



HAL
open science

Développement d'un transducteur torique extracorporel et du principe de focalisation multi-torique en vue du traitement des adénocarcinomes mammaires par ultrasons focalisés de haute intensité

Marine Sanchez

► **To cite this version:**

Marine Sanchez. Développement d'un transducteur torique extracorporel et du principe de focalisation multi-torique en vue du traitement des adénocarcinomes mammaires par ultrasons focalisés de haute intensité. Médecine humaine et pathologie. Université de Lyon, 2020. Français. NNT : 2020LYSE1243 . tel-03325051

HAL Id: tel-03325051

<https://theses.hal.science/tel-03325051v1>

Submitted on 24 Aug 2021

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

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



N° d'ordre NNT : 2020LYSE1243

THÈSE de DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON
opérée au sein de
l'Université Claude Bernard Lyon 1

École Doctorale N° 205
École Doctorale Interdisciplinaire Sciences Santé (EDISS)

Spécialité de doctorat : Recherche clinique, Innovation Technologique
Discipline : Santé

Soutenue publiquement le 04/12/2020, par :

Mme. Marine Amandine SANCHEZ

Développement d'un transducteur torique extracorporel et du principe de focalisation multi-torique en vue du traitement des adénocarcinomes mammaires par ultrasons focalisés de haute intensité.

Devant le jury composé de :

TANTER, Mickaël	Directeur de Recherche Professeur des Université- Praticien Hospitalier	Physics for Medicine Université Claude Bernard Lyon 1	Président du jury
DUBERNARD , Gil	Professeur	Utrecht University	Rapporteur
MOONEN, Chretien	Professeure Associée	Calgary University	Rapporteuse
CURIEL, Laura	Professeure	The insitute of cancer research	Examinatrice
TER HAAR, Gail	Docteur en Médecine	Centre Léon Bérard	Examinatrice
COULON, Agnès	Docteur en Médecine	Centre Léon Bérard	Examineur
CHOPIN, Nicolas	Directeur de Recherche	Université de Lyon INSERM U1032	Directeur de thèse
MELODELIMA, David			

Université Claude Bernard – LYON 1

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

COMPOSANTES SANTE

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

COMPOSANTES & DEPARTEMENTS DE SCIENCES & TECHNOLOGIES

Département Génie Électrique et des Procédés (GEP)	Directrice : Mme Rosaria FERRIGNO
Département Informatique	Directeur : M. Behzad SHARIAT
Département Mécanique	Directeur M. Marc BUFFAT
École Supérieure de Chimie, Physique, Électronique (CPE Lyon)	Directeur : Gérard PIGNAULT
Institut de Science Financière et d'Assurances (ISFA)	Directeur : M. Nicolas LEBOISNE
Institut National du Professorat et de l'Éducation	Administrateur Provisoire : M. Pierre CHAREYRON
Institut Universitaire de Technologie de Lyon 1	Directeur : M. Christophe VITON
Observatoire de Lyon	Directrice : Mme Isabelle DANIEL
Polytechnique Lyon	Directeur : Emmanuel PERRIN
UFR Biosciences	Administratrice provisoire : Mme Kathrin GIESELER
UFR des Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Directeur : M. Yannick VANPOULLE
UFR Faculté des Sciences	Directeur : M. Bruno ANDRIOLETTI



Remerciements

Une thèse représente un travail s'inscrivant dans la durée, et pour cette raison, constitue le fil conducteur d'une tranche de vie de son auteur, au crépuscule de la candeur étudiante et à l'aube de la maturité scientifique. De nombreuses personnes se retrouvent ainsi de manière fortuite ou non, entre le doctorant et son doctorat. Ce sont certaines de ces personnes que j'aimerais mettre à l'honneur dans ces remerciements. En effet, je n'aurais jamais pu réaliser ce travail doctoral sans le soutien d'un grand nombre de personnes dont la générosité, la bonne humeur et l'intérêt manifestés à l'égard de ma recherche m'ont permis d'évoluer au cours de ces dernières années.

Je tiens à remercier en premier lieu, M. David Melodelima qui m'a encadrée tout au long de cette thèse. Son expérience, sa rigueur et son soutien m'ont permis de réaliser cette thèse dans les meilleures conditions. Sa confiance et ses conseils m'ont permis d'évoluer en autonomie dans ce projet et de bénéficier d'une formation de qualité. Son expertise scientifique, son soutien et nos nombreuses discussions ont toujours su éclairer mon chemin lorsque cela était nécessaire.

J'adresse toute ma gratitude et mes remerciements à Mme. Gail Ter Haar, M. Mickael Tanter, M. Chretien Moonen, M. Gil Dubernard, Mme. Laura Curiel, M. Nicolas Chopin et Mme. Agnès Coulon de l'honneur qu'ils m'ont fait en acceptant d'évaluer ce travail en tant que membre du jury, en particulier M. Moonen et Mme. Curiel pour avoir accepté d'être rapporteurs de cette thèse.

J'aimerais également remercier l'équipe de chirurgie du centre Léon Bérard, en particulier le docteur Nicolas Chopin pour son investissement sans faille, sa motivation et l'ambition portée dans le projet. Je souhaite également remercier l'équipe du service de radiologie du centre Léon Bérard et en particulier le docteur Agnès Coulon pour son accompagnement, son expertise, ses enseignements et ses conseils. Je les remercie d'avoir toujours su répondre présents et ce malgré leurs agendas particulièrement chargés. Enfin, je souhaiterais également remercier le service d'anatomopathologie pour leur investissement et leur compréhension à l'égard des différentes études menées en partenariat avec eux.

Je souhaite aussi exprimer ma gratitude à la société EDAP-TMS en la personne d'Emmanuel Blanc (Directeur R&D) pour l'intérêt dont il a fait preuve envers ma recherche, les moyens financiers et techniques qu'il a mis en œuvre pour mon projet de recherche. Au sein de cette société je souhaite également remercier M. Jérémy Vincenot pour son accompagnement et son implication initiale et pour la disponibilité de son équipe tout au long du projet je pense notamment à M. David Nury.

Ce travail de thèse a été réalisé au sein de l'unité 1032 de l'INSERM, le LabTAU. Je tiens donc également à remercier M. Cyril Lafon, directeur de l'unité pour m'avoir accueillie dans son établissement. Je le remercie pour son écoute et son soutien tout au long de ce projet. Je souhaite remercier l'ensemble des membres du laboratoire ou devrais-je dire de la famille « LabTAU ». En effet, j'ai conscience de la chance d'avoir passé ces années dans le cadre exceptionnel d'expertise scientifique mais également dans le cadre chaleureux qu'est le LabTAU, où l'esprit d'entraide se trouve derrière chaque porte de bureau. À la bonne humeur, au soutien sans faille, à nos discussions scientifiques et humaines, aux nombreux voyages partagés à vos côtés, à tous ces éléments qui feront de ces années un chapitre de ma vie chargé en souvenirs. Je tiens à remercier particulièrement certains membres, je pense notamment à Françoise Chavier pour m'avoir prise sous son aile, pour son enseignement et sa sagesse, je pense également à Soufiane Belabhar pour les heures passées à ses côtés à apprendre la maîtrise des logiciels CAO et les subtilités de la mécanique, à Loic Daunizeau pour les heures passées à m'expliquer à quel point les algorithmes « c'est génial » et pour tous les outils qu'il m'a aidé à concevoir, à Catherine Garel pour son aide dans les méandres administratifs mais surtout pour son soutien et son optimisme. Je pense également à d'autres membres avec qui j'ai eu le plaisir de

travailler : Rémi Souchon, Paul et Bernard Greiller, Élodie Cao, Ivan Suarez Castellanos, Sophie Cambronero, Bruno Giammarinaro, Jade Robert, Alice Ganeau et Victor Barrère. Victor, complice et partenaire dès le premier jour , je le remercie pour sa bonté, sa bienveillance, son enseignement, mais aussi pour ces heures passées à mes côtés pour me venir en aide et me soutenir lors de mes expérimentations au bloc opératoire.

Enfin, je dirai que si une thèse est un bateau où le doctorant est seul à bord, vous êtes la force qui a permis au navire de traverser courants et tempêtes : collègues, amis et famille. Ainsi, c'est avec beaucoup d'émotion que ces remerciements se terminent par ceux et celles par qui ils auraient dû commencer : mes amis et ma famille. Je tiens à les remercier pour leur soutien et l'amour inconditionnel qu'ils me portent. Je tiens également à les remercier d'avoir su excuser mes absences au cours de ces 9 longues années d'études pour des révisions, des participations aux congrès aux quatre coins de la planète ou encore dernièrement pour rédiger ce manuscrit.

À mes amis, je pense notamment à Clara.P, Marie-Élise.T, Flora.O, Yannis.H, Marine.B et aux membres du LabTAU devenus bien plus que des collègues et qui je l'espère se reconnaîtront. Pour leur complicité, pour tous ces moments partagés à leurs côtés allant des confidences, aux fous rires et pour les nombreux autres qui nous attendent je tiens à les remercier. Un clin d'œil pour Cécile.F, devenue bien plus qu'un membre du LabTAU. Nous n'avons pas eu le plaisir de travailler ensemble, mais je tiens à la remercier pour les fous rires et les larmes vécus à ses côtés, pour tous ces événements de nos vies partagés, pour sa gentillesse et sa générosité qui ont fait de notre relation une très belle amitié.

À mes amis de toujours, à la famille que j'ai choisie il y a maintenant fort longtemps, Frédéric, Gabrielle et Gaëtane. Pour leur amour, leur soutien à travers toutes les épreuves de la vie, leur bonne humeur, leur sincérité, leur simple existence au quotidien dans ma vie, je tiens à les remercier.

Une pensée émue à toutes les personnes qui constituent ma famille. Pour leur bonne humeur, leurs encouragements, leur amour et leur compréhension. Un clin d'œil particulier à Grégory et Damien mes grands frères, à ma grande sœur Manon et à Claire pour leur complicité, leur soutien, pour tous ces fous rires, pour leur amour et pour les petites merveilles de neveux et nièces qu'ils m'ont offerts. Enfin, à ma grand-mère Angela, pour la force et tous les merveilleux principes qu'elle véhicule, pour sa tendresse, son amour et tellement plus.

À mon meilleur ami, mon partenaire, mon compagnon, mon amour, Joffrey. Pour sa bienveillance, sa présence quotidienne, son amour inconditionnel, son écoute, sa compréhension et sa patience. Mais aussi pour tous les maux que ses épaules ont su apaiser et pour tous ces merveilleux moments partagés à ses côtés, je tiens à le remercier et lui exprimer ma profonde reconnaissance et mon amour.

Finalement, je finirai par là où tout commence. À mon père et ma mère sans qui je n'en serai pas là aujourd'hui. Pour leurs sacrifices et l'environnement qu'ils m'ont offerts. Des tribunes lors des événements sportifs aux bancs des remises de diplômes, en passant par le quotidien, ils ont toujours été les premiers supporters dans les aventures et les défis que je décidais de relever. Pour tellement plus encore, je tiens à leur exprimer ma reconnaissance, les remercier et leur exprimer mon profond amour.



Sommaire

Glossaire	9
Introduction générale	11
CHAPITRE I : Contexte de l'étude	13
Introduction	14
I. Les cancers du sein	15
1. Épidémiologie et facteurs étiologiques	15
2. Classification, dépistage et diagnostic.....	17
3. Approches thérapeutiques actuelles.....	19
4. Séquelles post traitement chirurgical conservateur du sein	22
5. Les nouvelles technologies au service de la santé.....	23
II. Les ultrasons thérapeutiques	25
1. Historique	25
2. Création	26
3. Propagation ultrasonore.....	27
4. Interactions d'une onde ultrasonore avec tissus biologiques	29
5. Ultrasons focalisés de haute intensité.....	32
6. Application des HIFU au traitement des cancers du sein	37
III. Transducteur HIFU torique croisé	38
1. Géométrie torique croisée	38
2. Focalisation torique	40
3. État de l'art de la technologie	41
Conclusion du premier chapitre	48
Chapitre II : Caractérisation acoustique du tissu mammaire et première application extracorporelle d'un traitement HIFU avec une sonde torique.	49
Introduction	50
I. Matériel et méthode	50
1. Échantillons	50
2. Mesures acoustiques.....	51
3. Simulations numériques des traitements.....	53
4. Traitement HIFU	55
5. Élastographie passive	57
6. Traitement des données.....	59
II. Résultats.....	59
1. Mesures acoustiques.....	59
2. Simulations numériques des traitements HIFU.....	60
3. Traitements HIFU.....	62
4. Élastographie passive	64
Discussion	65
Conclusion du second chapitre	69
Chapitre III : Développement de la focalisation multi-torique permettant l'élargissement du volume traité.....	71
Introduction	72
I. Principe de l'invention.....	73

II. Matériel et méthode	80
1. Évaluation des possibilités de focalisations.....	80
2. Simulations numériques.....	82
3. Mesures des champs de pression dans l'eau	83
4. Expérimentation <i>in vitro</i>	87
III. Résultats	89
1. Simulations numériques et mesure de champs de pression	89
2. Expérimentation <i>in vitro</i>	97
Discussion	98
Conclusion du troisième chapitre	100
<i>Chapitre IV: Développement et fabrication d'une sonde torique extracorporelle dédiée au traitement des cancers du sein.</i>	<i>101</i>
Introduction	102
I. Définition des caractéristiques géométriques du transducteur	103
1. Méthode.....	103
2. Caractéristiques retenues.....	105
3. Simulations numériques de champs de pression	107
4. Discussion et conclusion.....	111
II. Étude radiologique	112
1. Matériel et méthode	112
2. Résultats	113
3. Discussion et conclusion.....	115
III. Conception électro-mécanique	116
1. Mécanique.....	116
2. Électronique	123
3. Assemblage final.....	128
IV. Caractérisation du dispositif.....	128
1. Calibration du transducteur	128
2. Mesure de champs de pression.....	132
3. Conclusion	137
Conclusion du quatrième chapitre.....	137
<i>Chapitre V : Applications précliniques du dispositif en vue des traitements non invasifs des adénocarcinomes mammaires.</i>	<i>139</i>
Introduction	140
I. Étude numérique	140
1. Matériel et méthode	140
2. Résultats	141
II. Essais préliminaires in vitro sur tissu hépatiques	144
1. Matériel et méthode	144
2. Résultats	146
3. Discussion	149
III. Application au traitement des cancers du sein.....	149
1. Matériel et méthode	149
2. Résultats	151
3. Discussion	152



Conclusion du cinquième chapitre.....	154
Perspectives	155
Conclusion générale.....	157
Références de l’auteur sur le sujet	159
Références bibliographiques	161



Glossaire

Les termes définis dans le glossaire seront indiqués par une (*).

Kyste : cavité contenant une substance généralement liquide ou molle.

Mastose : décrit un type de tissu mammaire, particulièrement granuleux dit « dystrophique », avec la présence de zones compactes et une hypersensibilité aux cycles hormonaux.

Calcification : dépôt de calcium qui se forme dans le tissu mammaire. Elles sont assez fréquentes et la plupart ne sont pas liées au cancer.

Score d'Eisinger : score prenant en compte l'ensemble des antécédents familiaux, validé pour l'indication de la consultation d'oncogénétique. Il permet également de graduer le risque de cancer du sein en l'absence de mutation.

Biopsie stéréotaxique : biopsie réalisée sous mammographie afin de guider avec précision l'aiguille jusqu'à l'anomalie pendant le prélèvement à travers la peau.

Insonification : exposition à des ondes ultrasonores.



Introduction générale

Les ondes ultrasonores sont des ondes mécaniques qui se matérialisent par la mise en vibration des molécules constituant la matière. Si la fréquence des ondes du champ des sons audibles est comprise entre 20 Hz et 20 000Hz, celle des ultrasons est supérieure à 20 kHz. Les ondes ultrasonores engendrent l'oscillation autour de leur point d'équilibre, des molécules du milieu qu'elles traversent. Cette oscillation se diffuse alors de proche en proche, dans une direction donnée fonction des conditions d'excitations. Par ailleurs, une onde ultrasonore traversant un milieu donné est partiellement réfléchi, générant ainsi un écho, lorsqu'elle arrive à l'interface d'un nouveau milieu dont l'impédance acoustique est différente du premier. Ainsi, en analysant le signal rétrodiffusé, provenant de l'écho, il est possible d'obtenir des informations sur le milieu dans lequel l'onde ultrasonore s'est propagée, il s'agit du principe de l'échographie. Finalement, il devient possible d'observer ce qu'il se passe dans le corps humain de la même façon qu'il est possible d'observer des images du spectacle de la vie derrière un écran de télévision. En 1951, le docteur J.J. Wild et l'électronicien J. Reid, deux anglais, ont mis au point le premier échographe. Et c'est finalement dans les années 70 que l'utilisation des échographies se démocratise notamment dans le milieu obstétrique. Dans le domaine médical, les ultrasons présentent un certain nombre d'avantages : ces ondes ne présentent pas de danger (pas de radiations ionisantes notamment), la mise en œuvre est simple grâce à un appareillage peu volumineux et peu onéreux rendant cette technique accessible en routine clinique et en médecine de ville. Enfin, l'obtention et l'interprétation des images se fait de façon simultanée à l'examen. Ces nombreux avantages expliquent ainsi le succès de l'échographie et sa popularité.

La découverte de l'intérêt médical des ultrasons a pourtant précédé la découverte de l'échographie. En effet, les effets biologiques des ultrasons, notamment l'effet thermique et la destruction tissulaire, ont été rapportés dès les années 1920 par les chercheurs américains Alfred Lee Loomis et Robert W. Wood. Les ultrasons focalisés de haute intensité, plus connus sous leur acronyme anglo-saxon HIFU pour High Intensity Focused Ultrasound, ont été étudiés pour la première fois en 1942 par le Dr John G. Lynn pour l'ablation des tissus cérébraux. Les HIFU consistent à concentrer les ultrasons en une zone réduite de l'espace. Dans cette zone, l'absorption énergétique est responsable d'une hausse brutale de la température (80°C en quelques secondes) à l'origine d'une destruction irréversible localisée des tissus. C'est entre les années 1950 et 1960 que les frères Francis et William Fry ont développé cette technique et ont mené des premiers tests cliniques notamment sur le traitement de la maladie de Parkinson par HIFU. Depuis que les thérapies par HIFU peuvent être associées aux techniques d'imagerie médicales telles que l'échographie et l'imagerie par résonance magnétique, de nombreuses études sont menées de par le monde, donnant lieu à de nouveaux dispositifs ultrasonores ainsi qu'à un grand nombre d'applications médicales comme, par exemple, le traitement des tumeurs de la prostate, des métastases osseuses et des tremblements essentiels pour n'en citer que quelques-unes.

Les travaux présentés dans ce manuscrit reprennent le développement et la conception d'un dispositif thérapeutique HIFU avec pour objectif principal le traitement non invasif des cancers du sein. Le premier chapitre décrira le contexte médical et technologique de l'étude. Après avoir présenté les différents aspects médicaux des cancers du sein allant de leur définition à la prise en charge actuelle de ces derniers. Les principes physiques des ultrasons et notamment les ultrasons thérapeutiques seront abordés. Enfin, la solution d'un transducteur HIFU de géométrie torique, qui est encore à ce jour en rupture technologique avec les dispositifs actuels, sera présentée. Basée sur cette solution, un dispositif thérapeutique pour traiter les métastases hépatiques en per-opératoire a précédemment été développé, ce dernier sera présenté ainsi que les résultats obtenus à ce jour. Le deuxième chapitre de ce manuscrit présentera l'utilisation du dispositif thérapeutique existant sur du tissu mammaire. La faisabilité du traitement non invasif sur tissu mammaire a été évaluée numériquement puis validée

lors d'expérimentations *in vitro* sur tissu mammaire humain. Basé sur les conclusions de cette première étude, le troisième chapitre présentera une nouvelle approche, toujours en rupture technologique, qui a été développée dans le but d'élargir le volume traité sans impliquer de temps de traitements lourds ni même l'introduction de déplacements mécaniques. Cette solution brevetée consiste en une focalisation électronique particulière du faisceau HIFU, une focalisation multi-torique, permettant de désaxer le dépôt de pression de l'axe acoustique et de pouvoir ainsi élargir davantage la zone traitée. Compte tenu des limites du dispositif existant et de la nouvelle solution à intégrer, le chapitre quatre présentera le développement et la conception d'un nouveau dispositif thérapeutique basée sur une nouvelle géométrie torique. Une étude numérique visant à définir les caractéristiques du nouveau transducteur et une étude radiologique visant quant à elle, à sélectionner la sonde de guidage échographique la plus adaptée à l'application seront également décrites. Le travail de conception du nouveau dispositif dans sa globalité sera également présenté dans ce chapitre. Enfin, le nouveau dispositif sera caractérisé à travers diverses mesures acoustiques. Deux applications majeures de ce transducteur seront détaillées dans le chapitre cinq : le traitement des cancers du sein et celui des métastases hépatiques. Une étude numérique visant à déterminer les paramètres de focalisation adaptés aux objectifs thérapeutiques et les premiers essais *in vitro* sur tissu hépatiques et *ex vivo* sur tissus mammaires seront alors présentés.



CHAPITRE I : Contexte de l'étude

Introduction

Le sein est une glande cutanée lactifère et sexuelle annexée à la paroi antérieure du thorax. On la décrit chez la femme, mais elle existe également chez l'homme et chez l'enfant de façon réduite.

D'un point de vue clinique, le sein est divisé en quatre quadrants : inféro-externe (QIE), inféro-interne (QII), supéro-externe (QSE) et supéro-interne (QSI). Il s'agit d'une convention de repérage et non d'une réalité anatomique, **Figure I.1.**

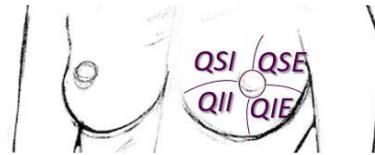


Figure I.1: Repères cliniques

D'un point de vue anatomique, le sein repose sur les muscles pectoraux sur le plan profond, sur le plan superficiel il est délimité par le fascia superficiel et la plaque aréolo-mamelonnaire, **Figure I.2.** La glande mammaire est une glande exocrine, tubulo alvéolaire, sécrétant le lait. Les canaux excréteurs s'étendent entre leurs orifices d'abouchement présents sur le mamelon et une terminaison en cul-de-sac formant un lobe mammaire. Chaque glande mammaire est constituée de 10 à 20 lobes drainés par les canaux galactophores. Chaque lobe étant lui-même constitué de 20 à 40 lobules. C'est à l'intérieur de ces lobules que se trouvent les acini, la partie sécrétrice de la glande mammaire. Au niveau histologique le revêtement cellulaire des lobules est identique à celui des canaux galactophores : tapissé d'une couche de cellules épithéliales doublée vers l'extérieur d'une assise de cellules myoépithéliales. Entre ces deux types de cellules nous retrouvons la membrane basale, **Figure I.2.**

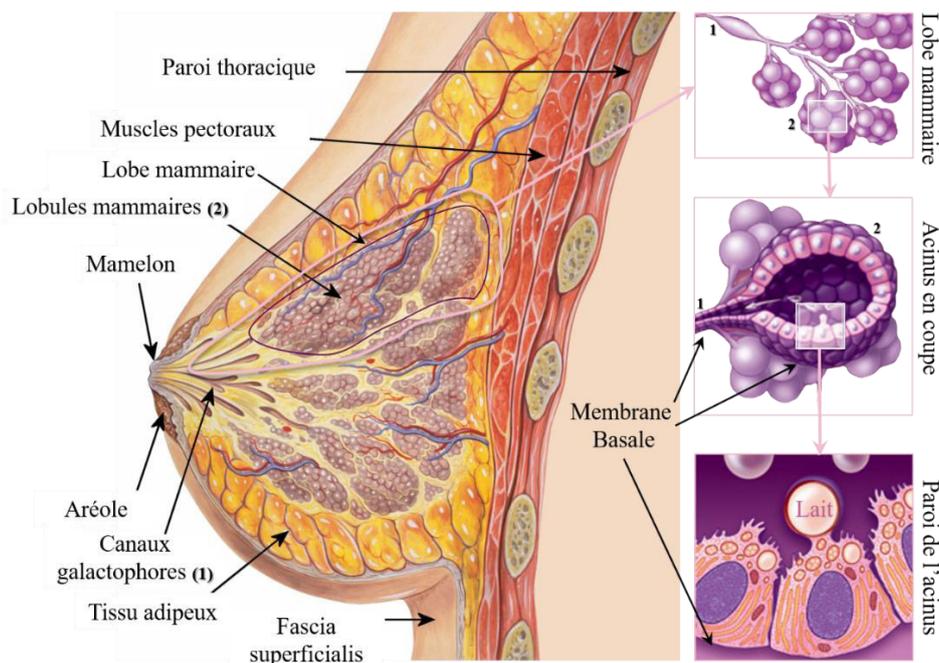


Figure I.2: L'anatomie du sein est présentée sur le côté gauche de la figure, sur la droite sont représentés respectivement un zoom sur un lobe mammaire puis un zoom sur lobule montrant des acinus en coupe et enfin une représentation cellulaire d'acinus.

En dehors de la glande mammaire, le sein est rempli de tissu adipeux. Le tissu adipeux postérieur isole la glande mammaire des muscles pectoraux, le pannicule antérieur protège la glande en avant et s'interrompt au niveau de la plaque aréolo-mamelonnaire, **Figure I.2.** C'est à cet endroit que viennent s'insérer les fibres musculaires lisses du sein (muscles sphinctériens péri-alvéolaires) responsables de la fonction excrétrice du sein au moment de la lactation. Enfin, des structures fibro-glandulaires, assurant le maintien du sein, sont également présentes.



Le tissu mammaire subit des variations durant les différents stades de la vie, sous la dépendance de différents stimuli hormonaux physiologiques affectant l'ensemble des composantes du sein. Par exemple, l'arborisation galactophorique apparaît sous l'effet des hormones au moment de la puberté et est fortement développée sous l'effet des hormones de la grossesse. Ainsi, au cours de la vie d'une femme la proportion de glande mammaire et de tissu graisseux est amenée à varier en fonction des besoins physiologiques du corps et donc de son âge. Plusieurs phases de développement du volume mammaire se distinguent : l'augmentation du tissu glandulaire et du tissu graisseux périphérique à la puberté, l'augmentation du tissu glandulaire à la gestation et enfin l'atrophie du tissu glandulaire associée à une augmentation du tissu graisseux à la ménopause. Cliniquement, le terme de densité mammaire est utilisé pour définir la proportion de tissu glandulaire (TG) par rapport à celle du tissu graisseux. Parallèlement à cette modification, il existe de nombreux autres paramètres comme la présence ou non de kystes*, de mastose* ou encore de calcifications*. Dans le dessein d'améliorer l'interprétation des images médicales et de proposer une prise en charge adaptée, une double classification a été mise en place. Le classement Breast Imaging Reporting And Data System (BIRADS) vise à distinguer les différentes densités mammaires et le classement BIRADS-American College of Radiology (ACR) qui vise quant à lui à distinguer les différentes anomalies présentes sur les images. Le **tableau I.1** décrit ces deux classements.

	I	II	III	IV	V	VI
BIRADS	Entièrement graisseux	Densité fibroglandulaire dispersée	Denses et hétérogènes	Densité extrême homogène		
	TG <25%	25%<TG< 50%	50%<TG< 75%	TG>75%		
BIRADS-ACR	Mammographie normale	Anomalies bénignes	Anomalies probablement bénignes	Anomalies suspectes	Anomalies évocatrices de cancer	Cancer avéré

Tableau I.1: Classification BI-RADS des différentes densités mammaires et BI-RADS ACR des différentes anomalies mammaires. TG : tissu glandulaire.[1]

Finalement, il existe une variabilité inter et intra-individu forte, ne pouvant être réduite à des explications simples comme l'âge ou des prédispositions génétiques, même si des tendances peuvent être observées. Les pathologies du sein sont nombreuses et se divisent en deux catégories, les bénignes et les malignes. Le fibroadénome (prolifération de l'épithélium et du tissu conjonctif), le fibroadénome géant (fibroadénome > 5cm), la polyadénomatosose mammaire (au moins 3 fibroadénomes dans un même sein), la galactorrhée (sécrétion et écoulement de lait chez un homme ou chez une femme n'allaitant pas) sont tous des exemples d'anomalies bénignes. Les anomalies malignes se regroupent sous le terme des cancers du sein puisqu'il existe différentes sous-catégories et familles détaillées dans le paragraphe suivant.

I. Les cancers du sein

1. Épidémiologie et facteurs étiologiques

a) Épidémiologie

Les cancers du sein sont de loin les plus diagnostiqués chez la femme avec 2 088 849 nouveaux cas à travers le monde en 2018. Avec 626 679 décès, en 2018, les cancers du sein sont également la première cause de décès par cancer chez la femme dans le monde, **Figure I.3**. Tous cancers confondus, ils représentent 24.2% des nouveaux cas et 15% des décès par cancer en 2018 [2].

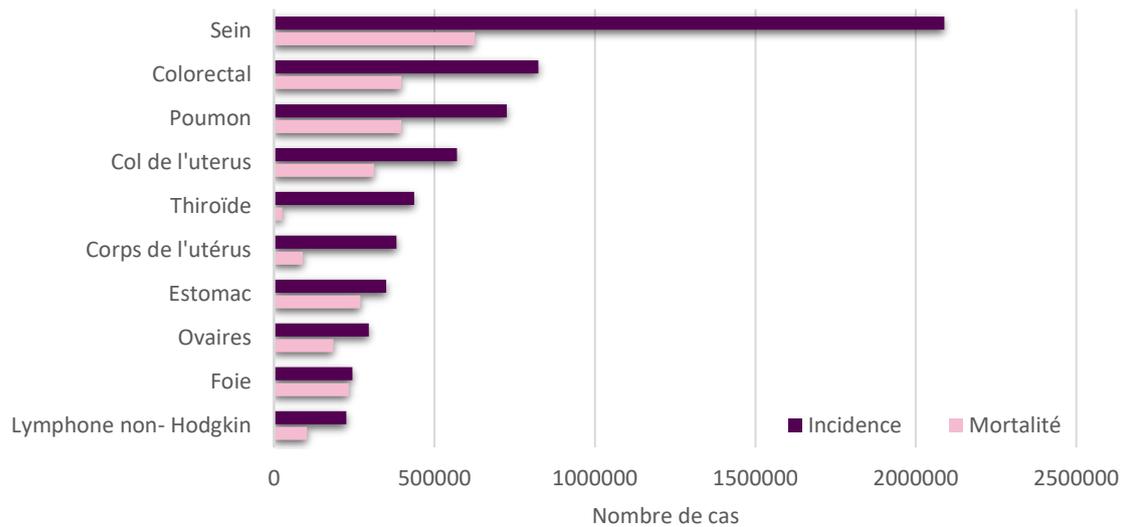


Figure I.3: Incidence et mortalité des différents cancers chez la femme en 2018 à travers le monde. [2]

Les cancers du sein touchent tout type de population à travers le monde. La **Figure I.4** montre les cancers ayant l'incidence standardisée selon l'âge la plus forte en fonction des pays chez la femme en 2018. Les cancers du sein, représentés en mauve, ont la plus forte incidence dans plus de 150 pays à travers le monde [2].

