », *Phys Med Biol*, vol. 55, nº 6, p. 1701–1718, mars 2010.
[190] I. R. Webb, S. J. Payne, et C.-C. Coussios, « The effect of temperature and viscoelasticity on cavitation dynamics during ultrasonic ablation », *J. Acoust. Soc. Am.*, vol. 130, nº 5, p. 3458–3466, nov. 2011.
[191] S. Rahimian et J. Tavakkoli, « Estimating dynamic changes of tissue attenuation coefficient during high-intensity focused ultrasound treatment », *J Ther Ultrasound*, vol. 1, p. 14, 2013.
[192] F. Wu *et al.*, « Pathological changes in human malignant carcinoma treated with high-intensity focused ultrasound », *Ultrasound Med Biol*, vol. 27, nº 8, p. 1099–1106, août 2001.
[193] F. Wu *et al.*, « Tumor vessel destruction resulting from high-intensity focused ultrasound in patients with solid malignancies », *Ultrasound Med Biol*, vol. 28, nº 4, p. 535–542, avr. 2002.

[194] A. Herman, E. Avivi, T. Brosh, I. Schwartz, et B. Liberman, « Biomechanical properties of bone treated by magnetic resonance-guided focused ultrasound - an in vivo porcine model study », *Bone*, vol. 57, nº 1, p. 92–97, nov. 2013.
[195] S. Y. Yeo, A. J. Arias Moreno, B. van Rietbergen, N. D. Ter Hoeve, P. J. van Diest, et H. Grull, « Effects of magnetic resonance-guided high-intensity focused ultrasound ablation on bone mechanical properties and modeling », *J Ther Ultrasound*, vol. 3, p. 13, 2015.
[196] S. Kolmeder, A. Lion, R. Landgraf, et J. Ihlemann, « Thermophysical properties and material modelling of acrylic bone cements used in vertebroplasty », *J Therm Anal Calorim*, p. 705–718, 2011.
[197] A. Napoli *et al.*, « Osteoid osteoma: MR-guided focused ultrasound for entirely noninvasive treatment », *Radiology*, vol. 267, nº 2, p. 514–21, 2013.
[198] N. McDannold et S. E. Maier, « Magnetic resonance acoustic radiation force imaging », *Med Phys*, vol. 35, nº 8, p. 3748–3758, août 2008.
[199] G. J. Hausman et R. G. Kauffman, « The histology of developing porcine adipose tissue », *J. Anim. Sci.*, vol. 63, nº 2, p. 642–658, août 1986.
[200] T. Koch, S. Lakshmanan, S. Brand, M. Wicke, K. Raum, et D. Mörlein, « Ultrasound velocity and attenuation of porcine soft tissues with respect to structure and composition: II. Skin and backfat », *Meat Sci.*, vol. 88, nº 1, p. 67–74, mai 2011.
[201] A. I. Chen *et al.*, « Multilayered tissue mimicking skin and vessel phantoms with tunable mechanical, optical, and acoustic properties », *Med Phys*, vol. 43, nº 6, p. 3117–3131, juin 2016.
[202] C. M. Moran, N. L. Bush, et J. C. Bamber, « Ultrasonic propagation properties of excised human skin », *Ultrasound Med Biol*, vol. 21, nº 9, p. 1177–1190, 1995.