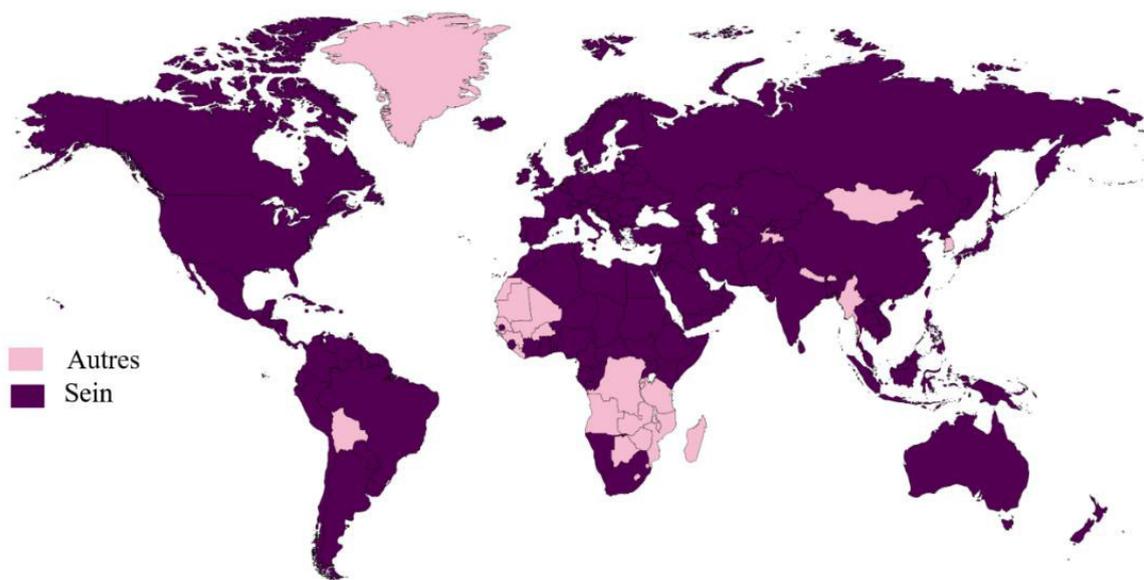


Figure I.4: Distribution des pays ayant l'incidence standardisée selon l'âge la plus forte pour les cancers du sein.

Dans 80% des cas les patientes sont âgées de 45 ans et plus lors du diagnostic de ce dernier. L'âge médian est autour de 63 ans [3], [4]. Il est important de souligner que les cancers du sein sont déjà la première cause de décès par cancer chez les femmes âgées entre 20 et 44 ans [2].

D'ici 2040, le nombre de cas estimés chez la femme est de 3 059 829 (+46,5%) pour 991 904 (+58,3%) décès [2].

Il est à noter que les cancers du sein chez l'homme existent, mais sont rares et peu étudiés. Ils représentent approximativement 1% des cancers du sein pour moins de 1% de la population mondiale [5]–[7].



b) Facteurs étiologiques

Le cancer du sein est une maladie multifactorielle et bien que pour la majorité des femmes présentant un cancer du sein, il n'est pas possible d'identifier des facteurs de risque particuliers [8], [9] certains facteurs de risque ont tout de même été mis en évidence.

Parmi les facteurs génétiques, environnementaux, démographiques et sanitaires, nous retrouvons : les antécédents familiaux de cancer du sein, les radiations ionisantes, l'âge, certaines maladies bénignes du sein ou encore la densité mammaire. Les antécédents familiaux de cancer du sein accroissent le risque par un facteur de deux ou trois. Certaines mutations, en particulier celles des gènes BRCA1, BRCA2 et p53, entraînent un risque très élevé de cancer du sein. Toutefois, ces mutations sont rares et ne représentent qu'une faible partie de l'ensemble de la charge de morbidité et de mortalité par cancer du sein [9]. L'âge est le facteur de risque le plus important, près de deux tiers des cancers du sein se déclarent entre 50 et 75 ans [10]. Le risque de cancer du sein augmente également avec le niveau de densité des tissus mammaires. Cette augmentation est indépendante des autres facteurs de risque [10].

Les facteurs hormonaux figurent également parmi les facteurs de risque les plus importants des cancers du sein. Une exposition prolongée à des œstrogènes endogènes, telles qu'une puberté précoce, une ménopause tardive ou encore une première grossesse tardive ont été reconnues comme facteurs de risque. Tout comme une exposition à des hormones exogènes, en effet les femmes utilisant la prise de contraceptifs oraux ou un traitement hormonal substitutif courent ainsi un risque plus élevé par rapport aux femmes qui ne les utilisent pas.

La contribution de plusieurs facteurs de risque modifiables a été mise en évidence, notamment ceux liés aux habitudes de vie et de nutrition. La consommation d'alcool, le surpoids, l'obésité et l'absence d'exercice physique peuvent être attribués à 21% de l'ensemble des décès par cancer du sein dans le monde [10]. *A contrario*, des facteurs liés à la reproduction, partie intégrante des facteurs modifiables, semblent être « protecteurs » tels qu'une première grossesse avant 30 ans, la multiparité ou encore l'allaitement [9], [10].

2. Classification, dépistage et diagnostic

a) Classification

Presque tous les cancers du sein sont des adénocarcinomes, tumeurs à différenciation glandulaire, il s'agit d'une forme de tumeur fréquente. Il existe également différentes formes rares de cancer du sein comme les phyllodes (le plus souvent bénignes), les sarcomes ou encore les lymphomes, **Figure I.5**.

Lorsqu'un adénocarcinome apparaît, les cellules cancéreuses sont d'abord peu nombreuses et limitées aux canaux ou aux lobules du sein : ce sont respectivement les carcinomes canaux *in situ* et carcinomes lobulaires *in situ*. Avec le temps et si aucun traitement n'est effectué, la membrane basale peut être franchie par les cellules cancéreuses et infiltrer ainsi les tissus environnants des canaux ou lobules, il s'agit alors respectivement des carcinomes infiltrants canaux et des carcinomes infiltrants lobulaires. Il est également possible de rencontrer des cancers infiltrants étendus sur des canaux et des lobules, ils sont dits non spécifiques.

Enfin, au sein même des deux grandes catégories en plus des formes lobulaire et canalaire, on retrouve également des formes plus rares comme la maladie de Paget pour les *in situ* et les médullaires, les mucineuses, les tubuleuses ou encore les papillaires pour les infiltrants.

La proportion de chacun des cas figure est indiquée sur la **Figure I.5**.

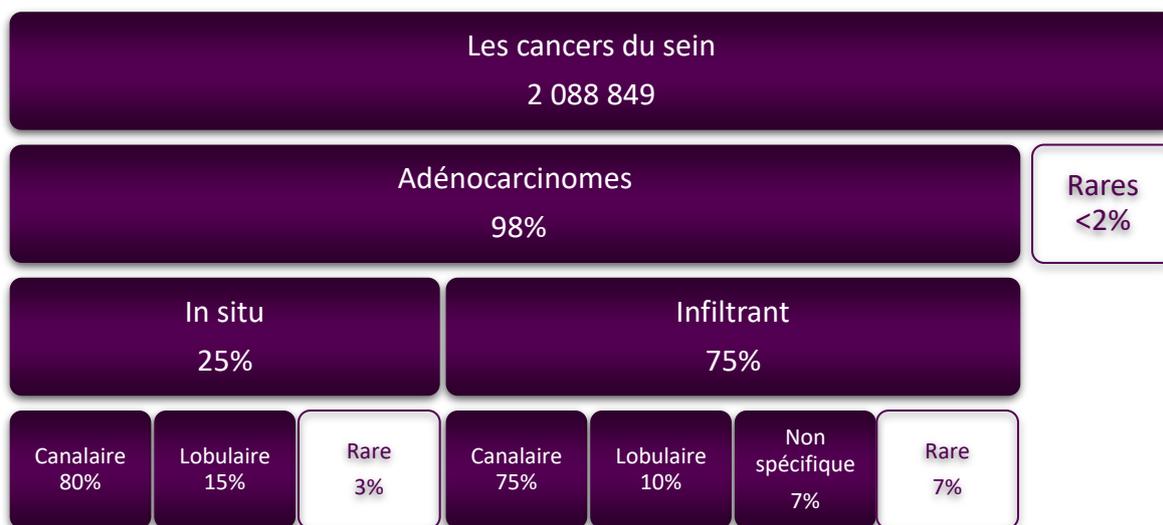


Figure I.5: Schéma reprenant les différentes catégories de cancer du sein, les chiffres sont tirés de l'InCa et GLOBOCAN de 2018. [2], [11]

Il est à noter qu'une fois la membrane basale franchie et le tissu envahi, les cellules cancéreuses peuvent alors se détacher de la tumeur et emprunter les vaisseaux sanguins et/ou lymphatiques pour atteindre d'autres parties du corps : les ganglions axillaires, les os, le foie, les poumons. Il s'agit alors de cancers dits métastatiques. Les formes rares et métastatiques ne seront pas abordées dans cette étude.

b) Dépistage du cancer du sein

Les cancers du sein sont un enjeu de santé publique à travers le monde entier. Une détection précoce de ces derniers peut permettre de soigner plus facilement les patientes mais aussi de limiter les séquelles liées à certains traitements. Dans la plupart des pays, des recommandations ont été établies pour favoriser la détection de ces derniers à un stade précoce.

En France, tous les ans, dès l'âge de 25 ans, un examen clinique par palpation réalisé par un professionnel de santé est recommandé [12].

À partir de 50 ans, en plus d'un examen clinique annuel, pour les femmes ne présentant ni symptôme ni facteur de risque autre que son âge, une mammographie tous les deux ans, complétée si nécessaire par une échographie, est recommandée. Dans le cadre des campagnes de dépistage organisées, une deuxième lecture des mammographies jugées normales, par sécurité, par un second radiologue expérimenté est systématiquement réalisée pour les femmes âgées de 50 à 74 ans [12]–[14].

En collaboration avec l'Institut National du Cancer (INCA), la Haute Autorité de Santé (HAS) a identifié sept situations pour lesquelles un dépistage spécifique est recommandé : un antécédent personnel de cancer du sein invasif ou de carcinome canalaire *in situ*, un antécédent d'hyperplasie canalaire atypique, d'hyperplasie lobulaire atypique ou de carcinome lobulaire *in situ*, un antécédent de radiothérapie thoracique et enfin des antécédents familiaux de cancer du sein avec un score d'indication à la consultation d'oncogénétique ≥ 3 selon le score d'Eisinger* en l'absence de mutation génétique identifiée dans la famille. Pour chacune, la HAS a précisé l'âge de début du dépistage, les examens de dépistage à mettre en œuvre, la fréquence de ces derniers et la durée du suivi spécifique. Enfin, les patientes prédisposées génétiquement bénéficient d'un plan personnalisé de suivi [12], [15].



c) Diagnostic

i. *Bilan initial*

Lorsqu'une image classée ACR IV ou V est visible sur une mammographie, un premier bilan est mené visant à recenser les antécédents médicaux de la patiente, un examen clinique est également réalisé et un schéma est établi notifiant la taille et le siège de la ou des lésions mammaires et/ou ganglionnaires. Une échographie mammaire est ensuite réalisée, si la lésion est retrouvée, une microbiopsie sous guidage échographique est réalisée, si la lésion est non retrouvée en échographie, une macrobiopsie est alors réalisée sous guidage stéréotaxique*. La mise en place d'un clip (repère métallique) est systématique en fin de procédure, en cas de lésion difficile à visualiser. Dans certains cas particuliers une IRM mammaire peut être pratiquée (principalement pour les patientes à haut risque de cancer du sein et de l'ovaire et les patientes porteuses de prothèses mammaires, lésions multifocales et certaines formes histologiques). De plus, une exploration axillaire par cytoponction ou microbiopsie est systématique pour toute suspicion d'atteinte des ganglions lymphatiques (adénopathie).

Le diagnostic de cancer du sein est histologique et cette preuve doit être obtenue, chaque fois que possible, par des méthodes percutanées.

ii. *Bilan préthérapeutique d'un cancer du sein prouvé*

Sur la base de l'ensemble des résultats obtenus la nature du cancer est révélée, sa réponse hormonale ainsi que le stade et le grade du cancer.

Le stade (I à IV) décrit ou classe le cancer en fonction de son étendue dans le corps selon trois critères : T la taille de la tumeur, N l'atteinte ou non de ganglions lymphatiques, M la présence ou non de métastases.

Tous les cancers n'ont pas la même agressivité, le grade (I à III) est défini en fonction de l'architecture tumorale, la forme et la taille du noyau et le nombre de cellules qui se divisent reflétant la vitesse à laquelle les cellules cancéreuses se développent.

Enfin, certaines tumeurs du sein ont pour caractéristique d'être hormonosensibles, ce qui signifie que les hormones féminines naturellement produites par l'organisme stimulent leur croissance. La présence ou non de récepteurs hormonaux (œstrogène, progestérone, protéine HER2) sur la tumeur est également révélée par les résultats histologiques. Dans le cas où aucun des trois récepteurs ne serait détecté, le terme de cancer triple négatif est employé.

Selon l'ensemble de ces statuts un bilan d'extension complémentaire peut éventuellement être réalisé comme, par exemple, une radiographie du thorax, une échographie abdominale, une scintigraphie osseuse ou encore une tomodensitométrie thoraco-abdominale.

Disposant de l'ensemble des informations nécessaires une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) regroupant chirurgiens, oncologues médicaux et radiothérapeutes, anatomopathologistes et radiologues est programmée afin de discuter du plan thérapeutique à mettre en place. A priori deux RCP sont réalisées pour chaque patiente, une avant la première étape thérapeutique et la seconde après cette première étape.

3. Approches thérapeutiques actuelles

Il existe aujourd'hui différentes voies thérapeutiques pour pallier cette pathologie, elles se divisent en trois catégories : les traitements locorégionaux visant la région d'intérêt et traitant ainsi localement, les traitements systémiques mobilisant l'ensemble du corps et enfin les thérapies ciblées visant des mécanismes spécifiques des cellules cancéreuses.

Les traitements locorégionaux appliqués dans le cas du cancer du sein sont la radiothérapie, la chirurgie conservatrice du sein (tumorectomie, quadrantectomie) et la chirurgie non conservatrice du sein (mastectomie). La radiothérapie a pour but de détruire toutes les cellules tumorales et

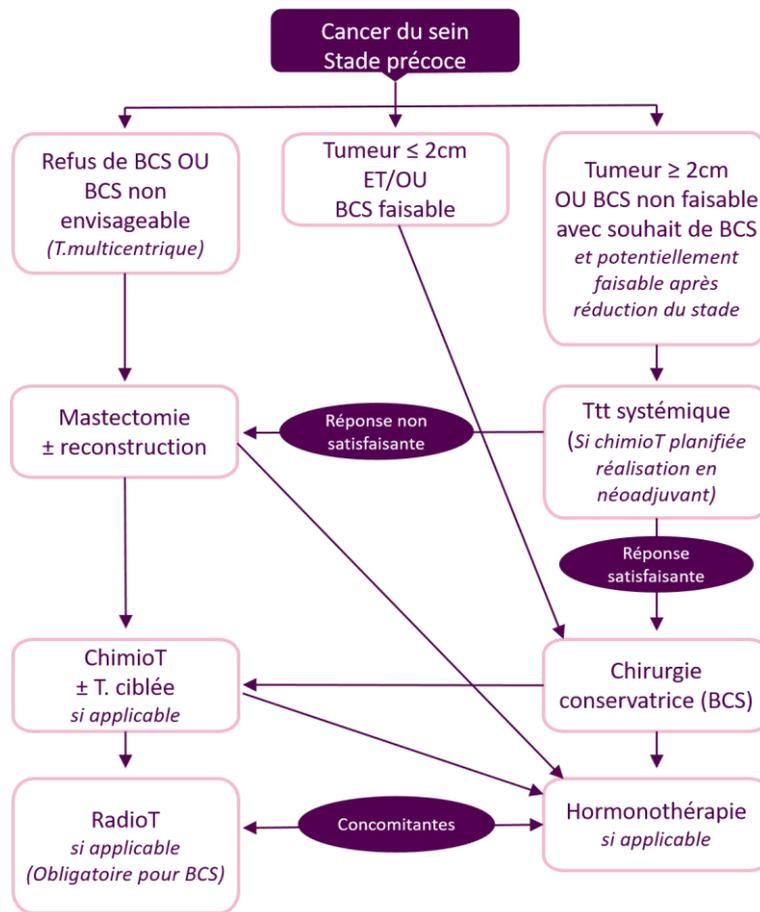
d'empêcher leur multiplication par l'application de radiations. La tumorectomie consiste à retirer la tumeur ainsi que des marges saines (quantité de tissu sain environnant la tumeur) de façon à conserver la plus grande partie du sein. La quadrantectomie, elle, intéresse une zone plus large, correspondant à un quadrant entier du sein, elle est réservée pour des foyers plus étendus. À l'opposé, la chirurgie non conservatrice, la mastectomie, consiste en l'ablation totale du sein.

Les traitements systémiques utilisés pour traiter les cancers du sein sont la chimiothérapie et l'hormonothérapie. La chimiothérapie est un traitement médicamenteux agissant sur les mécanismes de la division cellulaire de l'ensemble des cellules du corps, permettant ainsi d'atteindre les cellules cancéreuses quelle que soit leur localisation, même si elles sont isolées et ne sont pas détectables par les examens diagnostics. L'hormonothérapie est un traitement qui cherche à empêcher l'action stimulante des hormones féminines sur les cellules cancéreuses. Ce traitement est disponible sous deux formes, médicamenteuse agissant par voie générale et non médicamenteuse en retirant les ovaires par une intervention chirurgicale ou en les irradiant.

Les thérapies ciblées utilisées sont sous forme médicamenteuse au nombre de quatre. Le trastuzumab (Herceptin®) ciblant la protéine HER2 située à la surface des cellules cancéreuses hormonosensibles du sein et responsable de leur croissance. Le bévacizumab (Avastin®) ciblant le facteur de croissance endothélial vasculaire, VEGF, protéine circulant dans le sang responsable de la croissance des vaisseaux sanguins. Ainsi, l'alimentation sanguine propre des tumeurs est bloquée, elles se retrouvent donc privées d'oxygène et de nutriments, favorisant ainsi le ralentissement de leur croissance. Le lapatinib (Tyverb®) qui est un inhibiteur des protéines-kinases situées à la surface des cellules cancéreuses et limitant ainsi la division et le développement de ces dernières. Et enfin l'évérolimus (Afinitor®) qui est également un inhibiteur kinases, mais qui lui va plutôt se fixer sur celles présentes à l'intérieur des cellules tumorales et bloquer ainsi les mécanismes de prolifération [16]–[20].

Le choix et l'ordre des traitements sont définis au cas par cas en fonction des caractéristiques de la maladie. Cependant, la chirurgie est le traitement principal de référence pour la plupart des cancers du sein. Elle est presque toujours utilisée à un moment ou à un autre du traitement, sauf en cas de contre-indication [21], [22]. Elle reste le moyen le plus efficace pour guérir un cancer du sein au stade précoce. La chirurgie conservatrice du sein est néanmoins favorisée lorsque cela est possible et concerne 60 à 80% des prises en charge [21], [23]. Toutefois, la chirurgie est rarement suffisante à elle seule et doit souvent être complétée par d'autres traitements. On parle de traitements néoadjuvants s'ils sont appliqués avant la chirurgie et de traitements adjuvants s'ils sont administrés à postériori. La **Figure I.6** montre le schéma thérapeutique suivi lors de la prise en charge à un stade précoce d'un cancer du sein [21].





Chirurgie conservatrice: BCS, Chimiothérapie: ChimioT, Radiothérapie: RadioT, Thérapie ciblée: T. ciblée, Traitement: Ttt

Figure I.6: Plan thérapeutique général de prise en charge des cancers du sein localisés.

Selon le type de cancer, le risque d’envahissement du réseau lymphatique axillaire est grand du fait de sa proximité, **Figure I.7**. Ce risque est d’autant plus grand dans le cas des formes infiltrantes du cancer. Ainsi, le recours à une chirurgie axillaire, associée à l’acte de chirurgie principal sur le sein, peut être nécessaire.

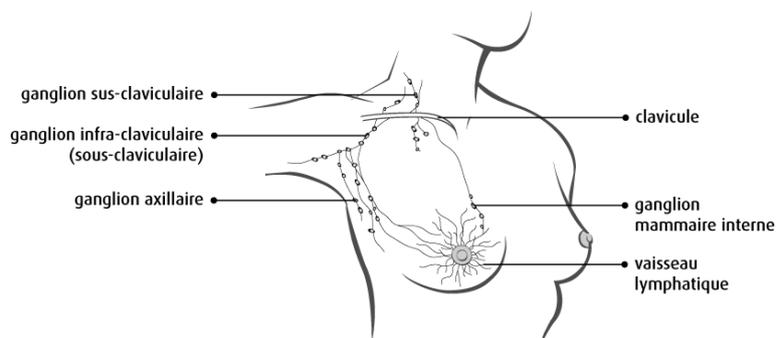


Figure I.7: Ganglions lymphatiques du sein

Aujourd’hui, il existe deux types de chirurgie axillaire : le curage axillaire et la méthode dite du ganglion sentinelle. Le curage consiste à retirer la totalité de la chaîne de ganglions lymphatiques qui irriguent le sein touché par le cancer afin d’y rechercher d’éventuels foyers secondaires du cancer. Cet acte invasif étant à l’origine d’effets secondaires lourds (lymphœdèmes ou encore syndrome du gros bras),

la méthode du ganglion sentinelle est privilégiée lorsque cela est possible [23]–[25]. Cette dernière suit la logique suivante : le premier ganglion lymphatique de la chaîne ganglionnaire qui assure le drainage du sein est prélevé et analysé. S'il n'est pas envahi par les cellules tumorales, les autres ne le seront pas non plus et sont donc laissés en place. Si ce ganglion est envahi, un curage complet est alors réalisé et une adaptation des traitements adjuvants sera nécessaire. L'ensemble des informations concernant l'envahissement des ganglions par des cellules cancéreuses est très important pour le choix de la stratégie thérapeutique postopératoire. Elles font partie intégrante du bilan d'extension.

a) Carcinome du sein *in situ*

i. Canalaire (CCIS)

La prise en charge repose principalement sur un traitement locorégional, plus particulièrement sur une tumorectomie lorsque cela est possible sans geste chirurgical axillaire et complétée d'une radiothérapie de la glande mammaire ou du lit tumoral. Lorsque les conditions ne sont pas réunies pour une chirurgie conservatrice, une mastectomie accompagnée de la technique du ganglion sentinelle est envisagée [22], [26].

ii. Lobulaire (CLIS)

La prise en charge des CLIS est généralement basée sur une tumorectomie simple sans acte chirurgical axillaire et est accompagnée d'une radiothérapie de la glande mammaire [27].

b) Carcinome du sein infiltrant non métastatique

La prise en charge d'une forme infiltrante ne prend pas en compte l'origine canalaire, lobulaire ou non spécifique de cette dernière. Le traitement d'un cancer du sein infiltrant repose principalement sur un traitement locorégional, tumorectomie ou quadrantectomie, incluant une chirurgie des ganglions et une radiothérapie du sein et des ganglions lorsque les conditions sont réunies. Lorsque celles-ci ne le sont pas, une mastectomie incluant une chirurgie des ganglions est envisagée et peut être complétée d'une radiothérapie de la paroi thoracique [26], [28].

Selon la présence de facteurs de risque de récurrence et la réponse hormonale de la tumeur, les médecins peuvent prescrire le ou les traitements complémentaires suivants après l'acte chirurgical : une chimiothérapie, une thérapie ciblée ou encore une hormonothérapie. L'objectif est de limiter le risque de récurrence et d'optimiser les chances de guérison.

Par ailleurs, dans certains cas, comme celui d'un cancer inflammatoire ou d'une tumeur trop volumineuse l'intervention chirurgicale peut être précédée par une chimiothérapie ou une hormonothérapie afin de ralentir la progression ou même réduire la taille de la tumeur, facilitant ainsi le geste chirurgical.

c) Cancer du sein métastatique

Le traitement principal d'un cancer du sein métastatique est un traitement systémique. Il s'agit de médicaments de chimiothérapie, éventuellement d'une thérapie ciblée, et/ou d'une hormonothérapie lorsque la tumeur est hormonosensible. Dans certaines situations, un traitement locorégional telle une chirurgie et/ou une radiothérapie de la tumeur ou des métastases est associée au traitement à base de médicaments [28].

4. Séquelles post traitement chirurgical conservateur du sein

Les séquelles physiques et psychologiques en cas de chirurgie non conservatrice du sein sont connues et publiées à travers de nombreux articles et études scientifiques, reportages ou encore témoignages [29]–[35]. Cependant, les séquelles post traitement conservateur du sein, bien que moins connues, peuvent être considérables.

a) Séquelles physiques

En plus du geste d'exérèse lors d'une chirurgie conservatrice (représentant 60 à 80% des cas), il est courant que les chirurgiens fassent appel à la chirurgie esthétique dans un second temps pour réduire



l'impact de leur geste primaire. Il est estimé que 20 à 40% des patientes traitées par chirurgie conservatrice du sein ont des séquelles physiques et/ou psychologiques [36]–[38]. Plusieurs facteurs de risque ont été identifiés comme influant de façon péjorative sur le résultat esthétique : être en surpoids, avoir un volume mammaire faible ou au contraire important, avoir une tumeur localisée dans les quadrants inférieurs du sein, avoir un volume tumoral important ou encore le temps en lui-même[38]. La radiothérapie et la chimiothérapie augmentent également l'impact esthétique des cicatrices induites par la chirurgie due notamment à divers phénomènes comme la rétractation cutanée, la fibrose ou encore une induration locale. Ces séquelles peuvent évoluer en différents degrés induisant des déformations mineures à majeures du sein : asymétrie mammaire iatrogène sans déformation (**Figure 1.8a**), asymétrie accompagnée d'une déformation du sein (**Figure 1.8b, 1.8c**) et enfin déformation majeure induisant une mastectomie ou une reconstruction totale du sein, **Figure 1.8d**.



Figure 1.8: Exemples de différentes séquelles physiques post chirurgie conservatrice du sein.

b) Séquelles psychologiques

Par conséquent, la chirurgie mammaire conservatrice peut induire une situation psychologique grave, à la hauteur des patientes subissant une mastectomie, qui souffrent « d'une perte de l'image de soi » ou même « d'une rupture narcissique avec la fin de la féminité ou de l'excitation sexuelle » [38], [39], des mécanismes pouvant amener les femmes dans de profondes situations de souffrance voire de dépression [36], [39]. Encore tabou il y a quelques années, cet impact est aujourd'hui de plus en plus reconnu. De nombreux témoignages de patientes sur des sites d'association, ou encore au sein même des centres médicaux ainsi que des publications récentes illustrent bien à quel point la prise en charge actuelle peut être traumatisante [36], [38]–[44].

5. Les nouvelles technologies au service de la santé

Au cours de ces quinze dernières années, de nombreuses nouvelles approches thérapeutiques ont été développées de manière générale en oncologie. Toujours dans le but ultime de guérison, mais en améliorant grandement la qualité de vie des patientes au cours du traitement et également une fois le traitement terminé. Une gamme de techniques mini-invasives a été développée pour offrir une

équivalence à la chirurgie conservatrice du sein comme la cryothérapie, l'ablation par radiofréquence ou encore l'ablation par laser.

La cryothérapie consiste à détruire la tumeur par le froid, **Figures I.9**. Une incision est réalisée afin d'introduire une sonde aiguille dans la tumeur. Seule l'extrémité de la sonde est refroidie (-185°C à $+70^{\circ}\text{C}$), plusieurs sondes peuvent être introduites simultanément afin de traiter des zones plus larges. La destruction cellulaire occasionnée est le résultat de la rupture membranaire durant les cycles de congélation successifs. La destruction se produisant uniquement sur la zone centrale de la congélation, le volume congelé doit dépasser celui de la tumeur afin d'assurer un traitement efficace sur l'ensemble de la zone ciblée. Le guidage peut être effectué par IRM ou échographie [45]–[48].

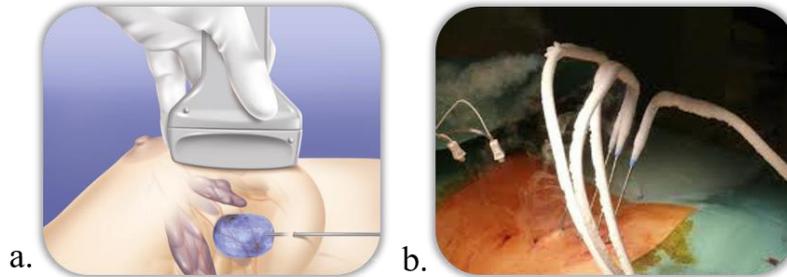


Figure I.9. (a) Schéma d'une cryothérapie (b) photo réelle d'une cryothérapie.

La radiofréquence (RFA) consiste à détruire la tumeur par la chaleur, **Figures I.10**. À l'image de la cryothérapie, les sondes de RFA sont introduites dans la tumeur par une incision. Les sondes aiguilles sont alors parcourues par un courant sinusoïdal de fréquence compris entre 400 et 500 KHz. Le passage du courant dans les tissus induit une agitation ionique, provoquant ainsi un échauffement et à terme une nécrose par coagulation. La destruction irréversible est alors obtenue par les effets de la chaleur (autour de 95°C) sur la fluidité de la membrane, la structure du noyau, par arrêt de la réplication de l'ADN. Afin d'élargir la zone traitée, les sondes sont équipées d'aiguilles propagatrices de courant multiples. Il est également possible d'augmenter le nombre d'électrodes et leur taille. Le guidage est effectué en temps réel par échographie [49]–[53].

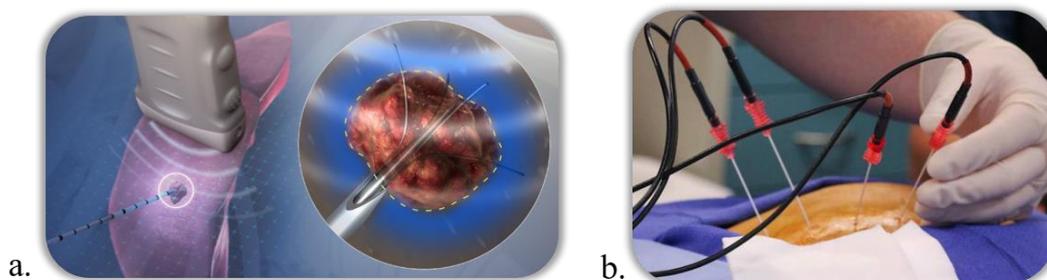


Figure I.10. Schéma d'une thérapie par radiofréquence (b) photo réelle.

La destruction par laser utilise également la chaleur, **Figures I.11**. Celle-ci est dégagée par l'énergie de ce dernier. Le laser est appliqué à travers des aiguilles spéciales sur la tumeur. Le faisceau sort de quelques millimètres au bout des aiguilles. Le volume détruit peut-être augmenté en utilisant une multitude de fibres laser, en augmentant le nombre de points d'application sur la tumeur ou en répétant le traitement. Le contrôle se fait sous mammographie et IRM. Une température de 80 à 100° est obtenue et appliquée pendant 15 à 20 minutes pour obtenir une destruction tumorale [48], [54].



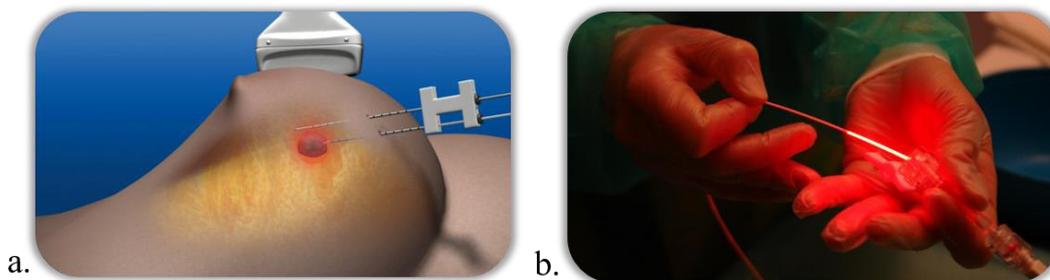


Figure I.11. Schéma d'une thérapie par laser (b) photo réelle.

Toutes ces techniques montrent des résultats thérapeutiques prometteurs avec un résultat cosmétique amélioré et une diminution de la morbidité [55], [56], [47], [45], [57]–[62], [50], [63], [64]. De plus, pour les patientes présentant de nombreuses comorbidités, des traitements moins invasifs offrent une possibilité de guérison sans passer par des procédures potentiellement mortelles pour elles [65]. Cependant, ces techniques nécessitent l'insertion percutanée d'une sonde et sont bridées par le volume tumoral traité (inférieur ou égal à deux centimètres marges saines comprises), les tumeurs ciblées doivent alors être inférieures à quinze millimètres de diamètre. Lors de la planification des traitements, il est également difficile de prévoir le volume qui sera traité. Enfin, pendant le traitement la visualisation du volume traité est quasi impossible (présence de bulles, formation d'un glaçon initial ne représentant pas nécessairement le volume efficacement traité) [55], [56], [65]. Il existe donc un besoin clinique réel de développer un traitement ablatif véritablement non invasif combiné avec une définition fiable des marges cibles et tumorales pendant le traitement. Un tel traitement pourrait être réalisé sans anesthésie générale et sans cicatrices sur le sein, induisant ainsi une amélioration nette de la qualité de vie, une diminution forte des séquelles. Ainsi, le temps de récupération se retrouverait grandement réduit et ces améliorations se traduiraient également par un bénéfice en matière de coût au niveau des établissements de santé [66].

II. Les ultrasons thérapeutiques

1. Historique

Les ultrasons ont été découverts par Francis Galton, un savant britannique du XIXe siècle. Les ultrasons sont des ondes, de même nature que les ondes sonores, mais dont la gamme de fréquences se situe entre vingt mille Hertz et plusieurs centaines de Mégahertz. Cette gamme de fréquences est supérieure à celle audible par l'oreille humaine, **Figure I.12**. Paul Langevin invente, lors de la Première Guerre mondiale, le premier générateur d'ultrasons. Il est alors utilisé pour la fabrication d'un sonar à vocation militaire. Depuis, les ultrasons ont de nombreuses applications industrielles comme le nettoyage de pièces par bain d'ultrasons, le contrôle non destructif ou encore le repérage d'obstacles dans l'automobile. La recherche ultrasonore a également évolué dans un tout autre domaine, la médecine. En effet après la guerre, deux chercheurs américains, Alfred Lee Lomis et Robert W. Wood, commencent à s'intéresser à la capacité thermique et destructive de ces ondes pour les traitements de certaines maladies [67], [68]. La naissance des ultrasons focalisés de haute intensité (High intensity focused ultrasound, « HIFU ») se produit, en 1942 grâce au docteur John G. Lynn avec l'ablation des tissus cérébraux [69]. Depuis, les ultrasons sont largement utilisés dans le domaine médical dans un objectif diagnostique (échographie, écho-doppler, élastographie) ou thérapeutique (lithotripsie, délivrance de médicaments, ultrasons focalisés de haute intensité).

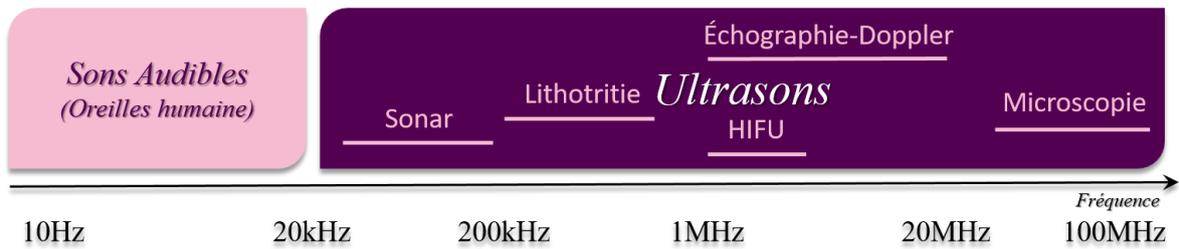


Figure I.12: Distribution fréquentielle et principales applications des ultrasons.

2. Création

Les ultrasons sont créés par transformation d'une énergie électrique, apportée par des courants alternatifs de fréquence supérieure à 20kHz, en une énergie mécanique de même fréquence. Contrairement à une onde électromagnétique pouvant se propager dans le vide, les ultrasons requièrent un support matériel pour se propager. Il existe trois types d'émetteurs ultrasonores : les émetteurs magnétostrictifs, jouant sur la variation des dimensions d'un corps ferromagnétique placé dans un champ magnétique variable, les émetteurs électrostrictifs, jouant sur la variation des dimensions de certaines céramiques placées dans un champ électrique variable et enfin les générateurs piézoélectriques qui sont ceux utilisés dans le domaine médical.

a) L'effet piézo-électrique

La piézo-électricité est un phénomène propre à certains types de cristaux comme la pérovskite, la tourmaline ou encore le plus connu, le quartz. Lorsque ces corps sont soumis à des pressions, il apparaît naturellement à leur surface des charges électriques, c'est ce que l'on nomme l'effet piézo-électrique « direct ». À l'inverse, lorsque l'on soumet ces corps à une tension électrique, une déformation mécanique des cristaux est observée, c'est ce que l'on appelle l'effet piézo-électrique « inverse ». C'est ce dernier phénomène qui est utilisé pour produire des ultrasons.

Les générateurs piézoélectriques, aussi appelés transducteurs, sont composés de lamelles de quartz placées entre deux disques électriquement conducteurs (ex : acier), **Figure I.13**. Lorsqu'un signal électrique sinusoïdal parcourt les disques, les lamelles se déforment alors à la même fréquence que celle de la tension appliquée, produisant ainsi des vibrations mécaniques. Le mouvement à la surface de l'émetteur est transmis de proche en proche dans le milieu de propagation créant ainsi une onde mécanique dans ce dernier, **Figure I.13**.

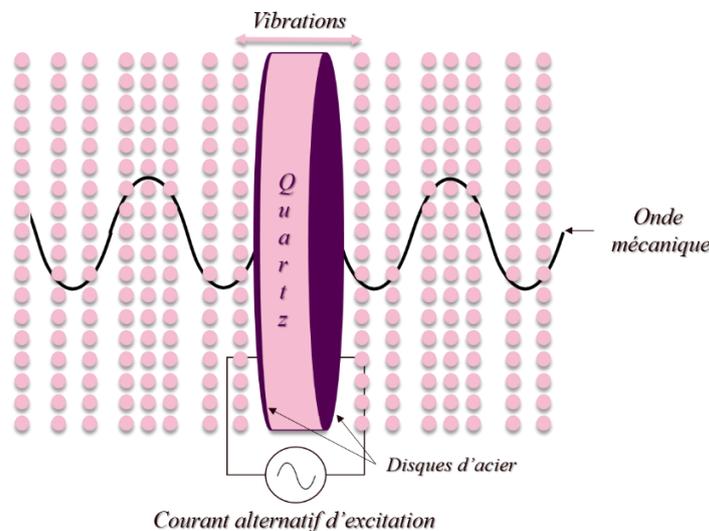


Figure I.13: Principe de fonctionnement d'un transducteur piézoélectrique et de propagation d'une onde mécanique dans un milieu.



Ce phénomène naturel se produit avec un certain couplage électromécanique, il s'agit de la capacité de conversion de l'énergie électrique en une action mécanique, ou de l'inverse selon l'effet souhaité. Ces cristaux naturels possèdent un coefficient de couplage faible.

Différents matériaux ont été développés, dans le but de reproduire ce phénomène naturel, ils sont au nombre de trois. Des polymères qui ont l'avantage d'être souples permettant ainsi un processus de fabrication facile et une production variée, toutefois leurs coefficients de couplage restent assez faibles. Des céramiques, forme la plus répandue, elles sont faciles à fabriquer et disposent d'un grand panel de propriétés obtenues en faisant varier leur composition chimique par exemple, ou d'autres paramètres. Et enfin les composites qui ont l'avantage d'avoir un meilleur couplage électromécanique et des propriétés mécaniques supérieures aux céramiques conventionnelles.

b) Transducteurs ultrasonores thérapeutiques

Dans le domaine des ultrasons thérapeutiques, de fortes sollicitations mécaniques et thermiques sont appliquées au transducteur et peuvent provoquer la rupture de certains matériaux, c'est pourquoi la majorité des transducteurs est aujourd'hui réalisée en composite en raison de leur meilleure résistance et de leur qualité de couplage électromécanique.

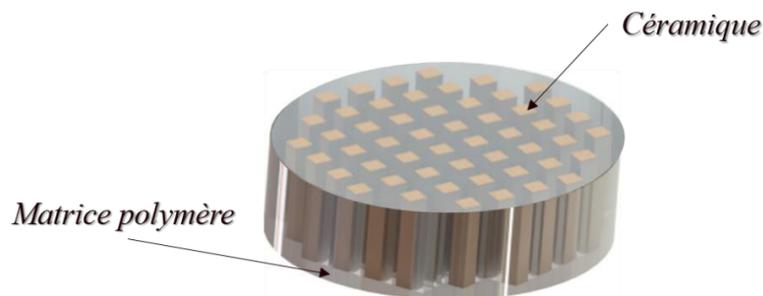


Figure I.14: Architecture d'un matériau piezocomposite

Les transducteurs piezocomposites sont formés de barreaux de céramique disposés dans une matrice polymère, **Figure I.14**. La matrice confère une grande modularité à l'ensemble, les barreaux peuvent également être modulables par leur taille, leur nombre ou encore leur distribution dans l'espace afin de minimiser la création de lobes de réseau. L'ensemble permet la réalisation de transducteurs de géométries complexes qui seraient impossibles de réalisation par l'utilisation des céramiques conventionnelles. La fréquence de résonance d'un transducteur dépend de son épaisseur et du matériau qui le compose, comme décrit par l'**équation I.1**.

$$F = \frac{c}{2.e} \text{ avec } c = \frac{Z_M}{\rho} \quad \text{Équation I.1}$$

avec F , la fréquence de résonance du transducteur [Hz], e l'épaisseur du transducteur [m], c la vitesse de propagation du son dans le matériau piézoélectrique [$m.s^{-1}$], ρ la masse volumique de matériau piézoélectrique [$Kg.m^{-3}$] et enfin Z_M l'impédance acoustique du matériau piézoélectrique. Finalement, le transducteur dispose alors d'un rendement intrinsèque traduisant sa capacité à transformer l'énergie électrique d'excitation en une énergie acoustique.

3. Propagation ultrasonore

L'onde ultrasonore est une variation de pression qui se propage dans un milieu considéré, l'énergie mécanique est transférée entre les différentes molécules du milieu propagateur. La pression acoustique se propage alors comme une onde, à une célérité qui dépend uniquement de la nature du milieu traversé, de sa capacité à transmettre plus ou moins vite les ultrasons. La vitesse de propagation des ultrasons dans le milieu ainsi que sa masse volumique sont traduites par l'impédance acoustique de ce dernier, **Équation I.2**. L'onde acoustique est formée des composantes longitudinales c_l (mouvements des particules dans la direction de propagation) et transversales c_t (mouvements des

particules perpendiculaires à la direction de propagation) (Équations I.3) et est entre autres également définie par sa longueur d'onde.

$$Z = \rho \cdot c \quad \text{Équation I.2}$$

$$c_l = \sqrt{\eta + 2\mu/\rho} \quad \text{or } \eta \gg \mu \quad \text{donc } c_l \approx \sqrt{\eta/\rho} \quad \text{et } c_t = \sqrt{\mu/\rho} \quad \text{Équations I.3}$$

avec Z l'impédance acoustique du milieu [$\text{Kg.m}^{-2}.\text{S}^{-1}$], ρ la masse volumique de ce dernier [Kg.m^{-3}], c la célérité des ultrasons au sein de ce dernier [m.s^{-1}], η le module d'élasticité longitudinale [Pa], μ le module d'élasticité transversale [Pa]. Dans les tissus biologiques $\eta \approx 10^9$ Pa et $\mu \approx 10^2$ à 10^6 Pa. En échographie et dans le domaine des HIFU seule la composante longitudinale est prise en compte en première approximation. Les méthodes d'imagerie par ondes de cisaillement sont en revanche basées sur la propagation selon un mode transversal [70], [71].

Lorsqu'une onde acoustique rencontre une interface dite spéculaire, dont les dimensions sont nettement supérieures à la longueur d'onde de cette dernière, comme, par exemple, la pénétration dans un organe, les relations de Snell-Descartes (Équations I.4) s'appliquent. À l'interface, une partie de l'onde est transmise d'un milieu à l'autre, alors que l'autre est réfléchi. Si l'incidence de l'onde acoustique n'est pas normale à l'interface, alors l'angle du faisceau réfléchi θ_r est égale à l'angle d'incidence θ_i de l'onde acoustique, tandis que la transmission dans le second milieu est réalisée avec un angle θ_t , **Figure I.15**. Le phénomène à l'origine de la différence entre l'angle d'incidence θ_i et l'angle transmission θ_t est la réfraction. La réfraction est la déviation d'un faisceau d'incidence oblique lors du passage dans un milieu d'impédance acoustique différente.

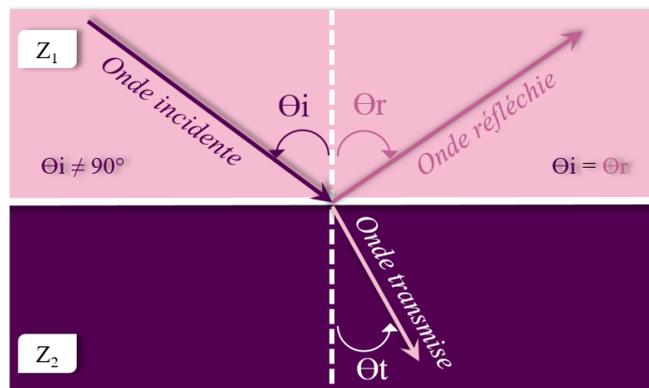


Figure I.15: Phénomène de réflexion, réfraction et de transmission.

Les proportions des composantes réfléchies et transmises, ainsi que les angles définissant leurs trajectoires sont fonction de la différence d'impédance acoustique entre les deux milieux et découlent également des relations de Snell-Descartes, **Équations I.4**.

$$\frac{c_2}{c_1} = \frac{\sin \theta_t}{\sin \theta_i} \quad A_r = A_i \cdot R \quad \text{et} \quad A_t = A_i \cdot T \quad \text{Équations I.4}$$

$$R = \frac{(Z_1 - Z_2)^2}{(Z_1 + Z_2)^2} \quad T = 1 - R$$

avec c_1 et c_2 les célérités de l'onde dans les milieux 1 et 2 respectivement [m.s^{-1}], Z_1 et Z_2 les impédances acoustiques des milieux 1 et 2 respectivement [$\text{Kg.m}^{-2}.\text{S}^{-1}$], R le coefficient de réflexion (si $\theta_i=90^\circ$), T le coefficient de transmission (si $\theta_i=90^\circ$) et enfin A_r , A_i et A_t les amplitudes des ondes réfléchies, transmises et incidentes respectivement [Pa].



Ce phénomène de réflexion et de transmission se produit à chaque interface, tout au long du trajet de l'onde ultrasonore. La proportion d'onde réfléchie est d'autant plus importante que la différence d'impédance acoustique entre les milieux l'est. Ainsi, en connaissance des impédances acoustiques des milieux il est possible de prédire la proportion d'onde transmise. Par exemple, le pourcentage de réflexion acoustique est de l'ordre de 5% sur une interface entre de l'eau et des tissus biologiques, de l'ordre de 10% sur une interface entre des tissus gras et musculaires, la réflexion étant quasi totale (de l'ordre de 99%) au niveau d'une interface entre les tissus biologiques et l'air.

Ces propriétés sont également utilisées dans la fabrication des dispositifs médicaux ultrasonore. Lors de la vibration du matériau piézoélectrique, le transducteur émet des ondes de manière symétrique, **Figure I.13**. Dans le dessein d'obtenir une émission monodirectionnelle, un milieu dit « backing » possédant une impédance acoustique très différente du transducteur est placé à l'arrière de celui-ci. Ainsi, les ondes se propageant vers le boîtier du dispositif sont entièrement réfléchies, permettant ainsi de diriger l'onde uniquement dans la direction souhaitée et donc de renforcer l'onde émise. Les sondes de thérapies sont aujourd'hui équipées soit d'un « backing » air, dans cette configuration une couche d'air joue le rôle du réflecteur. Soit d'un « backing » solide, dans ce cas une couche de résine dont l'impédance est également très différente du transducteur est moulée à l'arrière du transducteur et joue le rôle de réflecteur, **Figures I.16**. L'avantage du « backing » solide étant d'augmenter la solidité du transducteur, au prix d'une mise en œuvre plus difficile et d'un coefficient de réflexion généralement inférieur à celui proposé par un backing air.

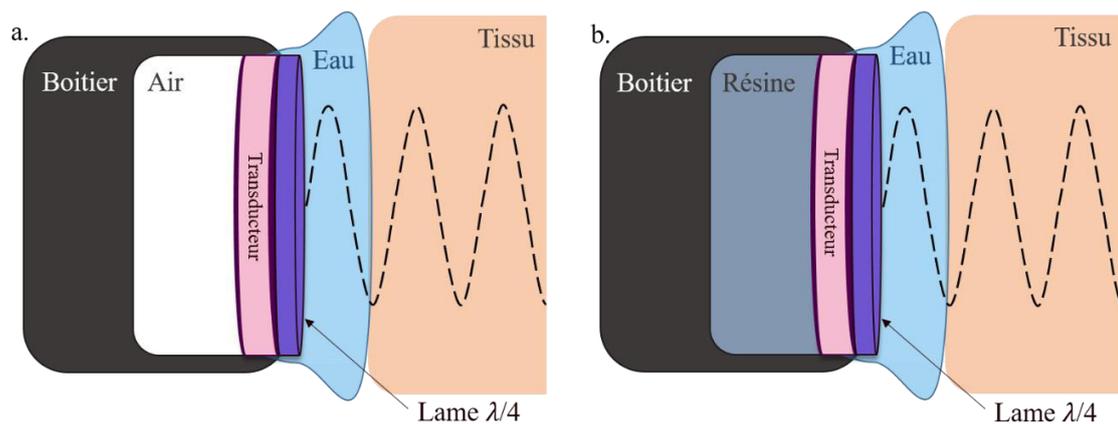


Figure I.16: Schéma de principe d'une sonde équipée d'un "backing" air (a) et d'une sonde équipée d'un backing solide (b).

À l'avant du transducteur se trouve généralement une lame dite « quart d'onde », par son épaisseur et son impédance, elle permet d'optimiser le transfert d'énergie acoustique depuis un milieu solide (le transducteur) vers un milieu « liquide » (le tissu biologique). De plus, une enveloppe remplie d'eau est fixée à la face avant du transducteur, celle-ci a pour rôle d'assurer le couplage acoustique entre le transducteur et le milieu de propagation, assurant ainsi une meilleure transmission. D'autre part, du fait de son rendement imparfait, le transducteur s'échauffe lors des insonifications*, l'eau contenue dans l'enveloppe est donc souvent réfrigérée et circule en circuit fermé grâce à une pompe péristaltique dans le but de refroidir la face avant du transducteur. Dans le cas du « backing » solide, il est également possible de faire passer le circuit hydraulique en contact de la résine afin de refroidir par diffusion thermique la face arrière du transducteur.

4. Interactions d'une onde ultrasonore avec tissus biologiques

a) Phénomènes mécaniques

Des gaz dissous sont naturellement présents dans l'ensemble des tissus biologiques. Le passage d'une onde ultrasonore dans le tissu induit localement des variations de pression pouvant former des microbulles de gaz. Ces bulles se contractent lors des phases de pression positive et inversement se

dilatent lors des phases de pression négative. Au-delà d'un seuil, un phénomène d'oscillation est déclenché, lors duquel les bulles croissent par diffusion rectifiée [72] il s'agit du principe de cavitation. La température, la viscosité du milieu, le niveau de pression acoustique, la fréquence de l'onde mais aussi d'autres paramètres influent sur la valeur de ce seuil. Le phénomène de cavitation présente deux régimes : stable et inertielle, **Figure I.17**. Une oscillation continue, régulière et durable autour d'un diamètre moyen de bulle est caractéristique du phénomène de cavitation stable [73]. Les bulles de cavitation oscillent alors à une fréquence de résonance donnée par l'équation I.5 ainsi qu'aux fréquences harmoniques :

$$f = \frac{1}{2\pi R_b} \sqrt{\frac{3\gamma}{\rho} \left(P_0 + \frac{2\sigma}{R_b} \right)} \quad \text{Équation I.5}$$

avec f la fréquence de résonance des bulles de cavitation [Hz], R_b le rayon des bulles [m], γ le rapport des chaleurs spécifiques du gaz, P_0 la pression hydrostatique [Pa], σ la tension de surface [$\text{N}\cdot\text{m}^{-1}$] et ρ la masse volumique du milieu [$\text{kg}\cdot\text{m}^{-3}$]. Si la fréquence de l'onde augmente, le rayon des bulles impliquées dans la cavitation stable diminue [74]. Le phénomène de cavitation inertielle, quant à lui, apparaît lorsque le champ de pression est suffisamment intense dans le milieu ($>700 \text{ W}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{MHz}^{-1}$) [75]. Les bulles croissent, jusqu'à ce que la tension de surface ne puisse plus contenir le gaz présent dans les bulles qui implosent alors violemment en s'effondrant sur elles-mêmes, en générant souvent une multitude de petites bulles susceptibles d'osciller à nouveau. Lors de l'implosion, la pression au centre de la bulle ayant implosé peut atteindre 20 000 à 30 000 bars [76]. Les nouvelles bulles créées lors de l'implosion autoalimentent alors le phénomène de cavitation qui s'amplifie à mesure que le nombre de bulles augmente. Les effets de la cavitation inertielle sur les tissus biologiques induisent généralement des fragmentations cellulaires et la formation de radicaux libres chimiquement actifs qui contribuent à augmenter les dommages cellulaires.

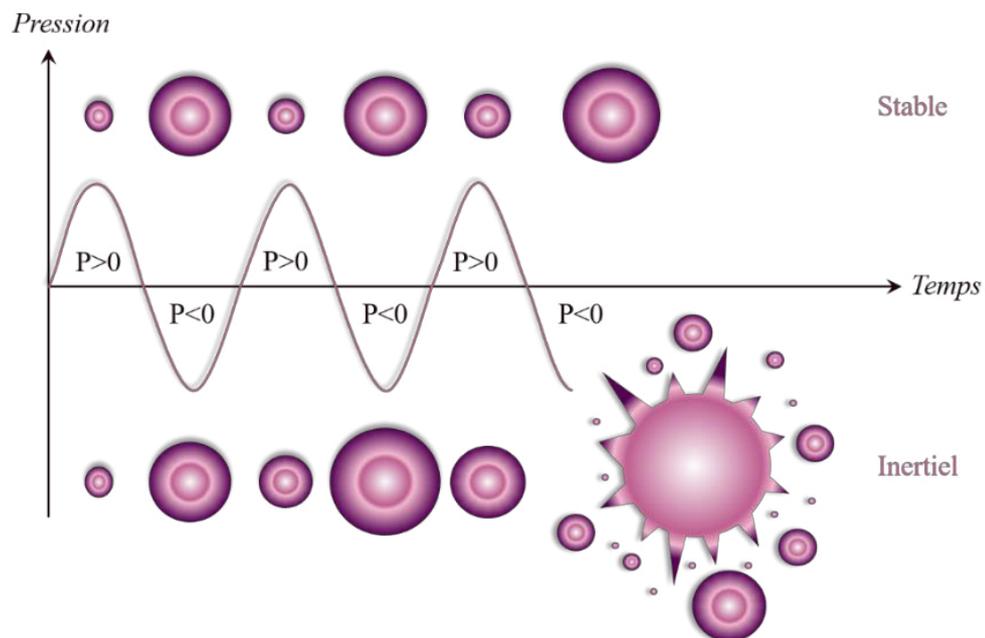


Figure I.17: Principe des phénomènes de cavitation

b) Phénomènes thermiques

Dans un milieu hétérogène, tel que le corps humain, trois mécanismes distincts sont responsables de l'atténuation globale du faisceau ultrasonore : l'absorption, le phénomène de réflexion / transmission et enfin la diffusion. Du fait de ces phénomènes, l'amplitude ultrasonore est atténuée de manière



exponentielle en fonction de la distance parcourue dans les tissus. En négligeant les effets non linéaires, l'amplitude de pression pour une onde plane s'écrit :

$$P(z) = P_0 \cdot e^{-\alpha Fz} \quad \text{Équation 1.6}$$

avec $P(z)$ l'amplitude de pression à la profondeur z [Pa], z la profondeur du point où l'on souhaite connaître l'amplitude [m], P_0 l'amplitude initiale de la pression [Pa], F la fréquence [MHz] et enfin α le coefficient d'atténuation [$\text{Np} \cdot \text{m}^{-1} \cdot \text{MHz}^{-1}$].

L'atténuation liée aux phénomènes de réflexion et de transmission se produit à chaque interface entre deux milieux d'impédances différentes comme expliqué dans le paragraphe II.2. L'atténuation par diffusion se présente lorsque la taille d'un objet est petite par rapport à la longueur d'onde λ . L'énergie de l'onde ultrasonore est alors diffusée avec réémission dans toutes les directions de l'espace ou selon certaines directions privilégiées pour des objets de tailles voisines à la longueur d'onde. Lors de la propagation de l'onde ultrasonore, une partie de l'énergie ultrasonore est également absorbée par le milieu, il s'agit du phénomène d'absorption. L'énergie acoustique absorbée est alors transformée en chaleur. Dans les milieux biologiques ce phénomène est prédominant, 60 à 80% de l'onde incidente est absorbée, ainsi le coefficient d'atténuation α est parfois supposé comme étant égal à l'absorption « a », $\alpha = a$ [77].

En supposant que l'atténuation de l'onde se réduise à l'absorption, alors toute l'énergie acoustique perdue est transmise au tissu sous forme de chaleur. Par conséquent, la quantité de chaleur déposée dans le tissu biologique est égale à la perte d'intensité de l'onde ultrasonore, comme suit :

$$Q = 2 \cdot \alpha \cdot I(z) \quad \text{avec} \quad I(z) = \frac{P^2(z)}{(2 \cdot Z)} \quad \text{Équation 1.7}$$

avec Q la chaleur déposée dans le tissu biologique [$\text{W} \cdot \text{m}^{-3}$], α le coefficient d'absorption [$\text{Np} \cdot \text{m}^{-1}$], $I(z)$ l'intensité de l'onde ultrasonore [$\text{W} \cdot \text{m}^{-2}$], $P(z)$ la pression au point z [Pa] et enfin Z l'impédance acoustique du milieu [$\text{Kg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}$].

Lorsqu'une onde ultrasonore traverse un tissu biologique, la température en un point résulte d'un équilibre entre l'apport de chaleur généré par le phénomène d'absorption Q et la dissipation de chaleur par conduction thermique. *In vivo*, l'augmentation de température est également limitée par la perfusion (vascularisation) des tissus, éliminant la chaleur par effet de convection thermique. L'équilibre de ces phénomènes est décrit par l'équation de transfert de la chaleur, BHTE (Bio Heat Transfert Equation), elle permet d'estimer l'évolution de la température locale du tissu, **Équation 1.8**.

$$Q + k \nabla^2 T - \omega_s c_s (T - T_s) = \rho c_t \frac{\partial T}{\partial t} \quad \text{Équation 1.8}$$

Chaleur
déposée

Conduction
thermique

Perfusion

Variation
d'énergie

avec k la conductivité thermique du tissu biologique [$\text{W} \cdot \text{m}^{-1} \cdot \text{C}^{-1}$], T la température [$^{\circ}\text{C}$], ω_s le taux de perfusion sanguine local [$\text{kg} \cdot \text{m}^{-3} \cdot \text{s}^{-1}$], c_s la chaleur spécifique du sang [$^{\circ}\text{C}$], ρ la masse volumique du tissu [$\text{kg} \cdot \text{m}^{-3}$] et enfin c_t la chaleur spécifique du tissu biologique [$\text{J} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{C}^{-1}$].