[203] P. He et J. Zheng, « Acoustic dispersion and attenuation measurement using both transmitted and reflected pulses », *Ultrasonics*, vol. 39, nº 1, p. 27–32, janv. 2001.
[204] Inkling, *Diagnostic Ultrasound by Carol M. Rumack and Deborah Levine | eBook on Inkling*. .
[205] P. E. Bloomfield, W.-J. Lo, et P. A. Lewin, « Experimental study of the acoustical properties of polymers utilized to construct PVDF ultrasonic transducers and the acousto-electric properties of PVDF and P(VDF/TrFE) films », *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*, vol. 47, nº 6, p. 1397–1405, nov. 2000.
[206] M. O. Culjat, D. Goldenberg, P. Tewari, et R. S. Singh, « A review of tissue substitutes for ultrasound imaging », *Ultrasound Med Biol*, vol. 36, nº 6, p. 861–873, juin 2010.
[207] F. Duck, *Physical Properties of Tissue: A Comprehensive Reference Book. ;*, Academic Press Limited. London, 1990.
[208] J. F. Aubry, M. Tanter, M. Pernot, J. L. Thomas, et M. Fink, « Experimental demonstration of noninvasive transskull adaptive focusing based on prior computed tomography scans », *J. Acoust. Soc. Am.*, vol. 113, nº 1, p. 84–93, janv. 2003.
[209] F. J. Fry et J. E. Barger, « Acoustical properties of the human skull », *J. Acoust. Soc. Am.*, vol. 63, nº 5, p. 1576–1590, mai 1978.
[210] D. N. White, G. R. Curry, et R. J. Stevenson, « The acoustic characteristics of the skull », *Ultrasound in Medicine and Biology*, vol. 4, nº 3, p. 241–252, janv. 1978.
[211] « Medical ultrasonics 2.4.6 ». [En ligne]. Disponible sur: http://www.kayelaby.npl.co.uk/general_physics/2_4/2_4_6.html. [Consulté le: 30-juin-2018].
[212] Y. S. Kim *et al.*, « MR thermometry analysis of sonication accuracy and safety margin of volumetric MR imaging-guided high-intensity focused ultrasound ablation of symptomatic uterine fibroids », *Radiology*, vol. 265, nº 2, p. 627–37, 2012.
[213] C. Masciocchi *et al.*, « Radiofrequency ablation versus magnetic resonance guided focused ultrasound surgery for minimally invasive treatment of osteoid osteoma: a propensity score matching study », *Eur Radiol*, vol. 26, nº 8, p. 2472–81, 2016.
[214] J. Shim, R. M. Staruch, K. Koral, X.-J. Xie, R. Chopra, et T. W. Laetsch, « Pediatric Sarcomas Are Targetable by MR-Guided High Intensity Focused Ultrasound (MR-HIFU): Anatomical Distribution and Radiological Characteristics », *Pediatr Blood Cancer*, vol. 63, nº 10, p. 1753–1760, oct. 2016.
[215] M. J. Temple *et al.*, « Establishing a clinical service for the treatment of osteoid osteoma using magnetic resonance-guided focused ultrasound: overview and guidelines », *J Ther Ultrasound*, vol. 4, p. 16, 2016.