Cependant, la destruction cellulaire ne se résume pas à l'augmentation du niveau de température mais également à la durée d'exposition à cette température [78]. Un tissu peut être considéré comme détruit lorsqu'il est porté à une température de quarante-trois degrés pendant quatre heures, c'est ce qu'ont démontré expérimentalement Saporato et Dewey en 1984. Si la température atteinte dans le tissu est supérieure, le temps d'exposition nécessaire pour une destruction irréversible est alors réduit. Saporato et Dewey ont ainsi observé qu'un tissu chauffé à une température de 43°C pendant un temps de 14400 secondes subit les mêmes dommages biologiques qu'un tissu chauffé à 44°C pendant un

temps deux fois plus court. De plus, pour chaque degré supplémentaire, le temps nécessaire pour obtenir le même effet est divisé par 2. Cette observation n'est vraie que pour des températures supérieures ou égales à 43°C. En dessous, le rapport temporel nécessaire est multiplié par 4. Tout effet biologique obtenu sur des tissus exposés à une température T quelconque pendant un temps Δt quelconque peut ainsi être rapporté au temps équivalent t_{43} qu'il aurait fallu pour obtenir le même effet à une température $T = 43^\circ\text{C}$. Cette notion de temps équivalent à 43°C (t_{43}) est décrite par l'Équation I.9 et permet d'estimer les dommages qui seront produits lors d'un traitement produisant une augmentation de température :

$$t_{43} = \sum_{t_{\text{début}}}^{t_{\text{fin}}} R^{(43-T_t)} \Delta t \quad \text{Équation I.9}$$

avec t_{43} le temps équivalent à 43°C [s], T_t la température à l'instant t [°C], Δt le pas de temps [s] et R la constante iso-dose ($R=0$ si $T_t \leq 37^\circ\text{C}$, $R=0,25$ si $37^\circ\text{C} < T_t \leq 43^\circ\text{C}$ et $R=0,5$ si $T_t > 43^\circ\text{C}$).

La valeur de t_{43} généralement admise comme étant létale pour les tissus biologiques, et en particulier le foie, est de 14400 secondes [79], [80]. Toutefois de nombreuses études, en particulier dans le domaine de l'hyperthermie, ont montré que selon les tissus biologiques et les espèces considérées les valeurs de t_{43} nécessaires à la destruction tissulaire pouvaient varier de plusieurs ordres de grandeur [81]. La détermination d'un seuil prédictif des dommages induits reste donc encore à trouver selon les espèces, les tissus et les conditions de traitement (*in vivo* ou *in vitro*). Cette équation du temps équivalent à 43°C peut également être représentée graphiquement comme indiqué sur la Figure I.18.

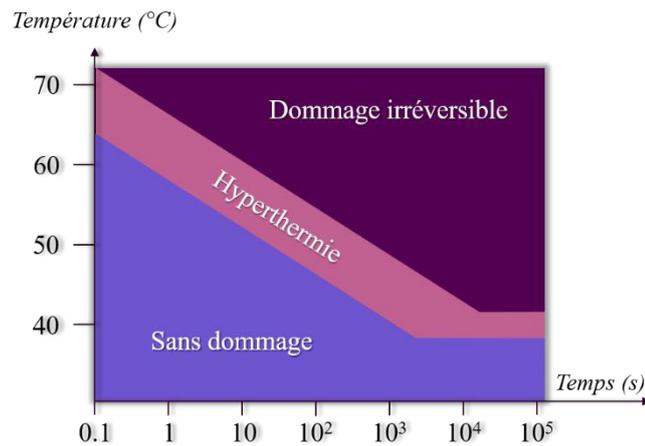


Figure I.18 : Catégorisation des dommages dans les tissus biologiques en fonction de la température appliquée et la durée d'exposition

Entre la zone dite « sans dommage » où les températures atteintes dans les tissus et le temps d'exposition sont insuffisants pour entraîner des dommages et la zone dite « dommage irréversible » où l'exposition ultrasonore provoque une destruction irréversible des cellules, il existe une zone frontière dite d'hyperthermie. En 1992, les travaux d'Hynynen ont montré, au sein de la zone d'hyperthermie, une sensibilité accrue à la chaleur des tissus malins par rapport aux tissus sains [82]. Les travaux sur l'hyperthermie appliquée aux tissus cancéreux ont été très nombreux, en particulier dans les années 80, en raison de la possibilité d'obtenir une destruction ciblée des cellules cancéreuses. Cependant, dans la pratique la difficulté réside dans l'application d'une température de traitement stable et homogène sur l'ensemble du tissu ciblé et sur la durée du traitement.

5. Ultrasons focalisés de haute intensité

Le principe des ultrasons focalisés de haute intensité ou HIFU est de focaliser les ondes ultrasonores en un point donné dans les tissus biologiques. En ce point, l'énergie ultrasonore est absorbée par les



tissus biologiques provoquant ainsi de manière très localisée une augmentation intense de température (>70°C) en seulement quelques secondes [83]. L'effet de focalisation confère une grande innocuité à la technique en épargnant les tissus environnants [84]. Ainsi il est possible de traiter une tumeur cible à distance en épargnant les tissus intermédiaires, situés entre le transducteur et la cible du traitement. L'intérêt principal des HIFU est de pouvoir réaliser des traitements de manière totalement non-invasive, c'est-à-dire sans ponction, ni incision. Les HIFU présentent également les avantages d'être un procédé non ionisant, d'être efficace le plus souvent en une application et de pouvoir être proposé en cas d'échec de la radiothérapie ou d'une autre technique [85].

a) Focalisation naturelle

Une source provenant d'un transducteur plan et contenant suffisamment de longueurs d'onde est directive sur le plan angulaire (**Figure I.19a**), cela est toutefois loin d'être suffisant en thérapie par HIFU. En effet, cette technique cherche à concentrer le faisceau ultrasonore en une zone, la zone focale, permettant ainsi un dépôt d'énergie localisé à distance de l'émetteur. Pour concentrer l'énergie en un point, il est nécessaire que les ultrasons soient en phase en ce dernier. C'est dans ce but qu'au cours des années 50, les transducteurs sphériques mono-éléments ont vu le jour. La géométrie sphérique de ces derniers concentre naturellement les faisceaux ultrasonores au centre de la sphère qui constitue le transducteur, **Figure I.19b**. Il s'agit du phénomène de focalisation naturelle, consistant à utiliser une surface émettrice de géométrie particulière, permettant à elle seule, naturellement, une concentration du faisceau ultrasonore.

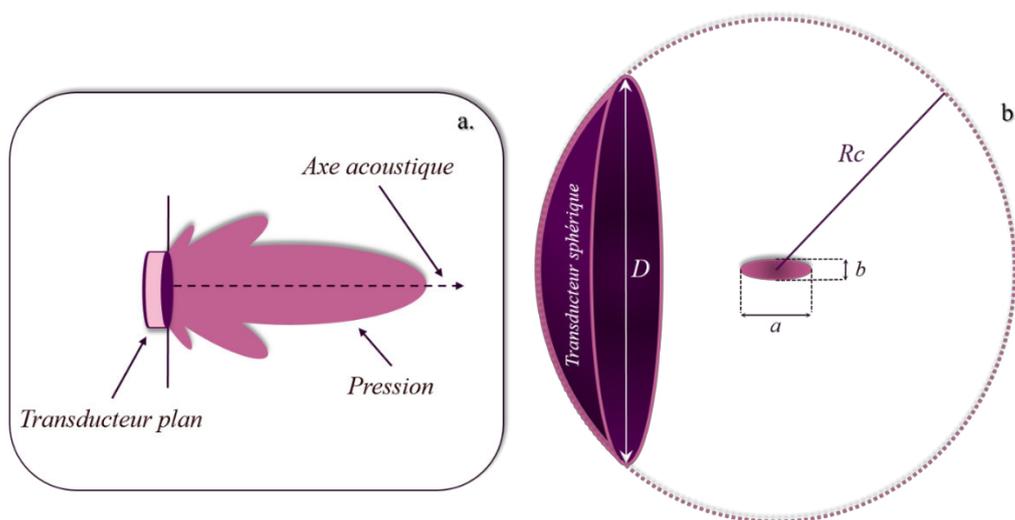


Figure I.19. (a) Représente l'émission d'un transducteur plan mono-élément. (b) Représente l'émission d'un transducteur sphérique mono-élément.

Du fait de la diffraction, la zone focale d'une portion de sphère, constituant le transducteur, n'est pas un point, mais une ellipse, **Figure I.19b**. Les dimensions théoriques de la zone focale sont données par les **Équations I.10** [86]:

$$a = 7. \lambda. \left(\frac{Rc}{D}\right)^2 \text{ et } b = \lambda. \frac{Rc}{D} \quad \text{Équations I.10}$$

avec D le diamètre du transducteur [m], Rc le rayon de courbure du transducteur [m] et λ la longueur d'onde [m] de l'onde émise.

La zone détruite, correspondant à la zone focale, est décrite par le terme de lésion et plus particulièrement de lésion élémentaire. Les dimensions de cette lésion dépendent des caractéristiques du transducteur, mais sont généralement de dimension relativement faible, de l'ordre de $a = 8$ à 15 mm et $b = 1$ à 3 mm, (**Figure I.19b**) par rapport à la zone cible à traiter. La focale d'un transducteur sphérique mono-élément étant fixe, il n'est pas possible de la modifier pour traiter l'ensemble de la zone cible sans avoir recours à un déplacement mécanique du transducteur. Pour parvenir à traiter l'ensemble

du volume cible, comprenant la tumeur et les marges saines (tissu sain environnant la tumeur). Il est alors nécessaire de répéter les expositions un grand nombre de fois en déplaçant millimétriquement le dispositif entre chaque insonification afin de placer les lésions élémentaires cÔtes à cÔtes, **Figure I.20a**. Ainsi, en juxtaposant des centaines de lésions élémentaires, il n'y a, en principe, pas de limite de taille ni de forme du volume à traiter, **Figure I.20b**.

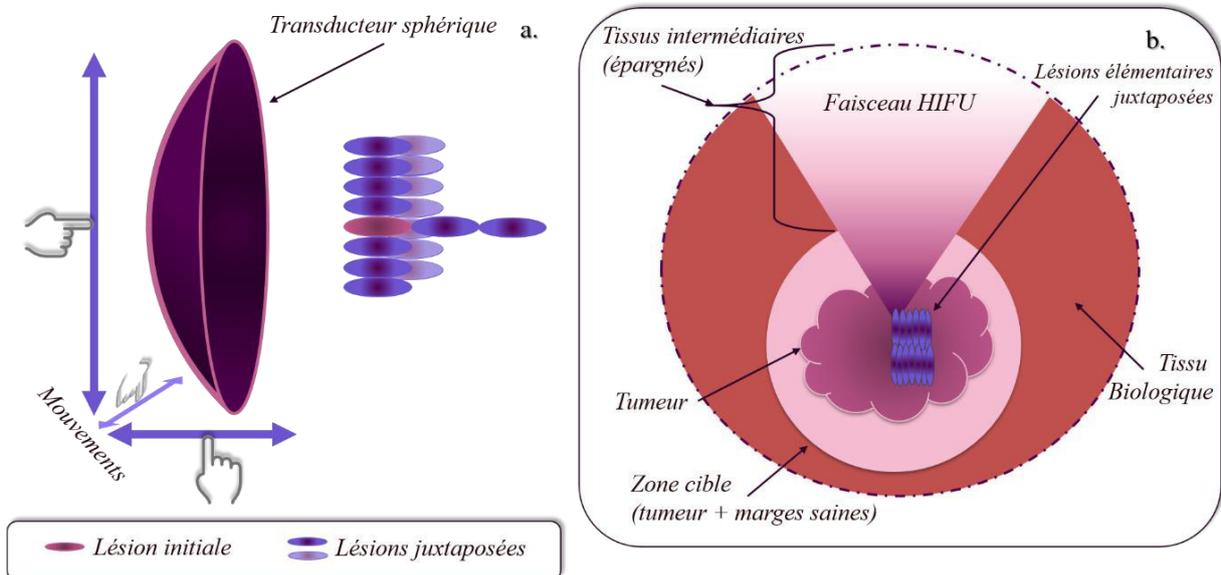


Figure I.20. (a) Schéma de principe de déplacement d'un transducteur sphérique mono-élément afin de juxtaposer des lésions élémentaires. (b) Schéma d'un traitement dans un tissu biologique contenant une tumeur par juxtaposition de lésions élémentaires.

b) Focalisation électronique

Les avancées dans le domaine de la fabrication des transducteurs ont ensuite permis de créer des surfaces émettrices composées de dizaines ou centaines de petits émetteurs comme pour les barrettes échographiques. Le transducteur est alors composé de petits éléments indépendants auxquels il est possible d'appliquer une amplitude et une phase de signal. Il est alors possible de définir la zone de focalisation de manière électronique en appliquant les phases adéquates sur les signaux, dans la limite du champ émis par les différents émetteurs. Par exemple, la **Figure I.21** montre qu'il est ainsi possible de focaliser les ultrasons à partir d'un transducteur plan multiéléments.

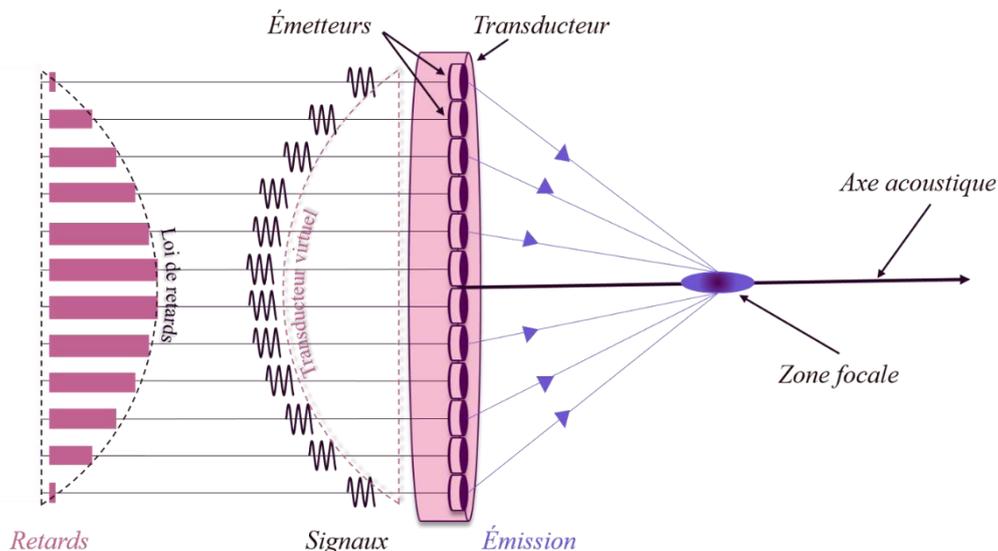


Figure I.21. Principe de la focalisation électronique. En appliquant les retards appropriés sur des émetteurs alignés sur un transducteur plan il est possible de focaliser l'onde produite comme avec un transducteur de géométrie sphérique.



Dans cette configuration, chaque émetteur piézoélectrique peut être piloté de manière indépendante et reçoit son propre signal électrique sinusoïdal. La commande d'émission est retardée électroniquement par un jeu de retards symétriques selon une loi donnant une géométrie sphérique au faisceau. Celui-ci viendra alors naturellement converger vers la zone focale, **Figure 21**. Il existe également une autre manière de visualiser ce principe : la méthode dite du transducteur virtuel. Cette dernière consiste à imaginer un transducteur virtuel ayant la géométrie idéale pour créer la zone focale souhaitée et à calculer les retards entre ce dernier et le transducteur réel, dit physique. Le résultat est le même, **Figure I.21**.

Il devient alors également possible de changer la distance focale en appliquant le jeu de retards adéquats, sans avoir à déplacer mécaniquement le transducteur, **Figures I.22**. Ce principe, aussi appelé focalisation dynamique, est applicable à n'importe quelle géométrie de transducteur. Lorsque le même signal sinusoïdal est envoyé à l'ensemble des émetteurs, la focalisation obtenue est similaire à celle obtenue en focalisation naturelle, avec un transducteur mono-élément, **Figure I.22a**. Une découpe annulaire d'un transducteur sphérique permet alors de déplacer la zone focale le long de l'axe acoustique, **Figure I.22b**. Si une découpe radiale est appliquée en plus de la découpe annulaire il est alors également possible de déplacer latéralement la zone focale, **Figure I.22c**.

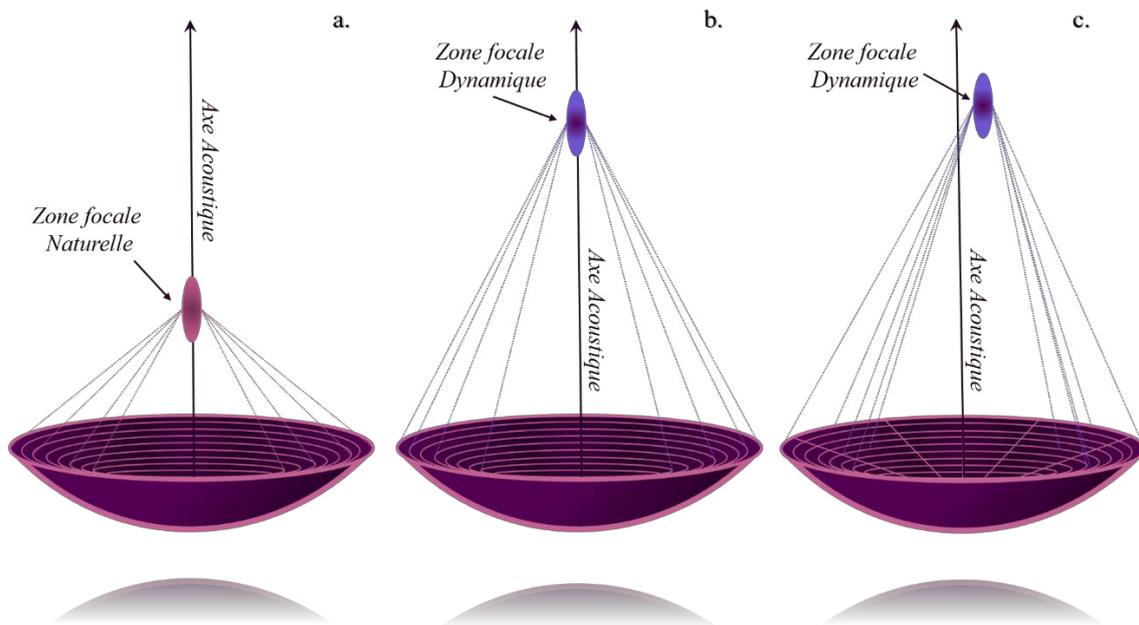


Figure I.22. (a) Focalisation naturelle, tous les éléments sont activés en phase. (b) Focalisation électronique avec un transducteur sphérique découpé en anneaux concentriques. La zone focale peut être déplacée le long de l'axe acoustique. (c) Si le transducteur sphérique est découpé en anneaux concentriques eux-mêmes divisés en multiples secteurs radiaux, il est alors possible de déplacer la zone focale le long de l'axe acoustique mais également latéralement.

Les matériaux piézo-composites, largement utilisés dans le domaine des ultrasons thérapeutiques, permettent la réalisation de telles découpes sur des formes complexes de transducteur permettant ainsi d'associer une focalisation naturelle définie à la liberté de la focalisation électronique. Finalement, la zone possible de dépôt d'énergie sous focalisation électronique est dictée par la forme et la taille des émetteurs du transducteur. Plus les émetteurs sont nombreux et petits, plus la focalisation électronique sera précise et possible dans une région étendue de l'espace. Toutefois, plus les émetteurs sont nombreux, plus la complexité, de fabrication du transducteur et de l'électronique de ce dernier est accrue. De plus, il existe également une limite sur les niveaux de puissance pouvant être appliqués par unité de surface, ce qui implique un compromis supplémentaire sur la taille de l'élément en fonction des puissances acoustiques nécessaires aux traitements. Les améliorations dans

le domaine des matériaux et de l'électronique font qu'il sera à terme possible de créer des transducteurs avec des éléments plus petits que la longueur d'onde et acceptant des niveaux de puissance élevés. Il sera alors possible de produire n'importe quel motif de focalisation, quelle que soit la forme de la surface émettrice. Pour l'instant, la taille des éléments reste une limite sur les possibilités de focalisation électronique. L'ensemble des dispositifs HIFU existant et dédiés à des traitements volumineux impliquent l'utilisation d'un système robotisé, leur permettant ainsi d'allier la focalisation électronique à des déplacements mécaniques précis du dispositif. Cependant, les temps de traitement restent proportionnels au nombre de lésions et de déplacements nécessaires.

c) Technologies d'imagerie pour le suivi des traitements

Toute procédure thérapeutique nécessite un suivi d'imagerie afin de pouvoir visualiser la zone cible, suivre le traitement en temps réel et de pouvoir s'assurer de la bonne application de celui-ci. Pour les HIFU, il coexiste deux technologies d'imagerie : l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et l'imagerie ultrasonore (échographie et élastographie).

L'IRM offre une très bonne visualisation anatomique en 3D avec une résolution de quelques centaines de micromètres. Il est ainsi possible pour certaines pathologies de déterminer l'emplacement de la tumeur et sa relation avec les tissus environnants. L'avantage principal pour les traitements HIFU, est la possibilité de réaliser des cartographies de température. Il est ainsi possible tout au long du traitement d'observer les modifications thermiques et de s'assurer de la qualité du ciblage. De plus, l'injection d'un produit de contraste permet d'identifier la zone qui a été dévascularisée par les HIFU et donc de la qualité du traitement. Toutefois, l'imagerie IRM souffre d'une cadence d'acquisition assez faible qui conduit à des compromis sur la résolution des images et le volume d'acquisition pour obtenir des cadences de l'ordre d'une image par seconde. De plus, le mouvement de la zone cible (déformation due à la respiration par exemple) demande des corrections ou des recalages qui ralentissent également la cadence d'image. De plus, tous les patients ne peuvent pas accéder à l'imagerie IRM (porteurs de pacemaker, personnes obèses, ...). Enfin, la disponibilité et le coût de cette procédure se révèlent également être un frein pour une utilisation en routine clinique dans de nombreux pays [87], [88].

L'imagerie ultrasonore permet, quant à elle des cadences d'images rapides, voire ultra-rapides (20 à 1000 images par seconde selon les techniques) avec une résolution d'une centaine de micromètres selon la fréquence utilisée. La résolution des images échographique est cependant limitée par la profondeur de l'image. De plus, il n'existe pas à ce jour de méthode permettant une mesure fiable de température durant les traitements HIFU. De même l'identification de la zone traitée est souvent difficile. Le plus souvent, une zone hyperéchogène apparaît sur les images en raison de l'ébullition produite, mais ne permet de définir précisément les contours de la zone traitée. L'injection d'agent de contraste est toutefois possible pour visualiser la zone coagulée et a montré de bons résultats, tout comme les techniques d'élastographie. Enfin, le faible coût et la disponibilité de cette technologie se révèlent également être de véritables atouts [87], [88].

Il n'existe donc pas de méthode parfaite pour guider les traitements HIFU. Dans la pratique clinique, la méthode apparaissant comme la plus pertinente selon l'application est utilisée. Par exemple, lors des traitements des tremblements essentiels le niveau de précision requis est tel que l'IRM s'impose pour être certain de la zone qui sera chauffée, d'autant qu'une seule exposition ultrasonore est nécessaire [89], [90]. Pour les traitements des cancers de prostate, le guidage est fait par fusion d'IRM (permettant de visualiser la tumeur) [91] et d'échographie (permettant de planifier le traitement et de voir la zone traitée par injection d'agent de contraste) [92]. Pour le traitement des tumeurs hépatiques, l'intégralité des traitements est guidée par échographie.



d) État de l'art de la technologie

Bien que les ultrasons focalisés soient aux premiers stades de développement et d'adoption par le corps médical, ils ont le potentiel de transformer la prise en charge de nombreuses pathologies lourdes. La compétition internationale dans le domaine des HIFU est déjà féroce, le rythme de la recherche et du développement, des publications, mais aussi des traitements des patients et du nombre d'industriels ayant tous augmentés considérablement au cours des dernières années. Certaines applications de la technologie sont maintenant utilisées en clinique à travers le monde (hypertension, nodules thyroïdiens, métastases et tumeurs hépatiques, dyskinésie de la maladie de Parkinson, fibroadénomes et tumeurs du sein, tumeurs du rein, ... [93]). Certaines applications sont même approuvées par la FDA (Food and Drug Administration, administration américaine de la santé) comme par exemple le traitement du cancer de la prostate, des métastases osseuses, des tremblements essentiels, des fibromes utérins ou encore des tremblements dominants de la maladie de Parkinson [93]. Parmi ces applications certaines, comme, par exemple, le traitement des tremblements essentiels ou des métastases osseuses, sont remboursés par le système de santé américain. D'autres utilisations sont encore en cours de recherche, avec des opportunités pour les patients de participer à des essais cliniques dans les principales institutions de la recherche médicale du monde. Et encore plus d'applications en sont aux premiers stades de la recherche technique. Au total cette technologie concerne aujourd'hui plus de 125 applications médicales dans le monde [93].

6. Application des HIFU au traitement des cancers du sein

L'utilisation des HIFU pour le traitement des tumeurs du sein n'est pas une idée nouvelle et certains résultats cliniques ont déjà été rapportés [66], [88], [94]–[100]. Différents dispositifs sont aujourd'hui utilisés en recherche pour traiter les cancers du sein par HIFU. Les dispositifs pour lesquels le nombre de patients inclus sont les plus importants sont le Sonalleve de la société Philips [101], [102] et le JC de la société HAIFU [103], [104], **Figures 1.23**.



Figure 1.23. (a) Dispositif Sonalleve de la société Philips pour lequel le traitement est guidé par IRM. (b) Dispositif JC de la société HAIFU pour lequel le traitement est guidé par imagerie ultrasonore.

Comme évoqué en début de chapitre la prise en charge des cancers du sein est aujourd'hui très codifiée [16], [21] et présente un taux de succès fort, notamment pour de petites tumeurs prises en charge précocement pour lesquelles la survie nette à 5 ans est estimée autour de 90% [105]–[108]. Une technique telle que les HIFU est séduisante de par ses avantages, notamment le fait d'être un traitement non-invasif, mais dans un contexte où il est particulièrement long et difficile de démontrer son efficacité. De plus, les premiers résultats cliniques décrivent des durées de traitement qui ne positionne pas la technique favorablement par rapport à la chirurgie. Par exemple, les résultats de Knuttel et al. décrivent un temps de procédure total de près de 2h30 pour traiter une tumeur de deux centimètres de diamètre par HIFU [96]. Ce temps s'explique d'une part en raison de la nécessité de juxtaposer en moyenne 25 lésions élémentaires sous guidage IRM, impliquant un temps

d'insonification de 1h30 [96]. D'autre part, la mise en place de la procédure, les temps d'acquisition IRM et l'ensemble des validations après chaque déplacement jouent également sur le temps total de la procédure [96], [109]. Dans un contexte clinique ordinaire, ce type de tumeur est généralement pris en charge avec une chirurgie conservatrice et d'une durée d'environ trente minutes [110].

Plus important encore les taux de succès rapportés dans les différentes études varient entre 20 et 100% selon le système utilisé, la technique utilisée pour le guidage, le protocole d'ablation, l'inclusion des patientes ou encore probablement par l'hétérogénéité du tissu mammaire [94]–[96], [98], [110]. Il est donc pour l'instant difficilement concevable que les HIFU puissent concurrencer une résection chirurgicale sans une plus grande reproductibilité des traitements, une efficacité proche de 100% et des temps de traitements au moins équivalents.

Pour toutes ces raisons, il y a toujours une place pour des recherches de rupture dans le développement de nouvelles modalités de traitement. Les HIFU ont le potentiel pour effectuer des traitements efficaces en améliorant les résultats esthétiques par l'absence de cicatrices sur le sein, permettant ainsi de réduire les séquelles physiques et psychologiques. Les HIFU offrent la possibilité de mettre en place une thérapie complètement non invasive, évitant ainsi les complications potentielles associées à l'anesthésie générale et à la chirurgie. De plus, une administration plus précoce des thérapies systémiques est possible puisque les temps de récupération post-HIFU sont courts [111]. Enfin, pour le traitement de petites tumeurs peu agressives, les échantillons récupérés lors des biopsies pourraient suffire pour définir les traitements adjuvants nécessaires, ce qui pourrait positionner les HIFU de manière convaincante pour un traitement sans analyse anatomopathologique de la tumeur traitée.

III. Transducteur HIFU torique croisé

Au sein du LabTAU (**L**aboratory of **T**herapeutic **A**pplications of **U**ltrasound), une nouvelle génération de sondes HIFU a été développée dans le but de réduire les temps de traitement lourd et de ne plus être dépendant des déplacements mécaniques robotisés. Ces transducteurs sont basés sur une géométrie torique croisée. Les premiers transducteurs développés avaient pour application le traitement des métastases hépatiques de manière peropératoire. Au cours de la laparotomie, pratiquée par le chirurgien pour intervenir sur certaines parties du foie, la sonde était directement apposée au contact du foie pour traiter des métastases.

1. Géométrie torique croisée

Une sphère est une surface formée par la révolution d'un cercle de rayon R_c autour d'un axe, **Figure I.24a**. Un tore est une surface également formée par la révolution d'un cercle de rayon R_c autour d'un axe, mais contrairement à une sphère le centre du cercle est situé à une distance d de l'axe de révolution, **Figure I.24b et 24c**. Lorsque cette distance d est supérieure à R_c la surface créée est un tore ouvert, c'est-à-dire avec une ouverture au centre, **Figure I.24b**. Si la distance d est inférieure à R_c , il s'agit alors d'un tore croisé, **Figure I.24c**.



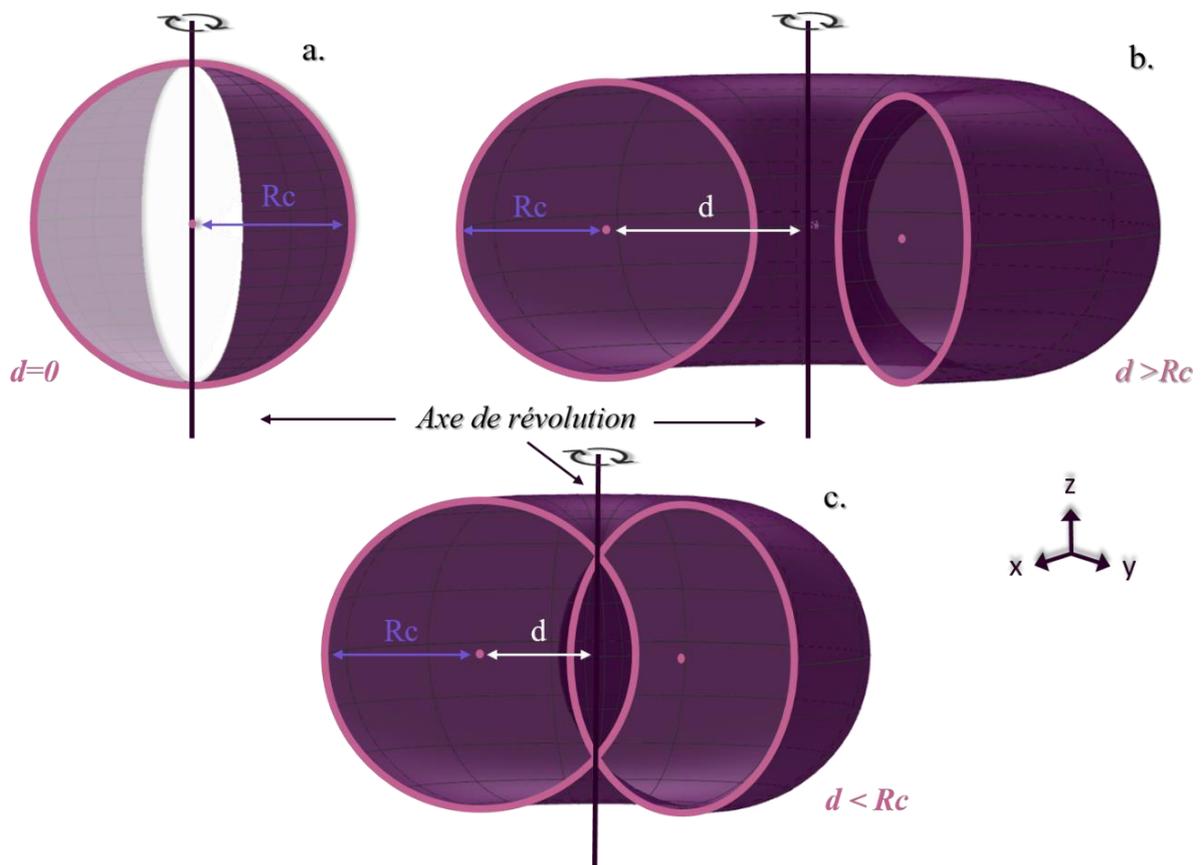


Figure I.24. (a) formation d'une sphère par rotation d'un cercle dont le centre est sur l'axe de révolution, (b) formation d'un tore ouvert par rotation d'un cercle dont le centre est à une distance $d > R_c$ de l'axe de révolution, (c) formation d'un tore croisé par rotation d'un cercle dont le centre est à une distance $d < R_c$ de l'axe de révolution.

Un tore peut finalement être défini par les équations suivantes :

$$\begin{aligned}
 x(u, v) &= (d + R_c \cdot \cos(v)) \cdot \cos(u) \\
 y(u, v) &= (d + R_c \cdot \cos(v)) \cdot \sin(u) \\
 z(u, v) &= R_c \cdot \sin(v)
 \end{aligned}
 \quad \left(d - \sqrt{X^2 + Y^2} \right)^2 + Z^2 = R_c^2$$

Équations I.11. Équations paramétriques avec u et v appartenant à l'intervalle $[0, 2\pi]$.

Équation I.12. Équation d'un tore en coordonnées cartésiennes.

Un tore croisé est composé de deux enveloppes : une externe (Figure I.25a) et une interne (Figure I.25b). La géométrie du transducteur développé (Figures I.25d&e) est basée sur l'enveloppe interne d'un tore croisé, plus particulièrement sur une portion de l'enveloppe interne, Figure I.25c.

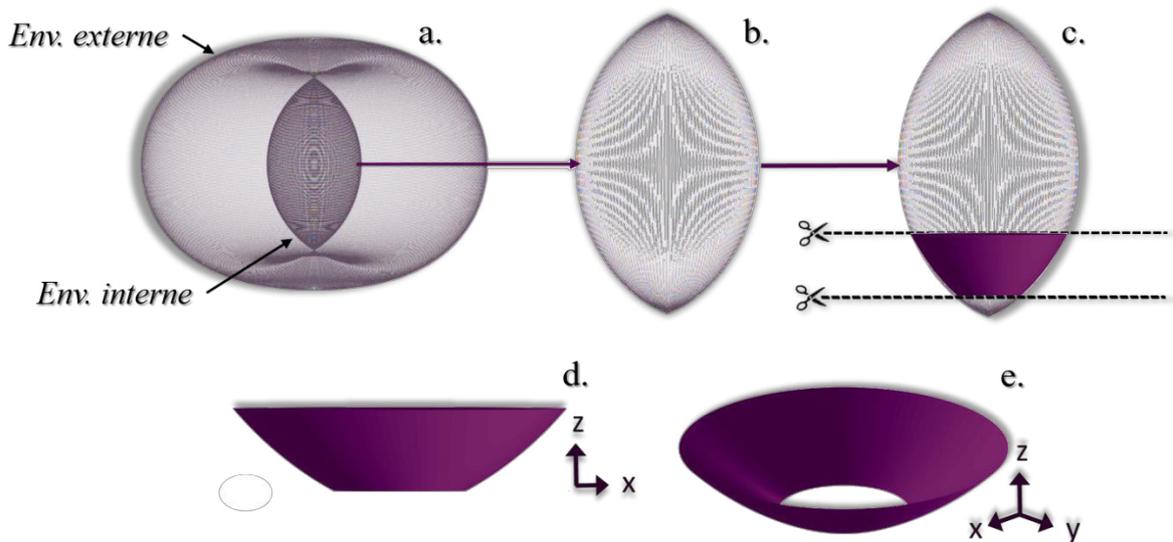


Figure 1.25. (a) Surface torique croisée contenant une enveloppe interne et externe. (b) Enveloppe interne seule d'un tore croisé. (c) Portion de l'enveloppe interne d'un tore croisée utilisée pour former le transducteur. (d) et (e) Représentation de la forme du transducteur basé sur une enveloppe interne d'un tore croisé.

2. Focalisation torique

Un tore croisé ne possède pas un rayon de courbure comme une sphère, mais deux. La surface d'un tore croisé est composée d'une part, d'une multitude de cercles parallèles aux plans ZX et ZY. L'ensemble de ses composantes focalise sur leur centre propre, formant ainsi un anneau de focalisation de rayon d , **Figure 1.26a**. D'autre part, la surface d'un tore croisé est également composée d'une multitude de cercles dits horizontaux, qui sont parallèles au plan XY, formant ainsi un second rayon de courbure. Ces composantes focalisent tous en un point situé au centre du volume, **Figure 1.26b**. Alors qu'une sphère focalise en un point unique, un tore croisé permet une double focalisation simultanée au niveau du plan focal ($Z=Rc$) : ponctuelle et annulaire.

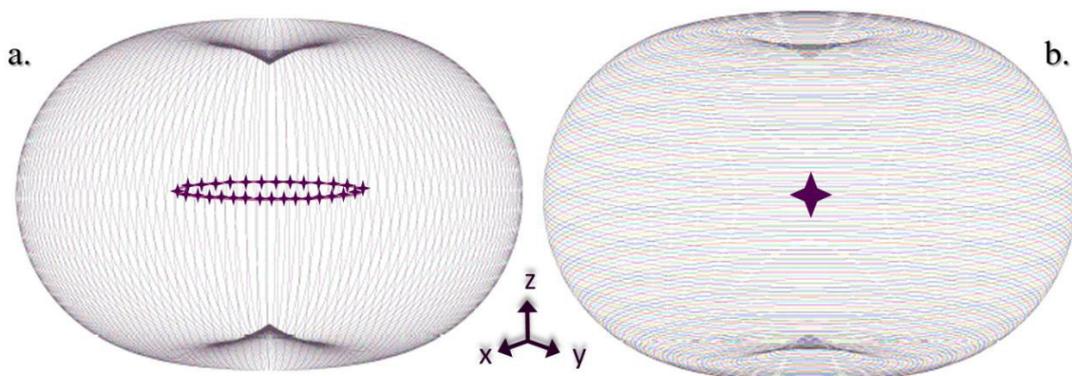


Figure 1.26 (a) Focalisation annulaire et (b) focalisation ponctuelle, les deux au niveau du plan focal du tore.

Enfin, la nature croisée du tore induit un croisement des faisceaux ultrasonores situé entre le plan focal et le transducteur, **Figure 1.27**. Ce croisement donne naissance à une troisième zone focale, nommée « zone de recouvrement ».



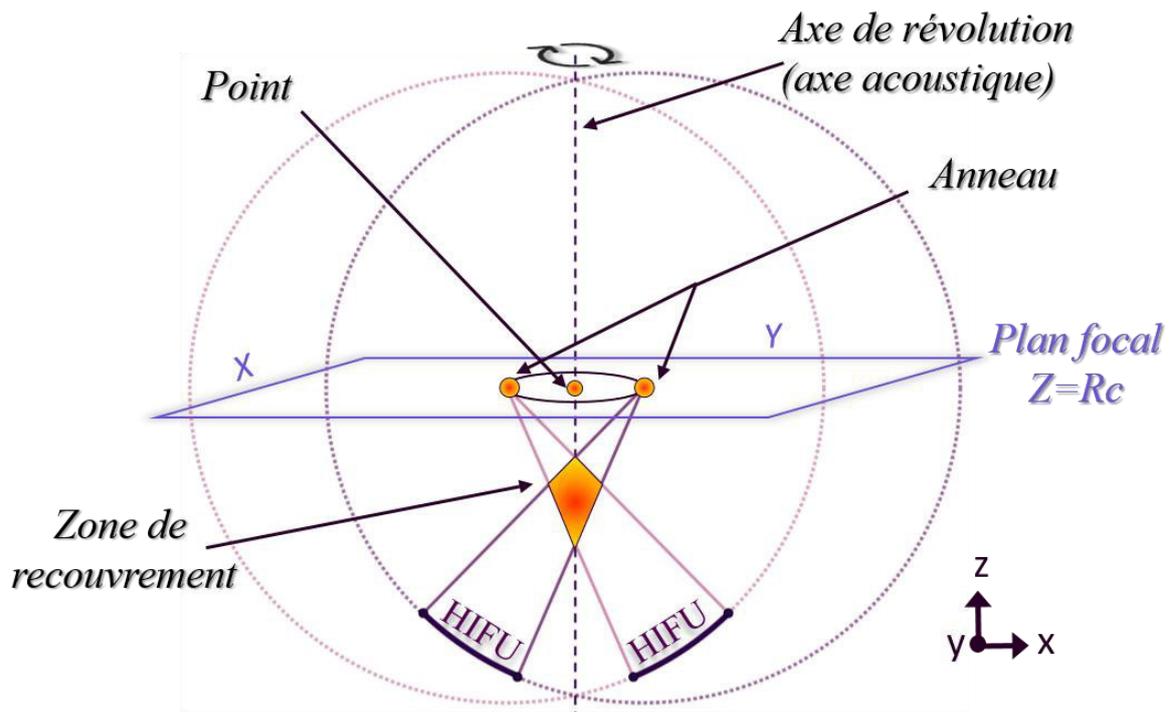


Figure I.27 : Schéma géométrique des zones focales d'un transducteur torique en 2D dans le plan ZX, par révolution ce schéma est identique dans le plan ZY.

3. État de l'art de la technologie

a) Sonde de traitement

C'est basé sur ce principe qu'a été développée la sonde *MFOCUS 3* dédiée aux traitements des métastases hépatiques sans nécessiter de déplacements mécaniques. La surface émettrice de cette sonde provient, comme expliquée dans le paragraphe III.1, d'une portion de l'enveloppe interne d'un tore croisé. Le rayon de courbure du cercle générateur est de 70 mm. La distance d , entre le centre du cercle et l'axe de révolution a été fixée à 15 mm. Ainsi, l'anneau de focalisation possède un diamètre de 30 mm et est situé dans le plan focal à 70 mm. L'ouverture circulaire centrale, nommée diamètre d'imagerie $D_{\text{écho}}$, est de 26 mm. Cet espace permet de loger une sonde échographique convexe de 192 éléments et de 23 mm de diamètre fonctionnant à 7 MHz (Vermon, Tours, France). La sonde échographique est intégrée dans un support en Inox puis collée au centre du transducteur de thérapie. De cette manière, le plan d'imagerie est aligné avec l'axe acoustique du transducteur HIFU. Enfin, l'enveloppe interne du tore a été interrompue de façon à ce que le diamètre du transducteur, dit diamètre extérieur D_{ext} , soit de 67 mm, permettant ainsi une utilisation manuelle du dispositif, **Figure I.28**.

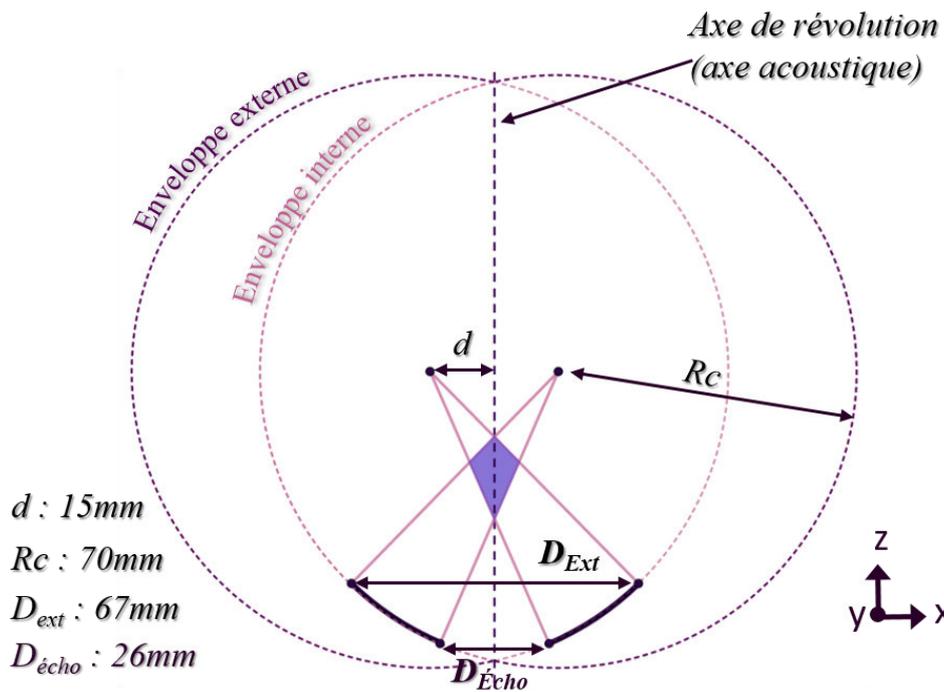


Figure 1.28. Caractéristiques géométriques de la sonde MFOCUS 3.

La **Figure 1.29** montre les champs de pression mesurés dans l'eau pour le transducteur de la sonde MFOCUS 3. La zone focale dans le plan à 70 mm du transducteur est bien un cercle de 15 mm de rayon avec une zone focale au centre. De même la zone de recouvrement présente bien une forme de quadrilatère dont le maximum, correspondant au croisement des diagonales, se situe à 51 mm du transducteur. De par le fait que le transducteur n'est constitué que d'une portion de tore, le même phénomène de diffraction que celui présent pour les transducteurs sphériques est observé. Par conséquent, le point de focalisation est une ellipsoïde et l'anneau est également formé d'ellipsoïdes.

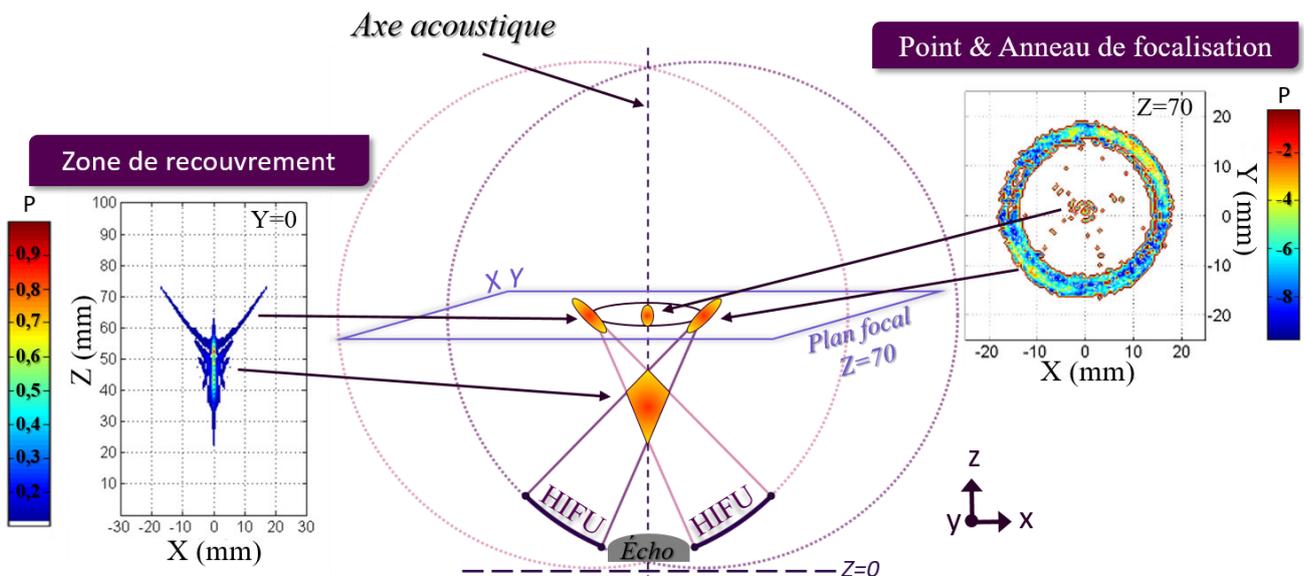


Figure 1.29. Représentations géométriques montrant la tri-focalisation torique et des champs de pression dans l'eau normalisés par rapport au maximum de pression



Sur la base de ces caractéristiques géométriques, le transducteur réalisé par la société Imasonic (Voray-sur-l'Ognon, France) est constitué d'un matériau piezo-composite qui repose sur un backing solide. La fréquence de fonctionnement du transducteur HIFU est de 2,5 MHz. Le transducteur est découpé en 32 anneaux concentriques équi-surfaciques de $78,1 \text{ mm}^2 \pm 0.7 \text{ mm}^2$. Pour des raisons de fabrication, la surface est constituée de 4 secteurs radiaux. Cependant, l'électronique présente initialement dans la sonde fusionne ces quarts de surface pour un fonctionnement unique avec 32 anneaux émetteurs concentriques équi surfaciques. La surface moyenne des éléments est de $78,1 \text{ mm}^2 \pm 0.7 \text{ mm}^2$, la surface émettrice totale du transducteur représente alors 25 cm^2 . Le refroidissement du transducteur se fait simultanément par les faces avant et arrière du transducteur. En face avant, le transducteur est équipé d'une enveloppe remplie d'eau à 6°C . L'enveloppe est fixée par une bague qui se visse sur le boîtier du transducteur. Cette bague contient un joint torique pour assurer l'étanchéité. À l'intérieur de l'enveloppe un vortex est créé, assurant ainsi un mouvement circulaire tourbillonnant assurant un passage d'eau refroidie sur la totalité de la surface du transducteur. Le vortex est initié par une arrivée d'eau latérale unique, via un diffuseur qui a pour rôle de rendre le flux tangentiel au transducteur. L'eau est ensuite aspirée par une double évacuation située au centre sur le support de la sonde échographique, **Figure I.30a&b**. En face arrière, le « backing solide » se termine par une surface plane lisse sur laquelle un circuit de refroidissement en Inox vient se reposer afin d'assurer le refroidissement de la face arrière du transducteur par diffusion thermique. L'arrivée et l'évacuation d'eau des deux systèmes de refroidissement sont communes et se font latéralement sur le boîtier de la sonde, **Figure I.30a&b**.

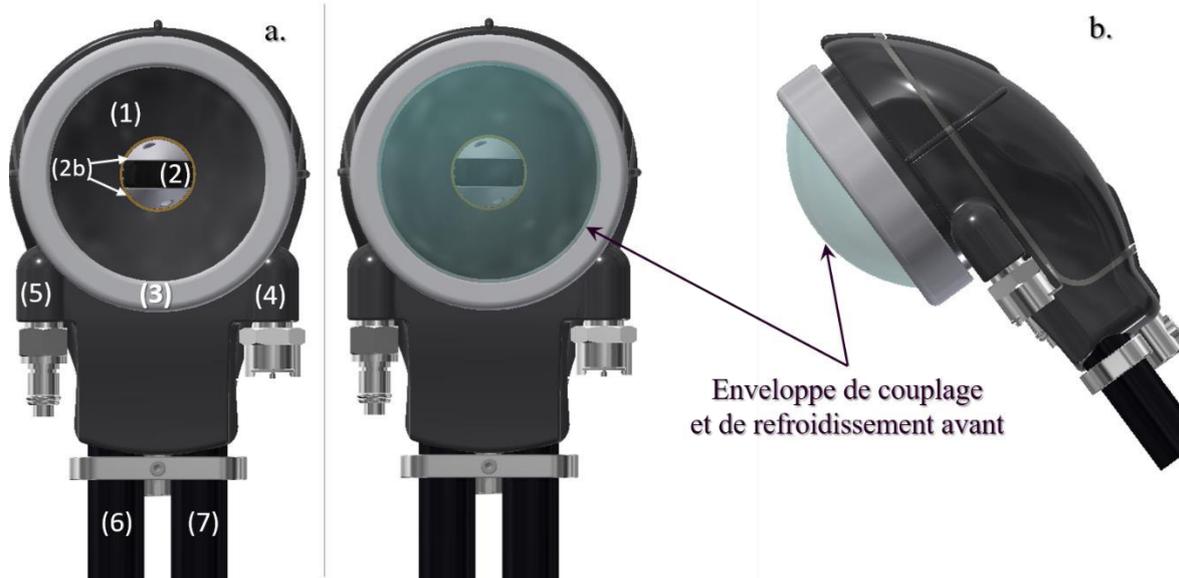


Figure I.30. (a) sonde HIFU avec en (1) le transducteur, en (2) la sonde d'échographie, en (2b) le support inox de la sonde échographie comprenant les 2 sorties d'eau, en (3) la bague utilisée pour le maintien de l'enveloppe de couplage et de refroidissement, en (4) l'arrivée eau de la sonde et en (5) l'évacuation d'eau de la sonde, en (6) le câble puissance et enfin en (7) le câble d'imagerie. (b) Sonde HIFU équipée de son enveloppe de couplage.

La pression dans les différentes zones focales est très différente comme le montrent les simulations réalisées via le logiciel CIVA Médical interne au LabTAU. Lorsque tous les éléments émettent avec la même phase, le maximum de pression est déposé au sein de la zone de recouvrement et représente 88% de la pression totale émise. Dans l'anneau focal se trouve environ 7% de la pression totale émise et 4% au centre de l'anneau. Ainsi, de manière contre-intuitive, la lésion produite en focalisation naturelle se trouve au niveau de la zone de recouvrement et non au niveau du plan situé à la distance R_c comme avec un transducteur sphérique. Le volume de la zone de recouvrement permet à elle seule la création d'une lésion homogène sur un volume important pouvant atteindre 7 cm^3 en 40 secondes de traitement. Cette lésion représente la lésion dite élémentaire d'une sonde torique. La **Figure I.31**

montre deux lésions produites par un transducteur sphérique et un transducteur torique dont toutes les caractéristiques sont égales par ailleurs. Seule la distance d entre l'axe de révolution et le centre du cercle change. Cette valeur d vaut 15 mm pour le transducteur torique et 0 mm pour le transducteur sphérique.

Les lésions ont été simulées dans des tissus hépatiques non perfusés. Les paramètres de traitement étaient une puissance acoustique de 100W appliquée durant 45 secondes. Le **tableau I.2** décrit les caractéristiques des simulations réalisées. Comme le maximum de pression se situe dans la zone de recouvrement la lésion produite est plus proche du transducteur lorsque celui-ci est de forme torique (**Figure I.31b**) alors qu'un transducteur sphérique crée une lésion à la distance correspondant au rayon de courbure, soit plus en profondeur (**Figure I.31a**). Tout en gardant l'effet de focalisation, la zone de recouvrement est environ 30 fois plus volumineuse que la zone focale sphérique, conduisant à une lésion plus volumineuse.

Transducteurs		Tissus biologiques	
Rayon de courbure	70 mm	Température initiale	37°C
Diamètre	70 mm	Coefficient d'absorption	7,2 Np.m ⁻¹ .MHz ⁻¹
Fréquence	2,5 MHz	Masse volumique	1060 kg.m ⁻³
Ouverture centrale	26 mm	Chaleur spécifique	3700 J.Kg ⁻¹ .°C ⁻¹
d transducteur sphérique	0 mm	Conductivité thermique	0,5 W.m ⁻¹ .°C ⁻¹
d transducteur torique	15 mm	Temps équivalent à 43°C	14400 s

Tableau I.2. Caractéristiques des transducteurs et des tissus biologiques utilisés dans les simulations [112].

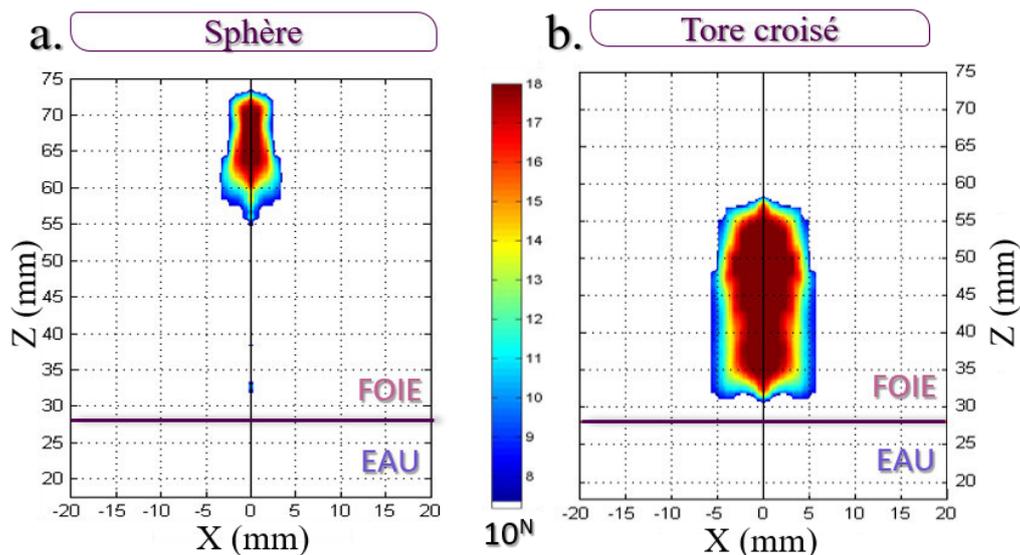


Figure I.31. (a) Lésion élémentaire produite par un transducteur sphérique (b) Lésion produite dans les mêmes tissus par un transducteur torique. Selon une échelle en temps équivalent à 43°C exprimé en 10^N.



En appliquant des lois de retards sur les différents éléments du transducteur il est possible de modifier la répartition de pression entre les différentes zones de focalisation et de tirer avantage de l'anneau, notamment pour élargir une lésion HIFU. Lors des traitements cliniques des métastases hépatiques, différentes phases sont appliquées sur les 32 éléments du transducteur pour obtenir la lésion HIFU la plus large possible sans avoir besoin de déplacer la sonde HIFU. La lésion est obtenue avec 10 focalisations différentes faisant intervenir des anneaux focaux de différents diamètres, placés à différentes profondeurs et avec différents niveaux de pression selon les besoins [113]. La **Figure I.32** représente la simulation de la création d'une lésion HIFU produite lors des traitements cliniques des métastases hépatiques avec la contribution de la zone focale annulaire pour élargir la zone traitée.

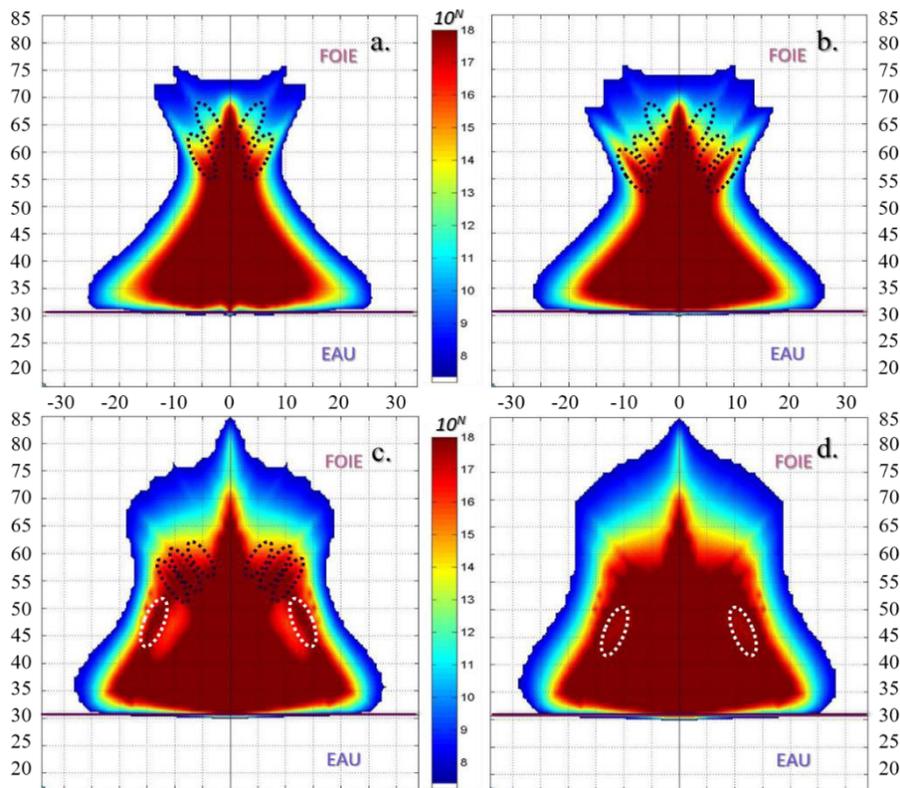


Figure I.32 . Sur les figures a, b, c et d qui représentent le temps équivalent à 43°C ayant dépassé 14400 secondes la position des anneaux est indiqué par des ellipses en pointillées noirs pour les focalisations toriques intérieure et en blanc pour la focalisation extérieure. Les figures représentent l'évolution de la lésion au bout de 90 secondes (a), 130 secondes (b), 340 secondes (c) et 370 secondes (d). Selon une échelle en temps équivalent à 43°C exprimé en 10^N .