[216] F. A. Jolesz, « MRI-guided focused ultrasound surgery », *Annu. Rev. Med.*, vol. 60, p. 417–430, 2009.
[217] J. F. Lehmann, B. J. DeLateur, C. G. Warren, et J. S. Stonebridge, « Heating produced by ultrasound in bone and soft tissue », *Arch Phys Med Rehabil*, vol. 48, nº 8, p. 397–401, août 1967.
[218] M. de Greef, H. P. Kok, D. Correia, A. Bel, et J. Crezee, « Optimization in hyperthermia treatment planning: the impact of tissue perfusion uncertainty », *Med Phys*, vol. 37, nº 9, p. 4540–50, 2010.
[219] M. de Greef, H. P. Kok, D. Correia, P. P. Borsboom, A. Bel, et J. Crezee, « Uncertainty in hyperthermia treatment planning: the need for robust system design », *Phys Med Biol*, vol. 56, nº 11, p. 3233–50, 2011.
[220] H. P. Kok *et al.*, « Feasibility of on-line temperature-based hyperthermia treatment planning to improve tumour temperatures during locoregional hyperthermia », *Int J Hyperthermia*, p. 1–10, 2017.
[221] D. K. Filippiadis, S. Tutton, A. Mazioti, et A. Kelekis, « Percutaneous image-guided ablation of bone and soft tissue tumours: a review of available techniques and protective measures », *Insights Imaging*, vol. 5, nº 3, p. 339–346, juin 2014.
[222] G. Tsoumakidou, X. Buy, J. Garnon, J. Enescu, et A. Gangi, « Percutaneous thermal ablation: how to protect the surrounding organs », *Tech Vasc Interv Radiol*, vol. 14, nº 3, p. 170–6, 2011.
[223] B. Joo *et al.*, « Pain palliation in patients with bone metastases using magnetic resonance-guided focused ultrasound with conformal bone system: a preliminary report », *Yonsei Med J*, vol. 56, nº 2, p. 503–9, 2015.
[224] A. Muller, L. Petrusca, V. Auboiroux, P. J. Valette, R. Salomir, et F. Cotton, « Management of Respiratory Motion in Extracorporeal High-Intensity Focused Ultrasound Treatment in Upper Abdominal Organs: Current Status and Perspectives », *Cardiovasc Intervent Radiol*, vol. 36, nº 6, p. 1464–1476, oct. 2013.
[225] « Vitesse de propagation de l'onde ultrasonore dans les matériaux | Olympus IMS ». [En ligne]. Disponible sur: https://www.olympus-ims.com/fr/ndt-tutorials/thickness-gage/appendices-velocities/. [Consulté le: 18-juin-2018].
[226] « Comportement mécanique des matériaux - Liste de masses volumiques, modules de Young et coefficients de Poisson ». [En ligne]. Disponible sur: https://www.simulationmateriaux.com/ComportementMecanique/comportement_mecanique_Liste_modules_de_Young.php. [Consulté le: 18-juin-2018].
[227] D. Geiger *et al.*, « MR-guided focused ultrasound (MRgFUS) ablation for the treatment of nonspinal osteoid osteoma: a prospective multicenter evaluation », *J Bone Joint Surg Am*, vol. 96, nº 9, p. 743–51, 2014.
[228] J. Civale *et al.*, « Calibration of ultrasound backscatter temperature imaging for high-intensity focused ultrasound treatment planning », *Ultrasound Med Biol*, vol. 39, nº 9, p. 1596–1612, sept. 2013.
[229] W. J. Fry et R. B. Fry, « Determination of Absolute Sound Levels and Acoustic Absorption Coefficients by Thermocouple Probes—Experiment », *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 26, nº 3, p. 311–317, mai 1954.
[230] K. Hynynen, C. J. Martin, D. J. Watmough, et J. R. Mallard, « Errors in temperature measurement by thermocouple probes during ultrasound induced hyperthermia », *Br J Radiol*, vol. 56, nº 672, p. 969–970, déc. 1983.
[231] A. Gulati *et al.*, « Novel use of noninvasive high-intensity focused ultrasonography for intercostal nerve neurolysis in a swine model », *Reg Anesth Pain Med*, vol. 39, nº 1, p. 26–30, 2014.
[232] E. Chow, J. S. Y. Wu, P. Hoskin, L. R. Coia, S. M. Bentzen, et P. H. Blitzer, « International consensus on palliative radiotherapy endpoints for future clinical trials in bone metastases », *Radiother Oncol*, vol. 64, nº 3, p. 275–280, sept. 2002.
[233] M. Chan *et al.*, « Magnetic Resonance-Guided High-Intensity-Focused Ultrasound for Palliation of Painful Skeletal Metastases: A Pilot Study », *Technol. Cancer Res. Treat.*, vol. 16, nº 5, p. 570–576, 2017.
[234] P. S. Yarmolenko *et al.*, « Technical aspects of osteoid osteoma ablation in children using MR-guided high intensity focussed ultrasound », *Int J Hyperthermia*, vol. 34, nº 1, p. 49–58, févr. 2018.