En focalisation électronique, il est possible de focaliser avec un transducteur torique croisé basé sur l'enveloppe interne, comme l'est MFocus 3, en focalisation torique externe **Figures I.33** (transducteur virtuel moulé sur l'enveloppe externe). Ainsi, la zone de recouvrement n'est plus entre le transducteur et l'anneau de focalisation, mais au-delà et l'orientation des ellipses de l'anneau se retrouvent orientées différemment (**Figures I.33**) comme ceux entourés en blanc sur les **Figures I.32c&d**.

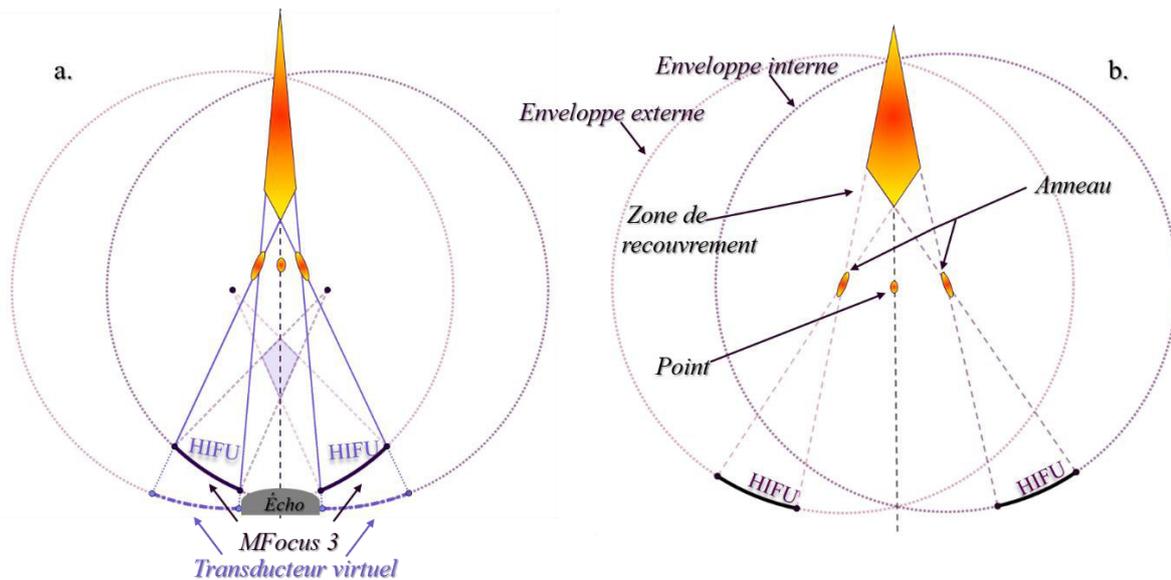


Figure 1.33 avec en a le transducteur MFocus 3 focalisant électroniquement comme un tore extérieur (représenté par le transducteur virtuel) et en b un schéma illustrant le principe de focalisation en tore extérieur.

Finalement, l'utilisation d'un transducteur torique permet des ablations 30 fois plus rapides par rapport à un transducteur sphérique équivalent ($10,50 \text{ cc} \cdot \text{min}^{-1}$ vs $0,35 \text{ cc} \cdot \text{min}^{-1}$) en raison de ces trois zones focales dont la forme, la position et l'amplitude de pression peuvent être modulées.

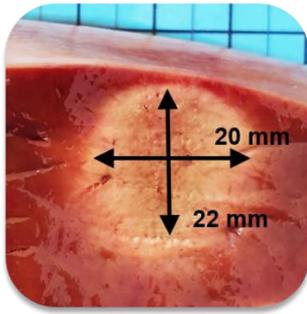
c) Résultats

Ce dispositif permet de traiter des métastases hépatiques mesurant jusqu'à 3 cm de diamètre en 6 minutes sans avoir besoin de déplacer mécaniquement la sonde. Celle-ci est tenue à la main par le chirurgien qui place la sonde sur le foie sous guidage échographique jusqu'à cibler la métastase. Une fois en position, le traitement dure 6 minutes, ainsi la robotisation habituelle des dispositifs HIFU qui nécessitent le plus souvent des mécanismes précis de déplacement des sondes pour juxtaposer les lésions élémentaires de petites tailles, n'est plus nécessaire.

De nombreux résultats ont été publiés allant d'expérimentations de laboratoire au stade d'essai clinique [91]–[97]. Selon l'objectif fixé, ces études ont montré un taux d'ablation pouvant varier de $9,2 \text{ cm}^3 \cdot \text{min}^{-1}$ à $15,4 \text{ cm}^3 \cdot \text{min}^{-1}$ ainsi que le fait que les ablations réalisées par un transducteur torique sont indépendantes de la perfusion de l'organe cible, en l'occurrence ici le foie. Les **Figures 1.34a, b et c** montrent respectivement une lésion élémentaire en focalisation naturelle, une lésion élémentaire réalisée en focalisation électronique à distance de la surface et enfin une lésion réalisée en focalisation électronique lors d'un traitement clinique et mesurant jusqu'à 56 mm de grand axe. Aucun déplacement mécanique n'a été nécessaire pour les réaliser.

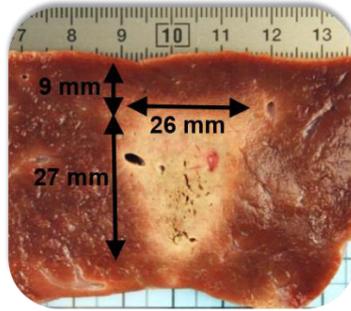


Focalisation naturelle

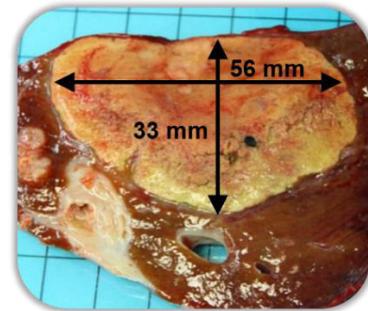


a.

Focalisation dynamique



b.



c.

Figure I.34. (a) lésion élémentaire de 6 cm^3 sur du foie in-vivo en 45 secondes ($8 \text{ cm}^3 \cdot \text{min}^{-1}$), (b) lésion de 18 cm^3 réalisée sur du foie in-vitro en 70 secondes ($15.4 \text{ cm}^3 \cdot \text{min}^{-1}$), (c) lésion de 55 cm^3 réalisée sur du foie in-vivo en 6 minutes et 10 secondes ($9.2 \text{ cm}^3 \cdot \text{min}^{-1}$). L'ensemble de ces lésions ont été réalisées avec le transducteur torique développé.

À ce jour, ce dispositif a permis de traiter 27 métastases chez 35 patients lors d'un essai clinique de phase I-II [116], [117].

Conclusion du premier chapitre

Les cancers du sein sont une cause de santé publique au rang mondial, de nos jours le taux de survie est élevé, mais la prise en charge des patientes reste traumatisante et à l'origine de séquelles physiques et psychologiques graves. Malgré le frein des temps de traitements lourds et de la nécessité de machineries robotisées complexes, les ultrasons focalisés présentent un fort potentiel pour traiter les tumeurs de sein de façon totalement non invasive. Le transducteur torique développé par le LabTAU, pour traiter les métastases hépatiques en peropératoire, a montré un temps de traitement 30 fois plus rapide et sans nécessité de robotisation contrairement aux approches classiques du domaine. Cette génération de transducteurs présente un atout de taille pour permettre le passage des traitements HIFU en routine clinique pour traiter les cancers du sein. Dans le but d'amener cette nouvelle technologie au rang clinique dans le cadre des traitements des cancers du sein, différents objectifs ont été fixés dans le cadre de ce projet de thèse.

Premièrement, une étude sur le tissu mammaire a été réalisée afin de caractériser le comportement des ultrasons au sein de ce tissu particulier. Ce tissu est un milieu complexe et peu de travaux dans la littérature abordent sa caractérisation acoustique. Ce travail a permis d'acquérir les connaissances nécessaires pour permettre l'élaboration des paramètres de traitements et les premières applications non invasives de traitement HIFU avec le dispositif thérapeutique existant (MFocus 3). Les expérimentations réalisées sur échantillons mammaires humains ont permis d'évaluer la faisabilité et l'innocuité d'un traitement HIFU non-invasif par un dispositif HIFU torique.

Basé sur les contraintes liées à l'anatomie du sein et les conclusions de cette première étude, une nouvelle approche a été développée dans le but d'élargir le volume traité sans impliquer de temps de traitements lourds ou encore l'introduction de déplacements mécaniques. Cette solution brevetée consiste en une focalisation électronique particulière du faisceau HIFU, une focalisation multi-torique, permettant ainsi de désaxer le dépôt de pression de l'axe acoustique et de pouvoir ainsi élargir davantage la zone traitée. Ce développement a nécessité une phase de calculs théoriques, une étude numérique, le développement d'outils numériques permettant de définir les paramètres de focalisation, le développement d'un logiciel permettant d'utiliser cette solution au sein de la plateforme HIFU présente au laboratoire. Enfin, un développement électronique a également été entrepris afin de pouvoir appliquer la solution sur le dispositif thérapeutique existant. Ainsi, des mesures de champ de pression ainsi que les premières expérimentations in vitro ont pu être réalisées. Faisant ainsi passer la solution du stade conceptuel au rang de réalité physique.

Compte tenu des limites du dispositif existant et de la nouvelle solution à intégrer, le développement et la conception d'un nouveau dispositif thérapeutique basée sur une nouvelle géométrie torique a été entrepris. Une étude numérique a été réalisée afin de déterminer les caractéristiques du transducteur. Le travail de conception électro-mécanique a ensuite été réalisé. Une fois le nouveau dispositif fonctionnel, l'évaluation de ses performances a été réalisée à travers diverses mesures acoustiques. Le nouveau dispositif de thérapie a ensuite pu être utilisé dans le cadre de deux applications: le traitement des cancers du sein et celui des métastases hépatiques. Une étude numérique visant à déterminer les paramètres de focalisation adaptés aux objectifs thérapeutiques a été réalisée et les premiers essais in vitro ont pu être menés.



Chapitre II : Caractérisation acoustique du tissu mammaire et première application extracorporelle d'un traitement HIFU avec une sonde torique.

Introduction

Les HIFU sont déjà suggérés depuis plusieurs années pour traiter les cancers du sein. Comme cela est mentionné dans le chapitre I, plusieurs équipes à travers le monde se sont intéressées aux traitements par HIFU des cancers du sein [88], [94]–[97], [109]. Les HIFU ont le potentiel pour proposer des traitements avec moins de séquelles physiques et psychologiques par l’absence d’actes invasifs et donc des complications associées mais également en permettant l’administration des traitements adjuvants sans délai après l’intervention HIFU [121]. Cependant, le taux de succès décrit dans les essais déjà menés varie de 20 à 100%, et peut s’expliquer par le dispositif HIFU utilisé, la modalité d’imagerie utilisée, du protocole, de la sélection des patientes et encore probablement en raison de l’hétérogénéité du tissu mammaire [95]. En effet, bien que le tissu mammaire présente une excellente fenêtre acoustique pour envisager des traitements HIFU. Deux facteurs sont à prendre en compte : sa mobilité synchronisée sur la fréquence respiratoire et son architecture interne. Il s’agit d’un tissu particulièrement hétérogène, par la présence des lobes de glande mammaire englobés par du tissu grasseux avec des zones calcifiées et fibrotiques plus ou moins importantes. En plus de l’hétérogénéité architecturale, il existe une variabilité intra et inter-individu forte. En effet, comme expliqué dans le chapitre I, il existe différentes densités mammaires selon le classement BI-RADS. Cette densité évolue au cours de la vie d’une femme et n’est pas la même d’une patiente à une autre. Il existe peu d’informations dans la littérature concernant les propriétés acoustiques du tissu mammaire. Les études ont été réalisées sur une plage allant de 3 à 13MHz et les valeurs du coefficient d’atténuation obtenues sont comprises entre 0.07 et 0.23 Np.cm⁻¹.MHz^{-0.6 à 1.4} [122]. Cette grande variabilité peut être expliquée par les diverses techniques utilisées, l’hétérogénéité tissulaire et également par les différentes densités mammaires.

En conséquence, des améliorations sont nécessaires pour optimiser les traitements HIFU du sein et également obtenir une meilleure connaissance des propriétés acoustiques du tissu mammaire. Comme présenté dans le chapitre précédent, un transducteur torique permet des lésions volumineuses, rapides et homogènes sans nécessiter de déplacements mécaniques. La sonde torique, MFocus 3, développée pour le traitement peropératoire des métastases hépatique possède des performances intéressantes qui ont été montrées à travers plusieurs essais [113]–[115], [117], [123]. Sur la base de ces résultats, il est maintenant possible d’envisager un traitement totalement non invasif avec ce dispositif en utilisant avantageusement les possibilités de focalisation électronique. Le premier objectif clinique fixé sera le traitement des adénocarcinomes mammaires de moins de 2 cm de diamètre, localisés à 2 cm de profondeur sous la peau. Comme le tissu mammaire est un milieu d’application nouveau pour le dispositif et pour le LabTAU, la première étape de l’étude présentée dans ce chapitre consiste à caractériser les propriétés acoustiques du tissu mammaire humain pour pouvoir déterminer les paramètres de traitements optimaux afin de créer des lésions HIFU répondant à l’objectif clinique fixé. Les objectifs de l’étude présentée dans ce chapitre étaient (i) de mesurer l’atténuation ultrasonore du tissu mammaire en tenant compte des différentes densités, avant et après l’application d’un traitement HIFU non-invasif dont les paramètres ont été simulés numériquement (ii) et de démontrer la possibilité de créer une lésion HIFU large et rapide (>2 cm de diamètre avec une insonification inférieure à la minute) de façon totalement non invasive sur des échantillons humains de tissu mammaire.

I. Matériel et méthode

1. Échantillons

L’étude a été menée entre janvier 2017 et février 2020 sur 30 pièces, après approbation par un comité de protection des personnes local. Pour être éligible les patientes devaient être âgées de 18 ans



révolus, ne pas être enceintes, avoir un état clinique satisfaisant (statut de performance Eastern Co-operative Oncology Group « ECOG » de 0 ou 1) et avoir été diagnostiquées d'un cancer du sein non inflammatoire, unilatéral et unifocal. Les patientes incluses avaient toutes signé un consentement éclairé.

Les expérimentations ont été réalisées sur un volume de tissu mammaire sain provenant des mastectomies. Lors de l'acte chirurgical, la totalité du sein était retirée. Afin d'éviter toute interférence avec les analyses histologiques réalisées pour la prise en charge des patientes, les échantillons utilisés dans cette étude étaient prélevés par l'anatomopathologiste à distance de la tumeur. Ainsi, pour favoriser le prélèvement, la taille du foyer ainsi que le volume mammaire étaient pris en compte dans l'inclusion des patientes. Les échantillons étaient prélevés en veillant à préserver la peau en regard de la glande mammaire. La densité mammaire était déterminée au préalable par les radiologues lors des examens d'imagerie réalisés au cours du parcours standard de la prise en charge. Finalement, 15 échantillons ont été utilisés à des fins uniques de caractérisation acoustique (mesure du coefficient d'atténuation et de la vitesse de propagation des ultrasons) et 15 échantillons ont été dédiés à l'application d'un traitement HIFU en plus d'une caractérisation acoustique.

2. Mesures acoustiques

Les échantillons étaient maintenus dans un porte échantillon développé spécifiquement pour l'étude et plongés dans une cuve d'eau dégazée chauffée à $37,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$ entre un transducteur non focalisé et un réflecteur acoustique plan, **Figure II.1**. Le transducteur et le réflecteur étaient fixés co-axialement sur un support les séparant de 123 mm. L'échantillon mammaire était maintenu entre les deux mâchoires du porte échantillon, en veillant à ne pas le compresser. Le porte échantillon était ensuite placé entre le transducteur et le réflecteur sur les rails du support, permettant une translation selon l'axe perpendiculaire à l'axe acoustique de caractérisation. Le transducteur non focalisé utilisé avait un diamètre actif de 1 cm et une fréquence centrale de fonctionnement de 2,5 MHz. Sa bande passante à -6 dB était comprise entre 2 et 3,5 MHz. Cette étude était menée à des fréquences relativement basses en raison de l'épaisseur des échantillons analysés pouvant atteindre 5 cm. Mais également pour travailler à des fréquences correspondant à la fréquence de fonctionnement du transducteur torique (MFocus 3, Chapitre I partie III) et aux fréquences utilisées pour les lésions HIFU sur tissu mammaire par d'autres groupes [95], [110].

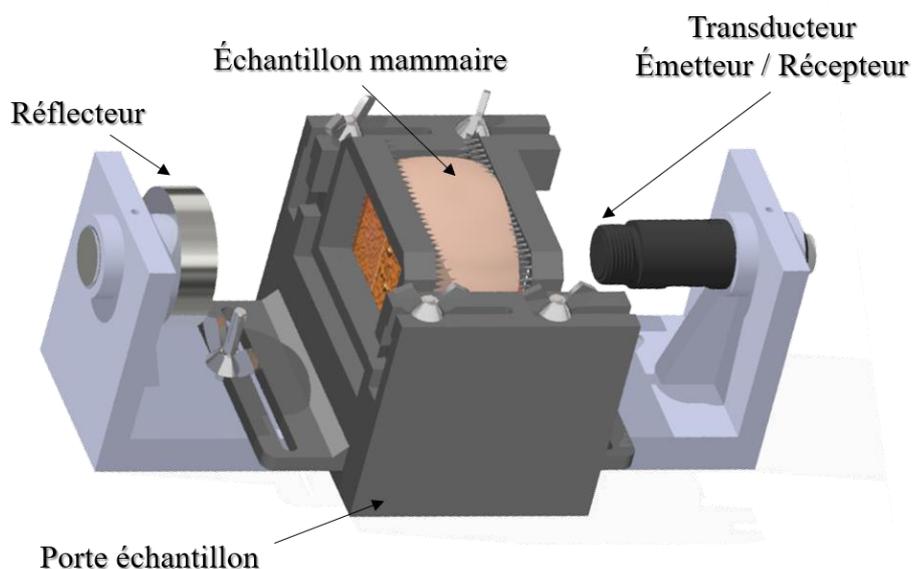


Figure II.1: Schéma du dispositif de mesure acoustique.

Afin de mesurer l'atténuation des échantillons mammaires, la méthode pulse-echo a été utilisée. Cette méthode consiste à envoyer un pulse via un générateur (DPR300, JSR Ultrasonics) à un transducteur non focalisé jouant le rôle d'émetteur acoustique en convertissant le signal électrique en un signal acoustique. Ce signal acoustique se propageait ensuite à travers l'eau dégazée puis était réfléchi par le réflecteur, avant d'être réceptionné par le transducteur qui le convertissait de nouveau, en un signal électrique. Dans cette configuration un même transducteur joue le rôle d'émetteur et de récepteur du signal acoustique. Le signal électrique obtenu était ensuite réceptionné et filtré par le générateur d'impulsion (DPR300, JSR Ultrasonics), puis était affiché et sauvegardé via un oscilloscope (WaveJet Touch 334, TELEDYNE Lecroy). L'eau dégazée et chauffée à 37°C était utilisée comme milieu de référence. Les données étaient ensuite acquises en plaçant le porte échantillon contenant le tissu mammaire entre le transducteur et le réflecteur. L'échantillon était translaté perpendiculairement à l'axe acoustique du transducteur de caractérisation et des acquisitions étaient réalisées tous les 0,5 mm afin de prendre en compte l'hétérogénéité du tissu. Entre 10 et 20 acquisitions étaient réalisées par échantillon en fonction de leur taille. À chaque point d'acquisition, le signal rétrodiffusé était également sauvegardé afin d'estimer l'épaisseur traversée par le signal acoustique. Les analyses étaient réalisées par un programme développé spécialement pour cette utilisation sous MATLAB (MATLAB 2017b, The MathWorks Inc.). Une fois le scan terminé, le porte échantillon était remis en position centrale et fixé. Une nouvelle acquisition était alors réalisée. Le traitement HIFU (décrit dans le paragraphe suivant) était appliqué à cette position sans déplacer ou même toucher le système de caractérisation. Une fois le traitement terminé, une acquisition était de nouveau réalisée en cette position puis un nouveau scan de l'échantillon était acquis.

La vitesse de propagation des ultrasons dans l'eau, S_w [m.s⁻¹], était calculée selon l'équation II.1 :

$$S_w = \frac{2d}{t_w} \quad \text{Équation II.12}$$

avec d la distance entre le transducteur [m] et le réflecteur puis t_w le temps correspondant au premier maximum du signal réfléchi dans l'eau [s]. La vitesse de propagation des ultrasons au sein du tissu mammaire, S_b [m.s⁻¹], était calculée selon l'équation II.2 :

$$S_b = S_w \times \left(\frac{t_w - t_B}{t_2 - t_1} + 1 \right) \quad \text{Équation II.2}$$

avec t_B correspondant au premier maximum du signal réfléchi ayant traversé le tissu mammaire [s], t_1 et t_2 les temps correspondants aux réflexions spéculaires des interfaces d'entrée et de sortie du tissu mammaire [s]. L'épaisseur de tissu mammaire traversée par le signal acoustique, d_B [m] était calculée en utilisant l'équation II.3 :

$$d_B = \frac{S_b(t_2 - t_1)}{2} \quad \text{Équation II.3}$$

La vitesse de propagation des ultrasons dans la zone du tissu mammaire traité par HIFU, S_H [m.s⁻¹], était calculée en utilisant l'équation II.4 :

$$S_H = \frac{d_H}{t_{TB} - \left(\frac{d - d_B}{S_w} \right) - \left(\frac{d_B - d_H}{S_b} \right)} \quad \text{Équation II.4}$$

avec d_H l'épaisseur de la zone traitée par HIFU [m] et t_{TB} le temps correspondant au premier maximum du signal réfléchi ayant traversé la zone traitée [s].

Le coefficient d'atténuation $\alpha(f)$, en Np.cm⁻¹, était calculé en effectuant la transformée de Fourier des signaux réfléchis par le réflecteur avant et après insertion de l'échantillon sur le passage des ultrasons.



La différence logarithmique entre les deux transformées de Fourier (équation 5) permettait de caractériser le tissu mammaire et le tissu mammaire traité par HIFU, équation II.6.

$$\alpha_B(f) = \frac{1}{d_B} \times \ln \left(\frac{A_W(f)}{A_B(f)} \right) \quad \text{Équation II.5}$$

$$\alpha_H(f) = \frac{1}{d_H} \times \left[\ln \left(\frac{A_W(f)}{A_H(f)} \right) + (\alpha_B(f) \times (d_B - d_H)) \right] \quad \text{Équation II.6}$$

avec $A_W(f)$ la transformée de Fourier du signal de référence à la fréquence f , $A_B(f)$ la transformée de Fourier du signal ayant traversé tissu mammaire à la fréquence f , $A_H(f)$ la transformée de Fourier du signal ayant traversé le tissu mammaire traité par HIFU à la fréquence f . Le coefficient d'atténuation de l'eau était considéré comme nul. Le coefficient d'atténuation varie en fonction de la fréquence comme décrit dans l'équation II.7.

$$\alpha(f) = af^b \quad \text{Équation II.7}$$

avec a le coefficient d'atténuation [$\text{Np.cm}^{-1}.\text{MHz}^{-1}$], f la fréquence [MHz] et b le facteur de non linéarité [sans unité]. Les coefficients a et b étaient calculés par l'ajustement d'une loi de puissance. L'ajustement était évalué en utilisant le coefficient de détermination R^2 .

3. Simulations numériques des traitements

Des simulations numériques des traitements HIFU ont été réalisées en utilisant les données obtenues à partir des expériences décrites ci-dessus. Les données obtenues à partir des mesures acoustiques ont été intégrées dans un outil de modélisation numérique développé au LabTAU et basé sur un calcul numérique de l'intégrale de Rayleigh. Le transducteur était discrétisé avec un pas spatial égal à un tiers de longueur d'onde. L'ensemble des simulations était réalisé en trois dimensions dans un repère cartésien dont l'origine était définie comme étant le centre du transducteur. Le pas d'échantillonnage spatial de la zone de calcul était fixé à 0,2 mm, soit environ un tiers de longueur d'onde pour une fréquence de 2,5 MHz. Le tissu mammaire était simulé comme étant un volume rectangulaire de 70 mm de large (selon l'axe X) pour 70 mm de long (selon l'axe Y) et 44,6 mm de haut (selon l'axe Z l'axe acoustique). Ce volume était redécoupé en 3 épaisseurs successives : 2,3 millimètres de peau, 40 millimètres de tissu mammaire et de nouveau 2,3 millimètres de peau. Ces valeurs provenaient de dissections réalisées sur les pièces de mastectomie et d'une étude anatomique qui sera présentée au chapitre IV. Ainsi, les deux surfaces cutanées du sein étaient simulées, le but étant d'épargner ces dernières. Cette configuration permettait de simuler un traitement non-invasif avec la sonde HIFU placée latéralement au sein et non en position frontale afin d'éviter toute lésion secondaire dangereuse. L'épaisseur moyenne de la surface cutanée au niveau du sein avait été estimée après dissection et isolation d'une petite section de peau sur les 6 premiers échantillons de l'étude. La valeur moyenne obtenue était de $2,23 \pm 0,36$ mm. Le coefficient d'atténuation ultrasonore, la masse volumique, la vitesse de propagation ultrasonore, la conductivité thermique et la chaleur spécifique des tissus cutanés étaient récupérés sur la base de données de la fondation IT'IS [112], [124] et sont regroupés dans le tableau 1. Concernant le tissu mammaire, la moyenne obtenue sur les 15 échantillons préliminaires a été utilisée pour le coefficient d'atténuation ultrasonore et la vitesse de propagation des ultrasons, l'ensemble des autres paramètres ont également été récupérés sur la base de données de l'IT'IS [112], [124], **Tableau II.1**. Enfin, l'enveloppe de couplage et de refroidissement était simulée par une épaisseur supplémentaire située entre le tissu mammaire et le transducteur. Ce milieu était simulé comme étant de l'eau à 6°C.

Tissus biologiques	Mammaire	Cutané
Température initiale (°C)	37	37
Coefficient d'absorption (Np.m ⁻¹ .MHz ⁻¹)	21	21,58
Masse volumique (kg.m ⁻³)	911	1109
Chaleur spécifique (J.Kg ⁻¹ .°C ⁻¹)	2348	3390,5
Conductivité thermique (W.m ⁻¹ .°C ⁻¹)	0,209	0,372

Tableau II.1. Paramètres acoustiques des tissus biologiques utilisés dans les simulations [112], [124].

La configuration des milieux simulés est représentée sur la **Figure II.2**.

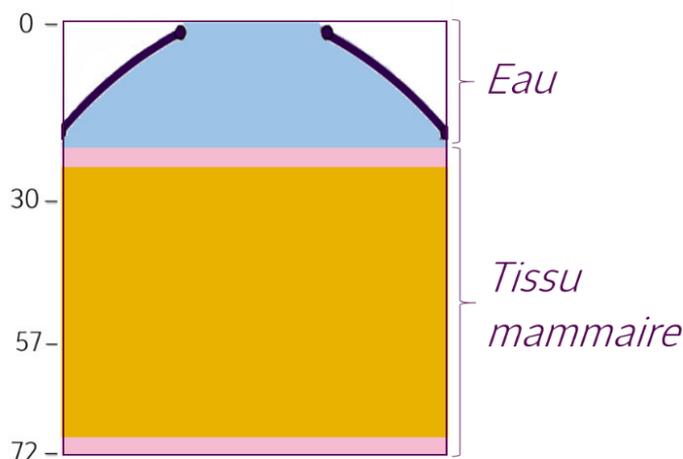


Figure II.2. Configuration des simulations. Les lignes mauve foncé représentent le transducteur, la zone bleue représente l'eau contenue dans l'enveloppe de couplage et de refroidissement, les rectangles roses représentent les surfaces cutanées et enfin le rectangle jaune représente le tissu mammaire.

La distribution du champ de pression du transducteur a d'abord été calculée dans l'eau en utilisant l'intégrale de Rayleigh et les hypothèses d'O'Neil [125] (équation II.8), à savoir que l'amplitude et la phase de la vitesse normale sont supposées constantes sur toute la surface du transducteur et l'amplitude est supposée être suffisamment petite pour empêcher les effets de cavitation et d'autres phénomènes non linéaires. Ensuite, les lésions thermiques pouvant être créées étaient estimées à l'aide d'un modèle thermique [126] en se basant sur la résolution de l'équation BHTE (BioHeat Transfer Equation) dans des conditions in vivo [127]. L'énergie ultrasonore absorbée déposée dans le tissu, Q (cf chapitre I, équation 5), a été estimée en tenant compte de l'absorption de l'onde incidente à la fréquence fondamentale, soit 85% du coefficient d'atténuation. La pression et la température ont été calculées en utilisant le même système de coordonnées cartésiennes. Ces valeurs ont été utilisées pour s'assurer qu'il n'y avait pas d'effet des conditions aux limites sur la diffusion thermique. Enfin, le modèle de la dose thermique basé sur le temps équivalent à 43 °C, t_{43} (cf. chapitre I, équation 7) a été utilisé pour estimer numériquement les dommages thermiques induits par l'exposition aux HIFU dans le tissu mammaire. Bien que le seuil requis pour induire des dommages thermiques varie en fonction du type de tissu considéré, un seuil $t_{43} = 240$ minutes [115], [128] connu pour les tissus hépatiques était utilisé pour déterminer la présence d'une lésion. En effet, il n'existe pas à ce jour de convergence sur la valeur de t_{43} pour le tissu mammaire [129], [130].

Les paramètres de focalisation électronique testés se basaient sur une première approximation consistant à tracer géométriquement la position des différentes zones de focalisation. Les paramètres retenus étaient ensuite affinés en plaçant la zone de recouvrement à des profondeurs comprises entre



Z=49 mm et Z=62 mm, des temps d'application allant de 30 secondes à 180 secondes, des puissances acoustiques allant de 80 à 140 watts acoustiques et enfin différentes hauteurs de remplissage d'eau de l'enveloppe de refroidissement allant de 19 mm à 33 mm. Les paramètres qui semblaient les plus pertinents étaient ensuite testés sur les pièces de mastectomies.