[235] C. A. Damianou, N. T. Sanghvi, F. J. Fry, et R. Maass-Moreno, « Dependence of ultrasonic attenuation and absorption in dog soft tissues on temperature and thermal dose », *J. Acoust. Soc. Am.*, vol. 102, nº 1, p. 628–634, juill. 1997.

[236] J. Wu et F. Cubberley, « Measurement of velocity and attenuation of shear waves in bovine compact bone using ultrasonic spectroscopy », *Ultrasound Med Biol*, vol. 23, nº 1, p. 129–134, 1997.

Annexes

Annexe 1 **Etudes animales** : tableau comparatif des études sur l'os et le nerf

Auteur année	**Animaux Suivi (j)**	**Cible**	**Technique Energie (J)**	**Evaluation et résultats**	**Contrôle IRM et histo**
Kopelman 2008 [169]	15 cochons 1-84j	Interface os/muscle ou os spongieux	Exablate 2000 IRM 1.5T FSPGR 320-3024 (20-70W)	Comparaison : -dose thermique, IRM postHIFU, histologie Complications : 1 brûlure, 2 cochons grade 1 à 2 (pdt 4j) **Pas de différence entre les 2 méthodes de focalisation**	IRM : - immédiat : défaut de PDC - J28 : hypersignal T1 en bordure Histo : nécrose, fibrose Bonne corrélation avec IRM M6 : reformation osseuse, préservation des muscles
Bucknor 2014 [167] et 2015 [79]	8 cochons	Os (femur) Lésion proximale ou distale	Exablate 2000 IRM 3T FSPGR 300-360 J (l.proximale) 390-440 J (l.distale) 4 ou 6 tirs	Profondeur intramédullaire : 4 tirs : 7 mm 6 tirs : 10.3 mm **Pas de différence en fonction de l'énergie déposée**	CT, IRM, Na 18^{F}-PET et histologie [79] A 3 et 6 semaines : absence de différence entre énergie faible et forte Formation sous-périostée au CT, fixation au PET

Herman 2013 [194]	8 cochons 0,2,6 et 12 semaines	Os (cote)	Exablate 2000 1100-1800 (60-80W)	Evaluation biomécanique : **Diminution de la résistance osseuse à 6 et 12 semaines avec une récupération partielle à 12 semaines**	Réaction ostéoblastique Fibrose
Yeo 2015 [195]	12 rats	Os (fémurs)	Sonalleve IRM 3T FSPGR 4 tirs de 10 W	Evaluation biomécanique (J7 et M1) : **Absence de modification du module d'Young**	IRM et SPECT/CT (J7) : œdème périosseux, nécrose corticale, remodelage osseux Histo (M1) : réaction sous-périostée
Gulati 2014 [231]	2 cochons 12 lésions HIFU (n=1) Contrôle : RF ou alcool	Nerfs	Exablate IRM 3T 20 tirs par nerf 35,60,90 ou 115 W Puis 4 tirs à 35 W	Postmortem immédiat	Destruction nerveuse dans 50% des cas avec HIFU et RF Pas de résultat avec alcool HIFU, RF : nécrose Alcool : pas de lésion histologique
Bucknor 2017 [168]	6 cochons	Os	Exablate IRM 3T FSPGR 2 lésions (6 tirs/ lésion) : - 20 W (400J pdt 20s) - 10 W (400J pdt 40s)	**Lésions plus profondes et plus larges avec le tir de plus grande puissance** (même énergie appliquée en un temps plus court)	IRM immédiat : défaut de PDC des zones d'ablation

Annexe 2. Principales **<u>études cliniques</u>** portant sur le traitement HIFU des **<u>métastases osseuses</u>**

même équipe ; † réponse thérapeutique basée sur le papier Chow E et al. [232];* MC: multicentrique ; NRS: Numerical Rating Scale for Pain

Nom Année	**Technique**	**Patients Anesthésie**	**Energie Durée du ttt**	**Suivi (mois)**	**Complications**	**Evaluation et résultats**
Catane 2007* [174]	Exablate 2000 IRM 1.5T PRF	n=13 AL midazolam morphine	E= 1025J	6	Douleurs (n=1) (HIFU stoppé)	EVA, modification des antalgiques DP et T1 Gado Pas de données
Liberman 2009* [81]	Exablate 2000 IRM 1.5T PRF **Etude MC**	n=31 AL midazolam morphine	E= 1135J (440-1890) **D=66 min (22-122 min)**	4-6	Douleurs (n=2)	EVA, modification des antalgiques † 36 procédures 25 suivis : 72% amélioration 67% de diminution des opioïdes M3 : IRM : pas de lésion CT : os néoformé
Huisman 2014 [173]	Sonalleve IRM 1.5T PRF	n= 11 Sédation légère (n=4) et profonde (n=7)	E= 23800 (4200-62600) J **D=45 min (20-73 min)**	1	Douleur (n=1) Brulure 1er degré (n=1)	NRS (11 points), OMED reduction † 12 lésions, 13 procédures 9 suivis Moyenne passée de 8 à 4; Réponse partielle (56%) complète (11%)