La pression totale $P(r)$ en chaque point de la zone étudiée était le résultat de la contribution d'un ensemble de source élémentaire dS constituant le transducteur.

$$P(\vec{r}) = \frac{j \cdot \rho \cdot c}{\lambda} \cdot \sum_{n=1}^N \int_S u_n \cdot e^{j \cdot \Phi_n} \cdot \frac{e^{-(f \cdot \alpha + j \cdot k) \cdot \vec{r}}}{\vec{r}} \cdot dS \quad \text{Équation II.8}$$

Avec $P(r)$ la pression [Pa] au point r , ρ la masse volumique du milieu de propagation [$\text{kg} \cdot \text{m}^{-3}$], c la vitesse des ondes ultrasonore dans ce milieu [$\text{m} \cdot \text{s}^{-1}$], λ la longueur d'onde [m], N le nombre d'éléments actifs du transducteur, S la surface de chaque source d'émission [m^2], u_n la vitesse normale [$\text{m} \cdot \text{s}^{-1}$] de l'élément n , Φ_n la phase attribuée à l'élément n , α le coefficient d'atténuation du milieu [$\text{dB} \cdot \text{cm}^{-1} \cdot \text{MHz}^{-1}$], f la fréquence [MHz] et k le nombre d'onde [m^{-1}].

4. Traitement HIFU

Dans cette étude, le transducteur torique MFocus 3, dont les caractéristiques sont détaillées dans le chapitre I paragraphe III, était utilisé. Le transducteur était placé en contact de la peau des échantillons mammaires via l'enveloppe de couplage également décrite dans le paragraphe III du chapitre précédent. Cette enveloppe stérile en polyuréthane contenait de l'eau stérile dégazée (Baxter, France). À 2,5MHz (la fréquence de fonctionnement du transducteur) l'enveloppe atténue la pression ultrasonore de 2%. L'eau contenue dans l'enveloppe était refroidie à une température constante de 6°C et circulait en circuit fermé avec un flux continu de 0.5L/min grâce à une pompe péristaltique. Le circuit de refroidissement, l'électronique de fonctionnement du transducteur HIFU et enfin le suivi échographique étaient réalisés via le système prototype (MSonic®, EDAP-TMS, France). Ce système était composé de deux amplificateurs de puissance de 16 voies fonctionnant en mode « Master-Slave » (Pige-Electronique, France), d'une pompe péristaltique (PMD24 OEM, Watson Marlow Fluid Technology Group, United-Kingdom), d'un échographe (BK3000 scanner, avec une version du logiciel BK 5000, BK medical, Danemark) et d'un ordinateur permettant de contrôler l'ensemble des éléments. Ce système permettait de délivrer une puissance maximale de 20W électrique par voie et était programmable en phase avec une résolution de 5° permettant d'appliquer le principe de focalisation électronique des ondes HIFU. Le système permettait également de mesurer la puissance électrique émise et réfléchiée pour chaque voie ainsi que les phases générées par les amplificateurs de puissance.

Le traitement HIFU était réalisé après le scan de l'échantillon permettant d'acquérir les données de mesures acoustiques. L'échantillon était alors centré entre le transducteur et le réflecteur. Le transducteur HIFU était placé au-dessus du système de caractérisation et en contact acoustique avec la peau. **Figure II.3 et II.4.** Grâce à la sonde échographique disposée au centre du transducteur, la sonde HIFU était placée afin de centrer la lésion dans l'échantillon. Une image échographique et une acquisition d'élastographie passive [71] étaient réalisées avant l'insonification. La zone traitée par HIFU était placée de façon à être dans le passage des ondes ultrasonores du système de caractérisation.

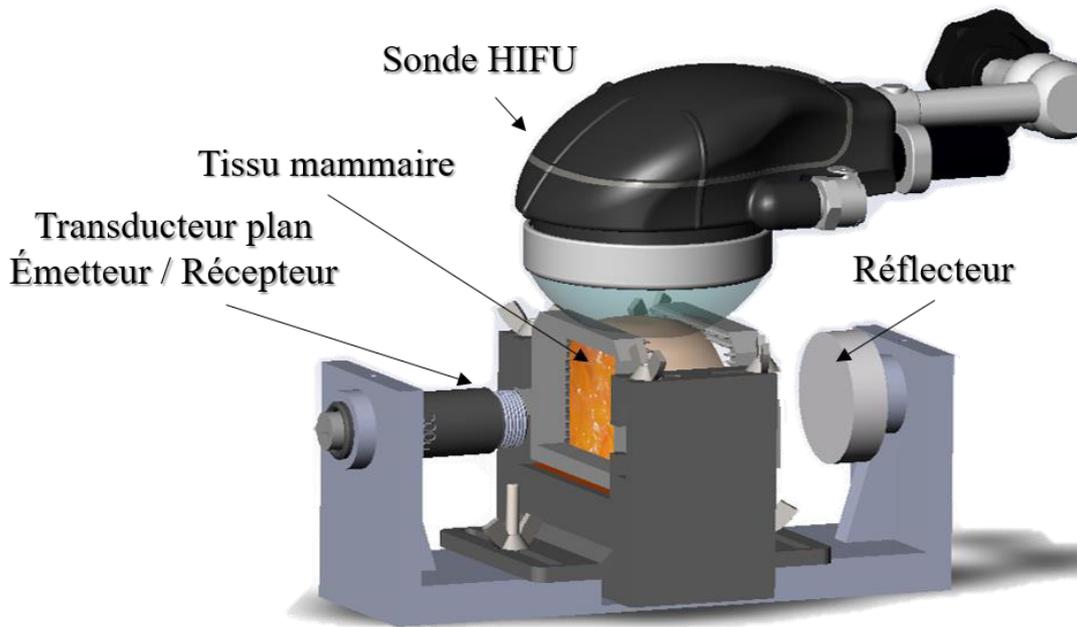


Figure II.3 Schéma du système de caractérisation du tissu mammaire avec la sonde de traitement HIFU en place.

L'objectif était d'être capable de créer une lésion sphérique de 20 millimètres de diamètre située à 20 millimètres sous la peau en moins d'une minute d'insonification. Les lésions ont été réalisées en se basant sur la moyenne du coefficient d'atténuation obtenue dans les quinze premiers échantillons. La valeur obtenue était utilisée pour ajuster la puissance acoustique nécessaire pour créer une lésion HIFU à la profondeur désirée. Les paramètres de traitements étaient déterminés numériquement comme expliqué dans le paragraphe précédent, puis ajustés lors des sept premiers traitements en faisant varier la puissance acoustique (80 -130 W), le temps d'application (28 – 60 sec), la position de l'anneau focal (70 – 85 mm) et donc la position de la lésion créée par la zone de recouvrement (49 - 62mm). Une fois les paramètres considérés comme optimaux, ceux-ci ont été appliqués sur huit échantillons pour évaluer la reproductibilité des résultats. Ces paramètres consistaient à placer l'anneau focal de 20 mm de diamètre à 85 millimètres du transducteur en profondeur, la zone de recouvrement elle était placée à 62 millimètres en profondeur. En prenant en compte la hauteur du transducteur, du boîtier et de l'enveloppe de refroidissement (fixée à 13 mm) cela équivalait à placer l'anneau à 57 mm et la zone de recouvrement à 39 mm dans le tissu. La puissance acoustique était 100 watts pour une durée d'application de 45 secondes, correspondant ainsi à une énergie de 4,5 KJ. Au point d'application, après l'insonification, une autre image échographique et une autre acquisition d'élastographie passive étaient réalisées ainsi qu'une nouvelle acquisition de mesure des paramètres acoustique selon la même méthode que celle décrite précédemment.





Figure II.4 . Photographie du montage expérimental. Sur la gauche se trouve le prototype M Sonic auquel est connectée la sonde HIFU. Au centre se trouve la cuve contenant l'échantillon maintenu dans son support ainsi que le transducteur de caractérisation, le réflecteur et au-dessus la sonde HIFU. Sur la droite se trouvent le générateur et l'oscilloscope utilisé pour les mesures acoustiques.

Une fois les mesures post traitement HIFU terminées, les échantillons étaient inspectés visuellement afin de vérifier l'intégrité de la surface cutanée. La présence de lésion était confirmée par palpation et inspection visuelle après dissection de l'échantillon. Les lésions HIFU au sein du tissu mammaire étaient difficilement visibles en raison de leurs couleurs voisines de celles du tissu mammaire non traité. Les dissections étaient réalisées en prenant soin de passer par le centre de la lésion palpable. Chaque échantillon était ensuite placé sur un fond contenant un quadrillage échelonné pour réaliser des photographies. La dimension des lésions était mesurée grâce à un pied à coulisse digital en s'aidant de la palpation pour déterminer la frontière de la zone traitée. Le plus grand et le plus petit axe de la zone traitée étaient mesurés. Le diamètre de la lésion HIFU retenu résultait de la moyenne de la taille de ces deux axes.

5. Élastographie passive

L'élastographie ultrasonore par onde de cisaillement est une méthode d'imagerie de l'élasticité des tissus biologiques. Elle consiste à détecter par ultrasons les ondes de cisaillement et à mesurer la vitesse de ces dernières se propageant dans un tissu mou. L'imagerie de ces ondes à des cadences ultrasonores ultra rapides (100 à 10 000 images/s) permet de mesurer leur vitesse qui varie en fonction de la dureté du milieu (élasticité de cisaillement). Conventionnellement, les ondes de cisaillement sont générées activement par force de radiation [131], [132] ou à l'aide d'un vibreur mécanique apposé à la surface du corps en regard de l'organe cible [133], [134]. Les cartes de vitesse sont ensuite construites à partir d'une approche par temps de vol des ondes de cisaillement. L'élastographie passive est inspirée des techniques de corrélation des bruits sismiques développés en sismologie [135]–[137] et du retournement temporel acoustique. Cette technique utilise des ondes de cisaillement naturellement présentes dans le corps humain qui sont notamment produites par les battements cardiaques. Ainsi, les cartes de vitesse obtenue par élastographie passive reposent sur des algorithmes

de « corrélation » ou de « cohérence du champ ». La faisabilité de cette approche passive a été démontrée dans diverses applications [138].

Afin de reproduire un champ d'onde vibratoire (5-10 kHz) similaire à celui produit par les bruits naturellement présents dans le corps humain, il était nécessaire d'utiliser un stimulus dans les tissus étudiés *in vitro*. Ainsi, le champ d'ondes de cisaillement était créé à l'aide d'une tige vibrante apposée sur le porte échantillon afin de favoriser les réverbérations multiples sur les bords de l'échantillon et crée un champ d'onde diffus. Le vibreur était connecté à un générateur de fonction AFG 3022B (Tektronix®, Beaverton, États-Unis). La forme d'onde générée est un signal sinusoïdal (sweep) balayant une bande de fréquences entre 20 et 250 Hz à amplitude constante. L'échantillon mammaire était suturé aux mâchoires du porte échantillon afin de le solidariser au maximum à ce dernier et optimiser ainsi le passage des vibrations sans introduire de mouvements d'ensemble trop importants. Les acquisitions étaient réalisées à l'aide d'une sonde d'imagerie linéaire ATL 7-4 (Philips, Amsterdam, Pays-bas) couplée à un échographe Vantage 256 (Verasonics, Kirkland, États-Unis). L'échographe était entièrement contrôlé à l'aide d'un script développé sous Matlab 2013a (Mathworks, Natick, États-Unis). Pour chaque plan d'imagerie, 400 images étaient acquises à une cadence de 600 images par seconde à partir d'ondes planes émises selon 9 angles différents entre $\pm 20^\circ$ pour réaliser la méthode dite de « compounding » [139]. La cadence était ainsi plus de deux fois la fréquence maximum du sweep, permettant ainsi de valider le critère de Shannon. Un plan d'imagerie était enregistré avant l'application HIFU en veillant à se centrer sur l'échantillon. La position de la sonde d'élastographie était repérée sur la peau via un marqueur chirurgical. La sonde d'imagerie était fixée à un bras pivotant permettant ainsi de la mettre en place et de la retirer par une simple rotation. Une fois le plan d'imagerie pré-traitement acquis, la sonde HIFU était ensuite installée en prenant en considération au maximum les repères de la sonde d'élastographie. Cependant, le centrage du dispositif devait également être effectué en fonction des mâchoires de façon à ce que ces dernières interfèrent le moins possible avec le faisceau HIFU. Le traitement HIFU était ensuite appliqué et un ou plusieurs plans d'imagerie élastographique étaient de nouveau réalisés après le retrait de la sonde HIFU. L'axe acoustique du dispositif HIFU pouvait être légèrement désaxé par rapport au plan d'imagerie élastographique pré-traitement. Pour ces raisons, plusieurs plans post-traitements étaient réalisés. L'ensemble du dispositif expérimental est représenté sur la **Figure II.5**.

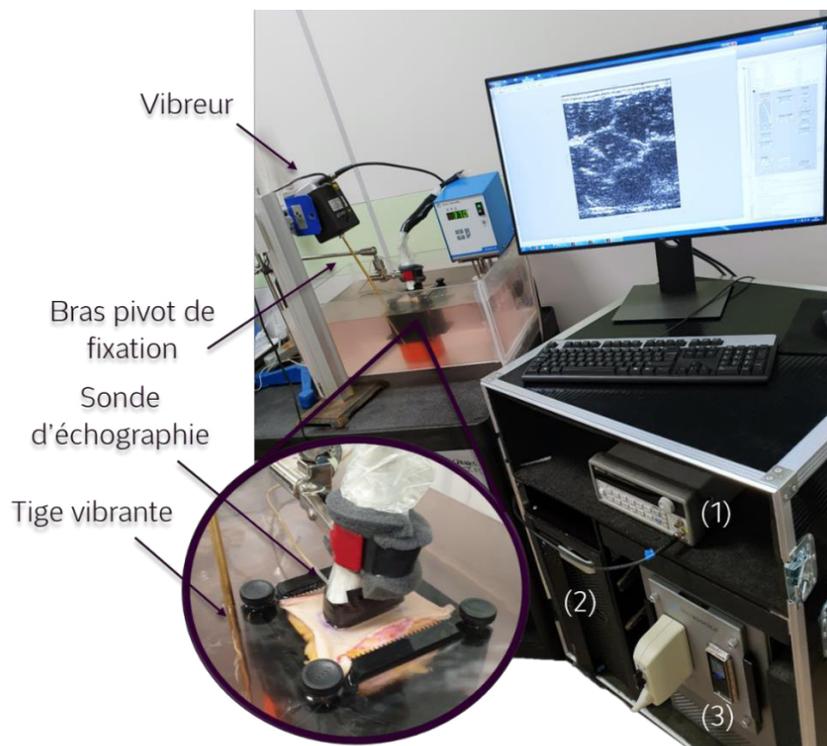


Figure II.5. Dispositif d'élastographie. (1) Le générateur de fonction permettant d'engendrer les vibrations. (2) PC de contrôle de l'échographe. (3) Échographe Verasonics.



6. Traitement des données

Une fois les données traitées par le code développé sous MATLAB, la valeur du coefficient d'atténuation d'un échantillon était obtenue en réalisant la moyenne des courbes acquises tous les 0,5 millimètres.

Toutes les lésions HIFU obtenues étaient mesurées indépendamment par deux examinateurs. Chaque examinateur travaillait en aveugle des résultats obtenus par l'autre. Les résultats étaient donnés comme la valeur moyenne \pm l'écart-type (valeur minimale – valeur maximale).

L'analyse statistique a été réalisée via le logiciel R® (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Une analyse ANOVA unidirectionnelle de la variance était réalisée pour comparer les données provenant des différentes densités mammaires jumelées à un test de Student. Le niveau de significativité des tests était fixé à $p=0,05$.

II. Résultats

1. Mesures acoustiques

Les patientes étaient âgées de 29 à 81 ans avec une moyenne de 67 ans. La **Figure II.6** montre le coefficient d'atténuation moyen du tissu mammaire et d'une lésion HIFU au sein de ce dernier. Une dépendance fréquentielle du coefficient d'atténuation est observée dans les deux milieux. La moyenne des coefficients a et b du tissu mammaire, dans l'ensemble des échantillons, sans prendre en compte les différentes densités mammaires, étaient respectivement $0,21 \pm 0,04 \text{ Np.cm}^{-1}.\text{MHz}^{-1}$ et $0,99 \pm 0,34$. Au sein de la lésion HIFU la valeur du coefficient est plus de deux fois plus grande et vaut $0,57 \pm 0,11 \text{ Np.cm}^{-1}.\text{MHz}^{-1}$ pour le coefficient a et $0,75 \pm 0,33$ pour le coefficient b.

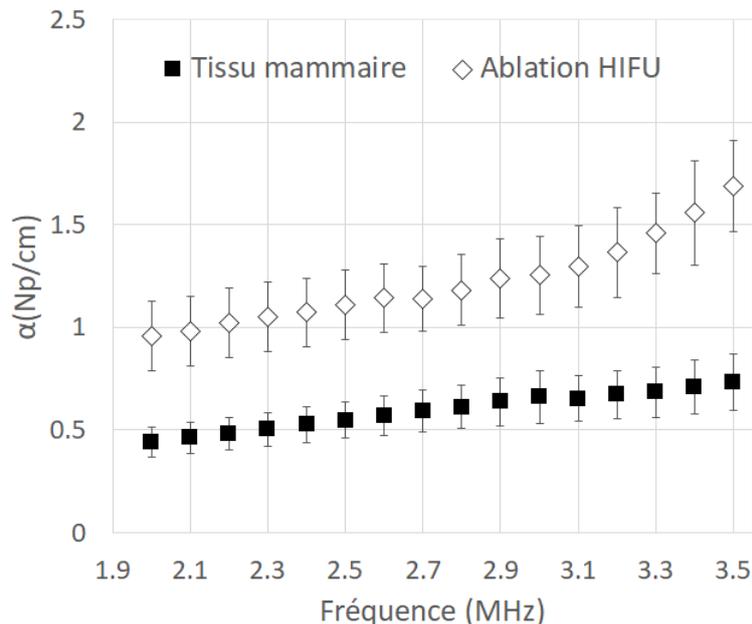


Figure II.6 . Coefficient d'atténuation ultrasonore du tissu mammaire et de la lésion HIFU dans le tissu mammaire. La moyenne du coefficient d'atténuation dans le tissu mammaire était $0,24 \pm 0,04 \text{ Np.cm}^{-1}.\text{MHz}^{-1}$. Le coefficient d'atténuation moyen de la lésion HIFU était $0,57 \pm 0,11 \text{ Np.cm}^{-1}.\text{MHz}^{-1}$.

Un des échantillons présentait une densité I de tissu mammaire, 14 présentait une densité II et 6 présentait une densité III. Concernant les échantillons restants, la densité mammaire était inconnue en raison de l'absence de l'information dans les dossiers. Il s'agissait d'admissions dites externes ne provenant pas de la France métropolitaine. Aucune différence significative n'a été observée en fonction des différentes densités mammaires. La moyenne des coefficients a et b dans les tissus de densité I, II et III étaient respectivement $0,22 \text{ Np.cm}^{-1}.\text{MHz}^{-1}$ et $1,17$; $0,20 \pm 0,04 \text{ Np.cm}^{-1}.\text{MHz}^{-1}$ et $1,06$

$\pm 0,47$ et enfin $0,22 \pm 0,04 \text{ Np.cm}^{-1}.\text{MHz}^{-1}$ et $0,81 \pm 0,13$. Toutes les comparaisons ont menées à une p-value d'au moins 0,10 et donc sans significativité. La **Figure II.7** montre la moyenne des coefficients d'atténuation des différentes densités mammaires.

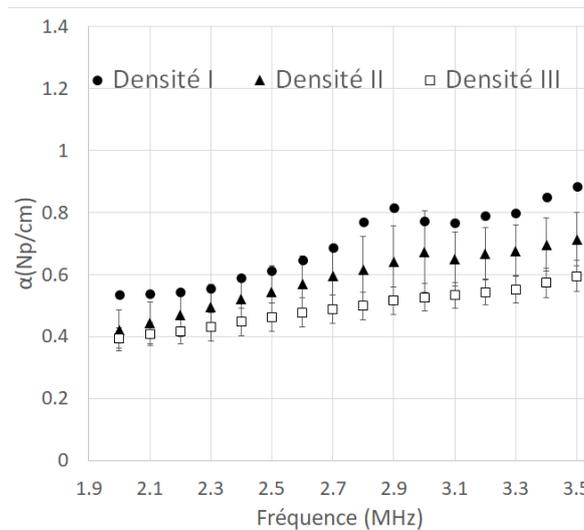


Figure II.7. Coefficient d'atténuation ultrasonore des différentes densités de tissu mammaire. La moyenne des coefficients a et b dans les tissus de densité I, II et III étaient respectivement $0,22 \text{ Np.cm}^{-1}.\text{MHz}^{-1}$ et $1,17, 0,20 \pm 0,04 \text{ Np.cm}^{-1}.\text{MHz}^{-1}$ et $1,06 \pm 0,47$ et enfin $0,22 \pm 0,04 \text{ Np.cm}^{-1}.\text{MHz}^{-1}$ et $0,81 \pm 0,13$.

Le **tableau II.2** montre les coefficients a et b l'atténuation des différents milieux ainsi que la vitesse de propagation des ultrasons. Le coefficient de détermination de l'ensemble des courbes était compris entre 0,87 (pour les lésions HIFU) et 0,99 (pour le tissu mammaire non différencié). La vitesse de propagation des ultrasons dans le tissu mammaire non différencié et les lésions HIFU était respectivement $1448 \pm 20 \text{ m.s}^{-1}$ et $1423 \pm 34 \text{ m.s}^{-1}$. Les vitesses de propagations dans les tissus mammaires étaient $1505 \pm 38 \text{ m.s}^{-1}$ pour la densité I, $1452 \pm 13 \text{ m.s}^{-1}$ pour la densité II et $1447 \pm 8 \text{ m.s}^{-1}$ pour la densité III.

Tissus	Coefficient a ($\text{Np.cm}^{-1}.\text{MHz}^{-1}$)	Coefficient b	Coefficient de détermination R^2	Vitesse de propagation des ultrasons (m.s^{-1})
Tissu mammaire (TM)	0.21 ± 0.04	0.99 ± 0.34	0.99	1448 ± 20
Lésion HIFU	0.57 ± 0.11	0.75 ± 0.33	0.87	1423 ± 34
TM – densité I	0.22	1.17	0.95	1505 ± 38
TM – densité II	0.20 ± 0.04	1.06 ± 0.17	0.96	1453 ± 13
TM – densité III	0.22 ± 0.04	0.81 ± 0.13	0.98	1447 ± 8

Tableau II.2. Résumé des mesures acoustiques réalisées dans les différents échantillons humains mammaires, traités ou non.

2. Simulations numériques des traitements HIFU

Les résultats présentés sont ceux utilisant les paramètres retenus comme optimaux et testés en reproductibilité sur les échantillons décrits dans le paragraphe suivant. La **Figure II.8a** rappelle la focalisation naturelle de sonde torique MFocus, avec un anneau de focalisation placé à 70 mm de



profondeur avec un diamètre de 30 mm et la zone de recouvrement débutant à 35 mm et son centre donc le point maximal de pression, à 51 mm. La **Figure II.8b** représente le champ de pression dans l'eau de la focale retenue. L'anneau de focalisation est placé à 85 mm de profondeur avec un diamètre de 20 mm, permettant ainsi de venir placer le début de la zone de recouvrement à 50 mm et son centre à 67 mm.

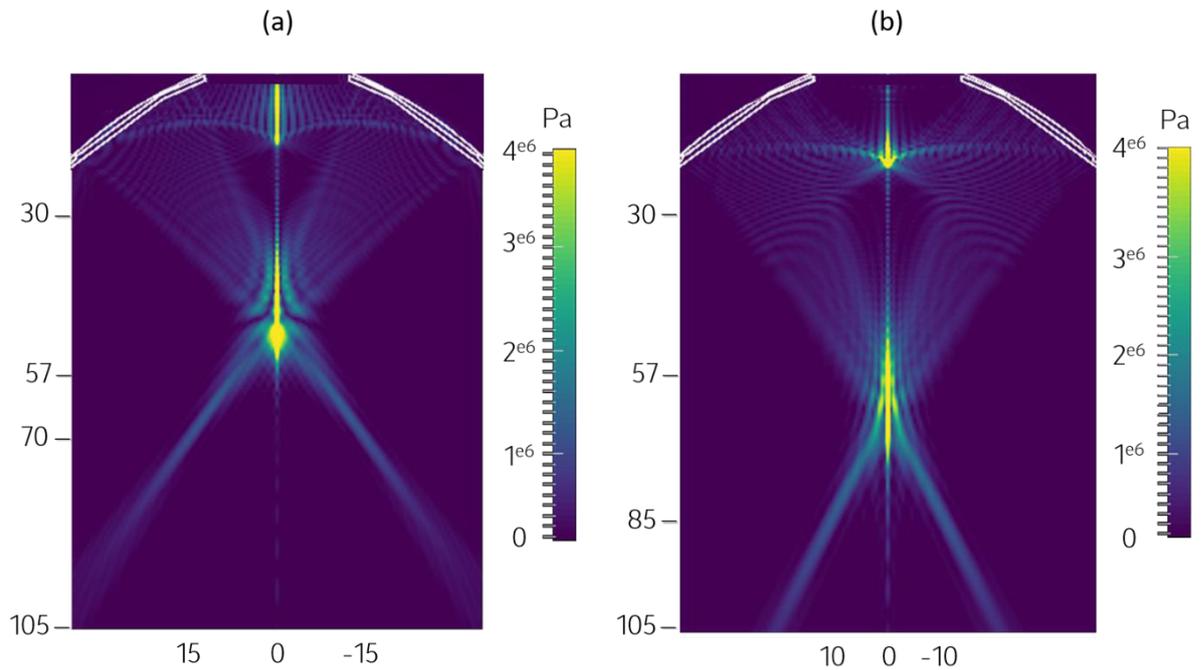


Figure II.8: champs de pression dans l'eau dans le plan XZ passant par l'axe acoustique. (a) Focalisation naturelle (b) Focalisation électronique plaçant l'anneau focale à 85 avec un diamètre de 20 mm. Les contours du transducteur de profil sont illustrés en blanc.

Le champ de pression simulé dans le tissu mammaire est représenté sur la **Figure II.9**. Dans le tissu mammaire la localisation des points de focalisation est conservée, le début de la zone de recouvrement se situe à 53 mm et son centre à 65 mm. Dans le tissu la zone de recouvrement se situe alors à 18 mm sous la peau et le point maximal de pression à 30 mm sous cette dernière.

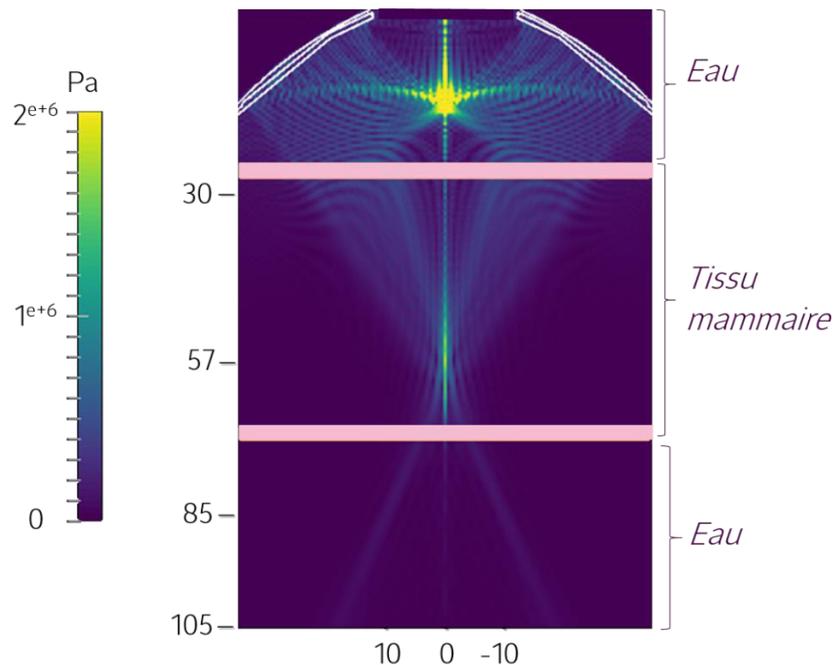


Figure II.9: champ de pression dans le tissu mammaire, les rectangles roses représentent la peau.

La **Figure II.10** montre le temps équivalent à 43°C simulée dans le tissu mammaire. La lésion simulée fait 14 mm de long sur 6 mm de large et 6 mm d'épaisseur. Les seuils minimal et maximal de temps équivalent à 43°C ont été respectivement ajustés à 7,5 et 8,2 pour approcher le résultat numérique aux observations expérimentales en termes de localisation de lésion. En effet, d'un tissu à un autre ce seuil est amené à changer et il n'existe pas de consensus sur la valeur optimale de ce dernier dans le tissu mammaire [81].

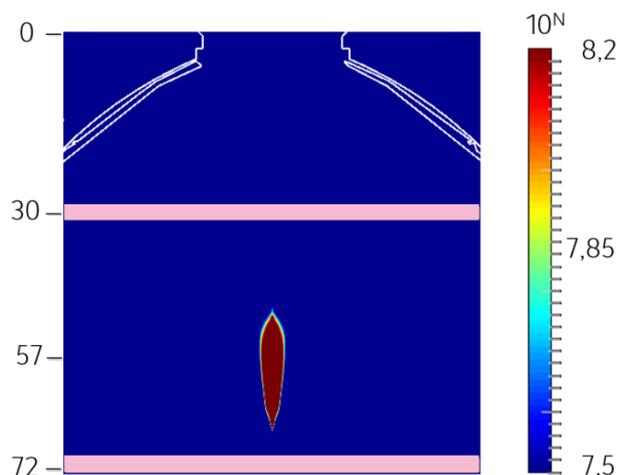


Figure II.10: Lésion simulée selon le temps équivalent à 43°C $T_{43}=10^N$ dans le tissu mammaire.

3. Traitements HIFU

Huit insonifications HIFU non invasives avec les paramètres identifiés comme optimaux ont été appliquées dans le but d'évaluer la reproductibilité du traitement. Les lésions HIFU étaient difficilement observables mais palpables, permettant ainsi une délimitation et une estimation fiable de leurs dimensions. La **Figure II.11** montre la peau des échantillons post traitement avant la dissection et les lésions HIFU dans ces mêmes échantillons après la dissection. La moyenne du coefficient d'atténuation dans ces huit échantillons était de $0,24 \pm 0,07 \text{ Np.cm}^{-1}.\text{MHz}^{-1}$ pour le coefficient a et $0,89 \pm 0,20$ pour le coefficient b . Ces valeurs sont proches de celles trouvées dans les mesures préliminaires permettant ainsi un dépôt d'énergie précis et reproductible dans la cible au sein des tissus.