Hurwitz 2014 [170]	Exablate **Etude prospective MC randomisée 3:1 HIFU/placebo**	n=147 (HIFU: 112, placebo: 35)	E = NA D= **83±43 min** **Temps dans l'IRM : 176±57 min**	3	Douleur (32.1%) Brûlure 3° degré (n=1) Fracture (n=2) Neuropathie (n=1)	NRS (11 points), OMED reduction † Répondeurs: -HIFU: 64.3 dt 23.2% de réponse complète -Placebo: 20 dt 5.7% de réponse complète
Chan 2017 [233]	Sonalleve IRM 3T	N=10 lésions membres, épaules, bassin Sédation Contrôle de l'HIFU par le patient	Approche directe ou et near-field E= 23740 J (976 J par sonication en moyenne) D = **82.4 min (32-124)**	1	Aucune	EVA (à M1, n=6) 5 réponses partielles, 1 complète Suivi scanner (M1) : augmentation densité dans 3 cas
Lee 2017[171]	Exablate 2000 **Etude retrospective 2:1 HIFU/RTX**	N=63 (21 HIFU, 42 RTX) Lésions pelviennes (85%) Sédation consciente	NA	3	Douleur positionnelle (14%), pdt la sonication (33%)	Réponse plus rapide dans le groupe HIFU (71% versus 26% à 1 semaine). Absence de différence après 1 mois

Annexe 3. Principales **<u>études cliniques</u>** portant sur le traitement HIFU des **<u>ostéomes ostéoïdes</u>**

Nom Année	**Technique**	**Patients** **Anesthésie**	**Localisation nidus**	Energie **Durée du ttt**	**Suivi (mois)**	**Complications**	**Evaluation et résultats**
Napoli 2013 [197]	Exablate IRM 3T PRF	n=6 Rachis exclu AG (1) Péridurale (2) AL (3)		E =866±211 J **D = 40 (15-95) min**	6	0	EVA : 7.9 vs 0 IRM : Pas de données systématiques
Geiger 2014 [227]	7 tirs	n=29		E=1180J	12		EVA : succès : 90%
Napoli 2017 [8]	Exablate IRM 1.5 et 3T	n=45 Membres (43) et bassin (2) AG (10) Péridurale (33) Locale (2)	Souspériosté : 8 Intracortical : 28 Endostéal : 4 Médullaire : 5		**36**	0	EVA : 8 vs 0 (dès S1, jusqu'à M36) Amélioration score de qualité de vie (FACT-BP) IRM : 32/42 absence de PDC du nidus
Masciocchi 2016 [213]	RF versus HIFU	n=15 (HIFU) n=15 (RF)	Exclusion : profondeur >12mm	E=815J 6,4 tirs (3-8) **D : NA**	**3**	HIFU : douleur thermique (20%)	Echec : 1 patient (HIFU) ; 0 patient (RF) CT : restructuration du nidus (non quantifiée)

		Membre inf ou sup	Structure sensible<10mm			RF : myofasciite (6.6%)	Pas d'IRM
Sharma 2017 [172]	RF versus HIFU Sonalleve V2 IRM 1.5T	n=9 (HIFU) lésions membre inf. n=9 (RF) lésions bassin, membres inf. et sup. sous AG	Epaisseur corticale : HIFU 2.3mm RF 2.8mm	E : NA **D= 128 (101-195) min** Dépend de la taille et la profondeur de l'OO	1	HIFU : 0 RF : brûlure cutanée (n=1)	EVA : HIFU : 6 vs 0 RF : 9 vs 0 Pas de différence entre RF et HIFU Pas d'IRM
Yarmolenko 2018 [234]	Sonalleve V2 IRM 1.5T	n=8		E= 10±7 kJ **D= 30-86min**	1	0	EVA : succès dans 7 cas (soulagement complet sans antalgique) Volume d'ablation : 0.46-19.4 cm^3

Annexe 4. **<u>Propriétés physiques</u>** des tissus

d'après [95], [109], [135], [185], [206], [207], [235], [236]) et le PMMA [196]. * Valeurs PMMA industriel [111].

Propriétés	**Unités**	**Muscle**	**Os cortical**	**Os spongieux**	**PMMA**	**Moelle osseuse (hématopoïétique)**	**Graisse**
Densité ρ	$kg.m^{-3}$	1090	1908	1178	1600 (Osteopal) 1200-1300	1029	911
Capacité calorifique c_p	$J.(kg.°C)^{-1}$	3421	1313	2274	1050	2666	2348
Conductivité thermique k_T	$W.(m.°K)^{-1}$	0.495	0.32	0.31	0.28	0.28	0.21
Diffusivité thermique D	$m^2.s^{-1}$	$1.33.10^{-7}$	$1.28.10^{-7}$	$1.16.10^{-7}$	$1.67.10^{-7}$	$1.02.10^{-7}$	$0.98.10^{-7}$
Taux de perfusion (sang) ω_b	$ml.min^{-1}.kg^{-1}$	3938	1038	30	0	135	33
Vitesse longitudinale des US c_l	$m.s^{-1}$	1547-1588	3476-3515	2117	NA	1435-1450	1440
Vitesse transversale (shear pour cisaillement) des US c_s	$m.s^{-1}$	-	1500	-	NA	-	-
Coefficient d'atténuation **α à 1 MHz**	$dB.cm^{-1}$	0.58-0.82 5.66 à 65°C	2.7-9.6 (long.) 5.4-14.6 (transv.)	5.4-13.5	10.6*	1.44	0.52

Résumé / Abstract

Fabrice BING

Traitement des lésions osseuses par Ultrasons Focalisés de Haute Intensité :

de la simulation aux applications cliniques

Après un état de l'art sur l'ablation des lésions osseuses, les expérimentations HIFU sur l'os présentées ont montré un échauffement périosté plus étendu avec un tir profond. Les tirs sur le ciment, dont le coefficient α a été mesuré, reproduisent les mêmes courbes thermiques. Une simulation a été réalisée avec 2 valeurs de α (4.7 et 9.9 dB/cm) : l'échauffement est moins important avec α=4.7. La simulation confirme certains résultats de la thermo-IRM : une élévation thermique maximale au niveau du périoste (zone focale) avec le tir superficiel, un échauffement latéral plus marqué avec le tir profond et une tendance à l'inertie thermique. A partir d'une analyse rétrospective des cas traités par imagerie mini-invasive, l'ablation HIFU semble possible pour 50% des ostéomes ostéoïdes et 35.7% des métastases. 35.9% de cas supplémentaires auraient pu être traités par HIFU si une protection des structures sensibles ou une consolidation étaient réalisées. A 1 MHz, l'interférence des aiguilles avec les US n'était visible qu'avec les aiguilles 13G. Si les aiguilles 18 à 22G interfèrent peu avec les US, un écran acoustique pourrait se former à la suite d'injection de liquide.

Mots-clés : HIFU ; tumeur osseuse ; ablation thermique ; simulation

After a "state of art" on bone lesions ablation techniques, bone experimentations presented showed that deep focalisation allows the best lateral periosteal heating. On cement, from which the coefficient α was measured, the same thermic curves were observed. A simulation was done with two values of α (4.7 et 9.9 dB/cm). A higher heating at the periosteal focal point with superficial focalisation and a higher periosteal lateral heating with deep focalisation with a thermic inertia, were confirmed with simulation. Heating was higher with the high α value. A retrospective analysis of the bone lesions treated with minimally invasive treatment showed that 50% of osteoid osteomas and 35.7% of metastases were classified as suitable with MRgHIFU alone. 35.9% additional cases may have been treated with dissection or consolidation. At 1 MHz, US distortion due to the presence of needles in the US cone was observed only with the 13-gauge needle. However, if 18 to 22G needles may induce few distortion, an acoustic barrier may appear if the liquid injected flows in front of the US.

Key words: HIFU ; bone lesion ; thermic ablation; simulation