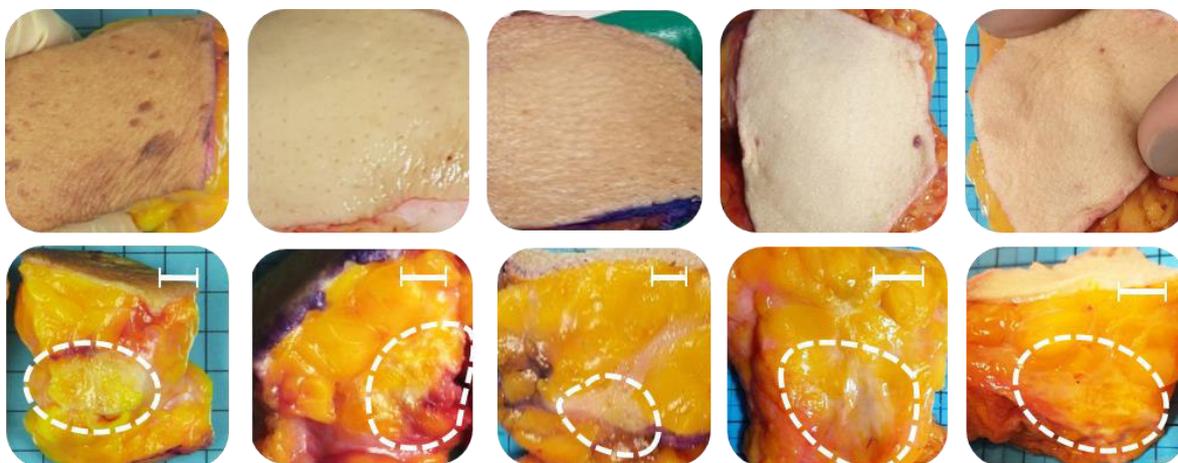


Figure II.11. Ligne du haut: surface cutanée des échantillons post traitement HIFU, avant la dissection. Ligne du bas : lésion HIFU (contourée par les cercles blancs) dans les mêmes échantillons après dissection. La ligne blanche indique l'échelle de 10 mm.



Plus précisément, dans cinq des huit échantillons l'atténuation ultrasonore était relativement homogène et proche de la moyenne obtenue dans les mesures préliminaires. Les coefficients a étaient compris entre $0,17$ et $0,22 \text{ Np.cm}^{-1}.\text{MHz}^{-1}$ et les coefficients b entre $0,71$ et $1,09$. Dans trois des huit échantillons, l'atténuation mesurée était légèrement supérieure. Dans ces cas le coefficient a était compris entre $0,29$ et $0,33 \text{ Np.cm}^{-1}.\text{MHz}^{-1}$ et le coefficient b entre $0,61$ et $0,76$. Cependant, l'ensemble des lésions HIFU obtenues présentait une reproductibilité comme décrite ci-dessous.

Le diamètre moyen des lésions HIFU obtenues en 45 secondes était de $21,8 \pm 2,0 \text{ mm}$. Ces lésions HIFU étaient localisées à une profondeur moyenne de $19,1 \pm 1,5 \text{ mm}$ permettant ainsi de préserver l'intégrité de la peau et du tissu intermédiaire. Des analyses histologiques ont confirmé ces observations. À l'échelle microscopique, les examens confirment la présence de coagulations et de destructions cellulaires à distance de la surface cutanée, **Figure II.12**. La démarcation entre les tissus traités et non traités était nette (environ $200 \mu\text{m}$). L'examen microscopique serait cependant plus pertinent sur des lésions réalisées lors d'une étude *in vivo*.

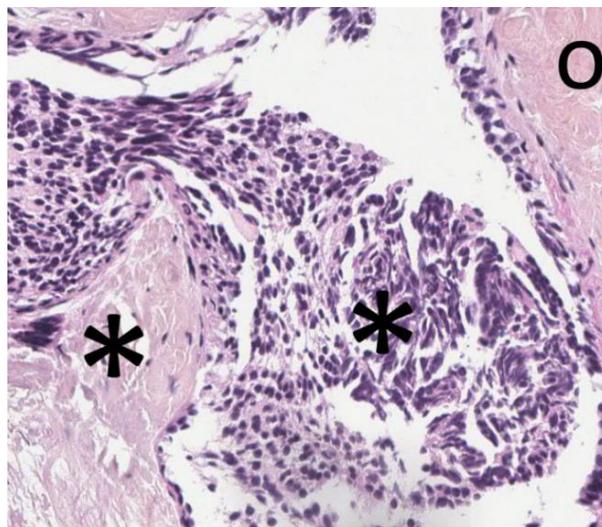


Figure II.12. Image microscopique (x20) confirmant la présence de coagulations et de destruction cellulaire à distance de la peau dans la lésion HIFU. Tissus traités (*). Démarcation nette, entre le tissu traité et non traité (o).

La **Figure II.13** montre, un exemple d'images échographiques acquises avec la sonde échographique intégrée au dispositif HIFU avant et après l'application du traitement. Une région hyperéchogène était visible après chacun des traitements. Cependant, il n'était pas possible de clairement identifier les contours de la lésion HIFU.

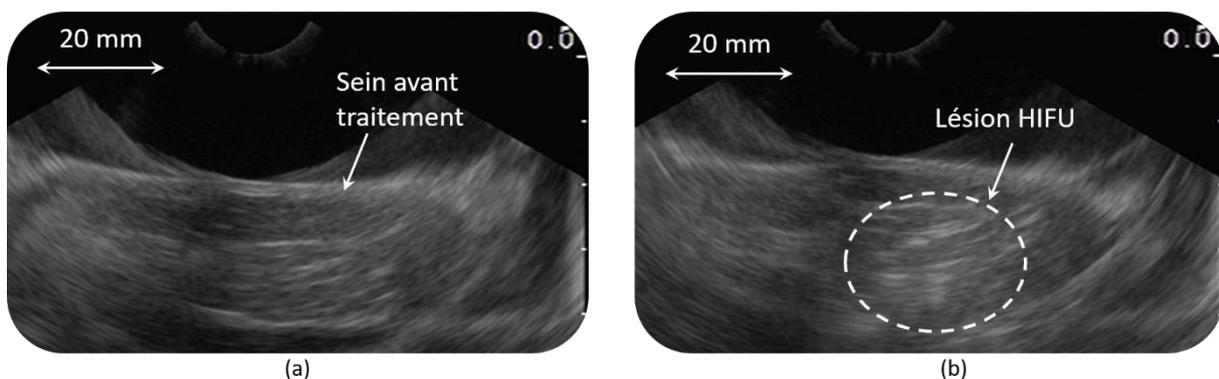


Figure II.13. Images échographiques acquises avec la sonde échographique intégrée au centre du transducteur HIFU avant (a) et après (b) le traitement HIFU.

4. Élastographie passive

Les **Figures II.15a et b** montrent respectivement les cartes de vitesses de propagation des ondes de cisaillement obtenues selon la méthode d'élastographie passive [71] avant et après le traitement HIFU. En raison du centrage nécessaire du dispositif HIFU par rapport aux mâchoires du porte échantillon, le champ commun pré et post traitement ne comporte que la moitié de la lésion. La **Figure II.15c** représente la carte de vitesse de propagation des ondes de cisaillement du plan global acquis post traitement et dans lequel la lésion HIFU est visible dans sa globalité. Au sein de la zone traitée la vitesse des ondes de cisaillement est globalement plus élevée, reflétant ainsi un durcissement du tissu mammaire dans cette dernière. Cette zone est située à environ 15 mm de profondeur alors que macroscopiquement elle était située à 18 mm, **Figure II.16**. Les dimensions de la zone traitées selon les deux axes étaient de 20 mm et 25 mm ce qui correspond aux mesures macroscopiques qui étaient respectivement de 21 mm et 27 mm, **Figure II.16**. Comme sur les images obtenues avec la sonde d'échographie intégrée au dispositif HIFU des zones hyperéchogènes étaient présentes sur l'image échographique obtenue avec la sonde utilisée pour l'élastographie passive. Cependant il était difficile de délimiter précisément la lésion HIFU.

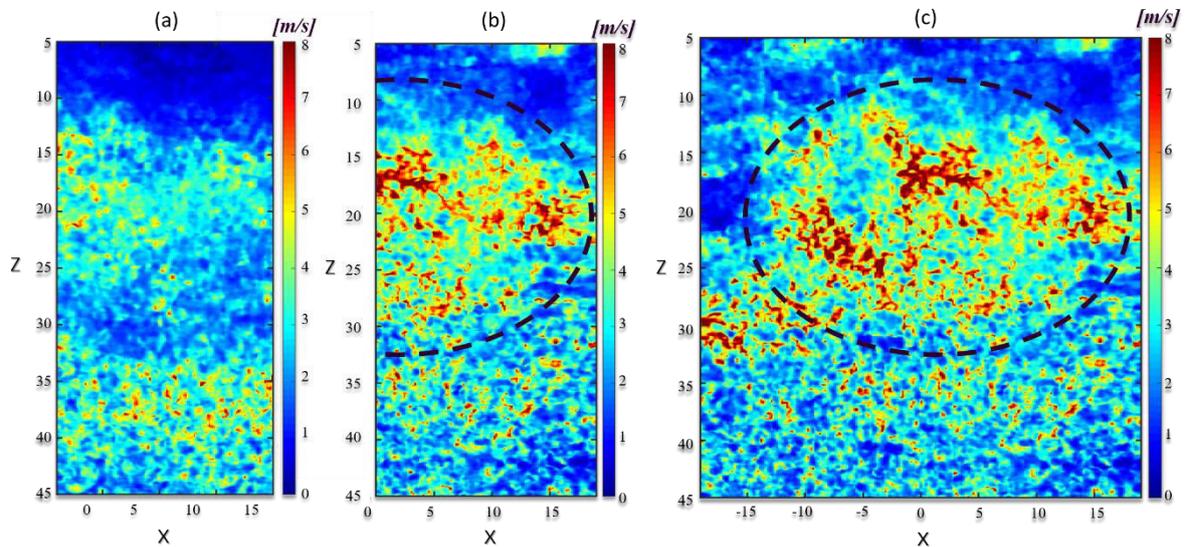


Figure II.15. Carte de vitesse de cisaillement avant (a) et après le traitement HIFU (b), (c) carte de vitesse de cisaillement post traitement dans un plan permettant de visualiser la totalité de la lésion. La lésion HIFU est contourée.

L'élastographie passive a permis de délimiter la zone palpée post traitement. Cette dernière était particulièrement difficile à délimiter macroscopiquement comme le montre la **Figure II.16**.

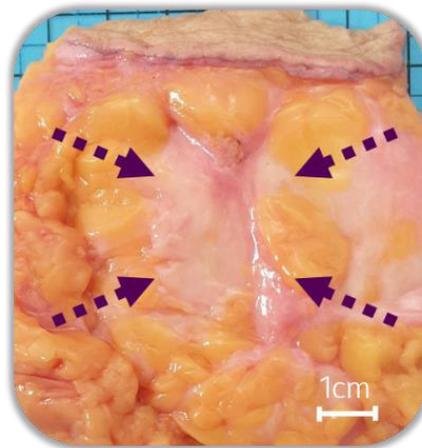


Figure II.16. Lésion HIFU après dissection correspondant à l'image élastographique de la figure II.15 La zone où se situe la lésion palpée est indiquée par les flèches.



Discussion

Une meilleure connaissance des paramètres acoustiques du tissu mammaire tel que l'atténuation ultrasonore subie doit permettre de renforcer l'innocuité des traitements HIFU, en plus d'être nécessaire au développement de transducteurs adaptés et optimisés en vue de traiter les adénocarcinomes mammaires. L'atténuation ultrasonore influence de nombreux paramètres comme la définition géométrique du transducteur tel que son rayon de courbure et son diamètre ou encore la fréquence de fonctionnement de ce dernier. L'influence de l'atténuation ultrasonore se retrouve également dans la définition des paramètres de traitements optimaux pour induire un dépôt de chaleur contrôlé que ce soit dans le cadre d'expérimentations *ex vivo*, *in vivo* ou en clinique. Les mesures acoustiques du tissu sont également un point central dans le développement des simulations numériques des traitements HIFU dans le dessein d'estimer l'énergie déposée, la température ou encore le temps équivalent à 43°C au sein de la zone cible [140]. Dans la littérature les valeurs rapportées pour des fréquences comprises entre 3 et 13 MHz sont très variables puisqu'elles vont de 0,07 à 0,23 Np.cm⁻¹.MHz^{-0,6 à 1,4} [122], [141]–[145]. Les traitements des patientes par HIFU pourraient donc être améliorés grâce à la caractérisation effectuée dans le cadre de cette étude aux fréquences couramment utilisées par les dispositifs de traitement. Ces mesures montrent qu'aucune différence significative n'a été observée sur les valeurs de l'atténuation ultrasonore entre les différentes densités mammaires. La moyenne des coefficients *a* et *b* dans l'ensemble des échantillons caractérisés étaient respectivement 0,21 ± 0,04 Np.cm⁻¹.MHz⁻¹ et 0,99 ± 0,34. L'étude montre également qu'il a été difficile d'avoir de grandes cohortes pour chaque type de densité mammaire. En trois années d'études, la population d'échantillons étudiée était distribuée pour les densités I, II, III, IV selon n=1, n=14, n=6, n=0 respectivement. Avec une moyenne de 67 ans, la distribution des densités correspond à la distribution connue à un âge équivalent et décrite par la classification BI-RADS (65-69 ans: 18% densité I, 50% densité II, 28% densité III et 3% densité IV) [146]. De façon concomitante à la distribution décrite dans la classification BI-RADS, les patientes de densité I sont généralement très âgées, ne favorisant ainsi pas l'ablation chirurgicale au profit d'une hormonothérapie. À l'inverse, les patientes présentant une densité IV sont généralement très jeunes, ainsi la tumorectomie est alors privilégiée à la mastectomie dès lors que cela est possible. De plus, en raison d'admissions extérieures à la France Métropolitaine et ainsi du manque de certains documents, la densité mammaire était alors inconnue pour neuf des échantillons. Enfin, bien qu'aucune différence significative n'ait été observée dans les mesures d'atténuation des tissus mammaires en fonction de leur densité, une tendance d'atténuation plus faible pour les densités les plus élevées semble apparaître sur la **Figure II.7**. Une étude sur une cohorte plus importante permettrait de répondre plus clairement à cette question.

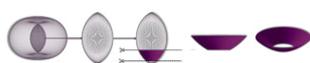
Dans cette étude, l'atténuation ultrasonore a d'abord été estimée par la méthode pulse-écho sur un panel de 15 échantillons afin d'obtenir une moyenne, utilisée pour définir les paramètres des traitements HIFU appliqués sur le reste des échantillons. Il s'agit d'une des techniques les plus robustes pour estimer l'atténuation ultrasonore [147]. D'autres méthodes utilisant l'analyse des signaux rétrodiffusés d'images échographiques ou utilisant la force de radiation auraient également pu être utilisées [148][149], [150]. Ces méthodes peuvent être appliquées avec des échographes standards, sans ajout d'équipements particuliers à des fins de mesures acoustiques réalisées *in situ* avant l'application du traitement HIFU. L'ensemble de ces approches restent toutefois très sensibles aux mouvements et difficilement applicable en clinique. La méthode de substitution utilisée dans le cadre de cette étude est particulièrement adaptée aux conditions *in vitro* et permet également un excellent rapport signal sur bruit.

L'atténuation ultrasonore au sein de la lésion HIFU mesurée était plus importante (0.57 ± 0.11 Np.cm⁻¹.MHz⁻¹) que celle du tissu mammaire non traité, ce résultat est en accord avec des études précédentes réalisées sur d'autres organes [150], [151]. Le transducteur torique permet le traitement de larges volumes en une unique insonification sans nécessiter le déplacement du dispositif. Cependant,

l'augmentation significative de l'atténuation ultrasonore au sein de la lésion HIFU devrait être considérée dans la définition des stratégies de traitements lorsque de multiples insonifications sont nécessaires comme avec l'utilisation des transducteurs conventionnels sphériques. Connaître l'atténuation ultrasonore au sein de la lésion HIFU est nécessaire à la définition des paramètres de traitement optimaux comme la puissance acoustique, le temps d'application, le nombre, l'ordre et la localisation des différentes insonifications.

Concernant les simulations numériques réalisées au cours de l'étude, des différences importantes étaient observées entre les lésions simulées et celles qui sont obtenues expérimentalement. Plusieurs points peuvent être évoqués pour expliquer ces différences. Premièrement, bien que les mesures d'atténuation ne semblent pas démontrer de différences notables entre les échantillons, les observations macroscopiques et la palpation des échantillons montrent une hétérogénéité dans l'architecture des tissus mammaires. Cette hétérogénéité est constatée sur tous les échantillons observés avec une structure lobulaire et parfois la présence de zones fibrotiques. L'outil de simulation actuel ne prend pas en compte une telle structure tissulaire et seuls des milieux homogènes peuvent être simulés. De plus, hormis la valeur de l'absorption ultrasonore qui provient des mesures réalisées en appliquant un facteur de 0,85 sur la mesure d'atténuation [140], les autres paramètres (chaleur spécifique, masse volumique ou encore le coefficient de diffusion thermique) proviennent de la littérature en se basant, pour certains, sur les valeurs données dans la graisse. Différents taux d'absorption ont été testés afin d'observer si cela permettait d'obtenir des résultats plus pertinents, mais aucun d'eux ne s'est révélé intéressant. La valeur initiale de 85% a donc été conservée dans les calculs de la BHTE des simulations calculées. De même, l'ensemble du calcul de la BHTE s'effectue avec les valeurs initiales entrées dans la simulation et sont considérées comme constantes, alors que la plupart des paramètres changent au cours de l'élévation de la température. Un autre point important qui pourrait expliquer les différences entre les simulations et les expériences est le fait que le tissu mammaire possède une capacité d'isolation thermique. Cette propriété est liée au caractère gras du tissu mammaire et pourrait expliquer qu'à la suite de l'élévation de température provoquée par les HIFU, la chaleur soit moins facilement diffusée, augmentant ainsi le volume traité. En effet, le tissu mammaire est un tissu particulièrement gras, or la graisse est un milieu qui possède un comportement acoustique particulier. Par exemple, ce tissu est le seul pour lequel la vitesse des ultrasons chute lorsque la température augmente, pouvant conduire à des effets de défocalisation [152]. Le concept de temps équivalent à 43°C est également critiquable car les valeurs utilisées sont celles provenant d'observations sur le tissu hépatique alors que plusieurs études montrent des différences importantes selon le tissu et l'espèce considérée, sans toutefois donner de valeur pour les tissus mammaires [153]. Plusieurs essais ont été conduits en faisant varier l'ensemble de ces paramètres sans toutefois que la lésion simulée (8,5 mm de diamètre en moyenne) ne se rapproche réellement des lésions obtenues expérimentalement (21,8 mm en moyenne) et qui sont notablement plus larges.

Les simulations s'avérant approximatives, des tests préliminaires sur sept échantillons ont été nécessaires pour ajuster les paramètres de traitement. Cette étape a ensuite permis de créer des lésions HIFU reproductibles de 20 millimètres de diamètre et situées à 20 millimètres en profondeur sous la peau. Les lésions étaient obtenues en 45 secondes, au moyen d'une unique insonification sans avoir à déplacer la sonde de traitement. Les lésions étaient produites de façon totalement non invasive en préservant l'intégrité de la peau. Ce résultat peut permettre d'envisager le traitement d'adénocarcinomes mammaires mesurant jusqu'à 15 millimètres de diamètre avec des marges saines essentielles à l'efficacité et à la sécurité du traitement. Si cette approche est validée cliniquement, cette option pourrait ouvrir une nouvelle voie dans la prise en charge des adénocarcinomes mammaires. Puisqu'une unique insonification de 45 secondes peut être suffisante pour traiter une tumeur, le dispositif peut être tenu à la main et guidé par échographie via la sonde intégrée au centre du transducteur HIFU. Une approche manuelle guidée sous échographie pourrait être plus accessible



en clinique que les dispositifs HIFU actuelles robotisés et guidé sous IRM [95]–[97]. Les résultats de l'étude soulignent également que, contrairement aux dispositifs sphériques utilisés actuellement [154]–[157], l'hétérogénéité du tissu ne semble pas altérer la focalisation torique. Cela peut s'expliquer par le fait même que la nature géométrique du tore cherche à défocaliser et donc à créer une zone de dépôt de chaleur plus large dans le tissu.

Cette étude a cependant plusieurs limites. Les mesures acoustiques ont été réalisées *ex vivo* après mastectomie et cela peut certainement avoir une influence sur le volume sanguin présent dans les tissus. Toutefois il s'agit d'un organe peu perfusé et la quantité de sang présente ou non doit avoir un impact mineur sur les mesures. En outre, la taille des échantillons était comprise entre 3 et 5 cm. Une fois mis en place dans le porte échantillon, une partie du faisceau ultrasonore était réfléchi par les mâchoires du support ce qui est à l'origine d'une perte d'énergie. De plus, cette étude a été menée sur des parties saines du tissu mammaire, la tumeur étant conservée par le service d'anatomopathologie. Aucune mesure ni traitement n'ont été réalisés sur un adénocarcinome mammaire. Ceci sera réalisé lors d'une prochaine étude *ex vivo*, avant de mener un essai clinique. Enfin, les images échographiques acquises avant et après sonification ne permettent pas de délimiter précisément la lésion HIFU. Une différence est visible dans la zone traitée qui devient hyperéchogène après le traitement. Comme une seule insonification est nécessaire, ceci ne devrait toutefois pas être une limitation absolue. Les mêmes images acquises *in vivo* pourraient également être plus représentatives comme observé sur les tissus hépatiques où les lésions HIFU étaient facilement visibles *in vivo* sur les images échographiques alors que les mêmes lésions réalisées *ex vivo* était difficilement identifiables [114], [158]. L'élastographie passive pourrait également être utilisée afin d'améliorer la visibilité des lésions HIFU comme le montre l'étude. Bien que les résultats soient encourageants, la technique d'élastographie passive mise en œuvre possède cependant des limites. En effet, de par l'impossibilité d'accéder aux lignes radiofréquences de l'échographe relié au dispositif d'imagerie intégré au centre du transducteur HIFU, il était nécessaire de retirer la sonde d'élastographie pendant le traitement HIFU et de la replacer par la suite. Cette nécessité induisait un biais important sur la pertinence de la comparaison des images obtenues avant et après traitement. En connectant, la sonde d'imagerie intégrée au dispositif HIFU à un échographe ultra rapide dont l'accès aux lignes RF est possible, les acquisitions d'élastographie pourraient être réalisées selon l'axe acoustique. De plus, bien que les dimensions de la zone traitée mesurées sur les images élastographiques concordent avec celles mesurées par palpation, cette zone semble située plus près de la surface que la lésion palpée macroscopiquement. Ce biais peut s'expliquer par la disposition du tissu. En effet, lors de l'acquisition l'échantillon était maintenu par des sutures sur les mâchoires du porte échantillon empêchant ainsi son affaissement. Or lors des mesures au pied à coulisse, l'échantillon était posé sur un fond échelonné afin d'être disséqué et photographié. Compte tenu de sa compressibilité, les échantillons avaient tendance à s'étendre, induisant un biais de mesure entre la localisation observée sur les images d'élastographie et les mesures réalisées macroscopiquement. De plus, les modifications de souplesse du tissu restent des observations réalisées sur du tissu *ex-vivo* et ces dernières pourraient certainement être différentes *in-vivo*. Enfin, d'autres méthodes d'élastographie dites « actives », pourraient également apporter une solution satisfaisante pour monitorer la création de la lésion HIFU. Par exemple en utilisant le traitement HIFU pour créer la force de radiation nécessaire [159].

Des études précliniques sont encore nécessaires avant d'envisager un essai clinique, celles-ci concerneront la réalisation de lésions HIFU à différentes profondeurs ainsi que sur des tissus tumoraux. Des tests seront également conduits pour essayer d'augmenter le volume traité. En cas de succès, un protocole d'évaluation clinique de Phase I sera élaboré pour démontrer, sur la base des résultats obtenus en préclinique, la faisabilité d'un traitement HIFU chez environ 12 patientes nécessitant une chirurgie du sein (tumorectomie ou mastectomie sur tumeur unifocale ou multifocale). Cette étape permettra notamment d'objectiver l'ergonomie de la sonde et la faisabilité du repérage de la zone à

traiter ; la durée de réalisation de chacune des étapes de mise en œuvre du dispositif ; la possibilité de réaliser des lésions HIFU en profondeur dans le tissu mammaire ; l'absence de lésion sur les tissus de voisinage ; l'efficacité de la destruction tissulaire. Cette étape préliminaire est indispensable avant d'envisager d'utiliser ce dispositif pour la destruction par HIFU des tumeurs mammaires de tailles limitées et ainsi s'intégrer dans la démarche actuelle de désescalade thérapeutique dans la prise en charge du cancer du sein. L'utilisation d'une technique de destruction focalisée de tumeur mammaire pourrait s'envisager à but thérapeutique pour remplacer à terme le geste chirurgical d'exérèse tumorale, en permettant aux patientes un traitement en consultation externe, sans les complications ou séquelles associées à l'anesthésie générale et aux gestes chirurgicaux invasifs. Les complications du geste chirurgical (outre le risque propre à chaque anesthésie générale) peuvent être précoces et sont principalement représentées par le risque d'infection (estimé à 4% des cas) [160] et le risque hémorragique (estimé à 5% des cas) [161]. Ces complications précoces sont majorées chez les patientes présentant des co-morbidités associées, en particulier les personnes âgées chez qui l'incidence du cancer du sein est en augmentation en rapport avec le vieillissement global de la population [162]. Par ailleurs, le geste chirurgical conservateur est pourvoyeur de séquelles, les principales étant représentées par les douleurs mammaires chroniques rapportées dans 20 à 30% des cas [163], les séquelles esthétiques rapportées dans 20 à 40% des cas [44], [164]–[167] et les séquelles psychologiques rapportés dans 20 à 40% des cas [31], [39], [44], [168]–[170]. Afin de permettre de minimiser ces aléas thérapeutiques associés à la prise en charge chirurgicale, l'utilisation de ce transducteur torique pourrait être particulièrement intéressante, sous réserve que le traitement puisse être réalisé de manière rapide, sans recours à une anesthésie générale tout en permettant un bon ciblage de la zone à traiter. Cette approche semble particulièrement intéressante à utiliser chez les personnes âgées, chez qui la balance bénéfices-risques d'un geste chirurgical est fréquemment discutée. En effet, le risque chirurgical et anesthésique augmente avec les co-morbidités présentées par la patiente alors même que le bénéfice du traitement est discuté en raison d'une diminution de la mortalité par cancer du sein chez cette population par rapport au nombre de décès associés à d'autres causes. En cas de succès sur une telle étape, l'emploi du dispositif pourrait permettre d'envisager un traitement possible des cancers du sein de petite taille sur une plus vaste population. En effet, l'incidence des petites tumeurs infiltrantes est en augmentation dans la population ciblée par le dépistage mammographique, avec une proportion croissante de tumeur de moins de 10 mm. Dans ces cas de figure le matériel cellulaire ponctionné lors de la biopsie préalable au traitement est suffisant pour décider des traitements adjuvants sans nécessiter une analyse histologique de la pièce opératoire systématiquement ce qui rend une alternative non chirurgicale crédible. L'évaluation comparative de l'efficacité du traitement pourra ensuite être réalisée dans le cadre d'une étude de phase III randomisée contrôlée versus chirurgie plus ou moins les autres techniques de destruction focalisée comme par exemple la cryothérapie.



Conclusion du second chapitre

L'étude menée sur 30 échantillons humains de tissu mammaire sains a permis d'acquérir une meilleure connaissance de son atténuation acoustique. Le tissu mammaire se révèle être un milieu particulièrement atténuant ($0,21 \pm 0,04 \text{ Np.cm}^{-1}.\text{MHz}^{-1}$) par rapport par exemple au tissu hépatique pour lequel avait été développée la sonde de thérapie utilisée dans l'étude. Comme rapporté par d'autres études, l'atténuation de la lésion HIFU augmente significativement ($0,57 \pm 0,11 \text{ Np.cm}^{-1}.\text{MHz}^{-1}$) dans le cas du tissu mammaire par rapport au tissu non traité. Aucune différence significative n'a été observée concernant l'atténuation acoustique ou la vitesse de propagation ultrasonore entre les différentes densités mammaires de l'étude. Bien que cela soit à confirmer sur une plus grande cohorte, il n'apparaît donc pas nécessaire en première intention de prendre en compte la densité mammaire dans l'établissement des paramètres de traitement. L'ensemble des informations acquises lors des mesures ont été utilisées dans des calculs de simulation numériques afin de tester différents paramètres de traitement. Par rapport à la focalisation naturelle du dispositif qui était prévue pour traiter en surface lors des applications hépatiques, les différentes focalisations électroniques ont pu être évaluées pour définir celle qui serait la plus adaptée à l'objectif de traitement non invasif fixé dans cette étude. Les paramètres tels que la puissance et le temps de traitement, estimés numériquement comme optimaux ont cependant conduit à des lésions expérimentales relativement éloignées des simulations. Les paramètres de traitement ont donc été ajustés sur les 7 premiers échantillons. Après avoir défini expérimentalement les paramètres optimaux, le traitement a été appliqué sur 8 échantillons pour évaluer la reproductibilité du traitement. Des lésions reproductibles de $21,8 \text{ mm} \pm 2,0 \text{ mm}$ de diamètre, situées à $19,0 \pm 1,5 \text{ mm}$ de profondeur sous la peau ont été alors obtenues. L'ensemble de ces résultats permet d'envisager la possibilité de traiter des tumeurs mesurant jusqu'à 15 mm de diamètre et localisée à 20 mm de profondeur sous la peau en garantissant l'intégrité de cette dernière et de celle des tissus intermédiaires le tout en considérant des marges saines sur la périphérie de la tumeur. La zone traitée a pu être imagée par élastographie passive.

Bien que les lésions obtenues en une seule insonification de 45 secondes soient très larges (plus de 20 mm de diamètre), la taille des tumeurs pouvant être incluses dans une étude clinique est tout de même limitée à 15 mm de diamètre. Envisager de juxtaposer des lésions imposerait l'utilisation de systèmes mécaniques, potentiellement robotisés, plus coûteux et relativement lourds à mettre en œuvre pour assurer la précision des déplacements. L'utilité d'un transducteur torique est d'être une solution technologique de rupture permettant de traiter de façon sécuritaire, rapide et efficace avec le dispositif tenu à la main, comme une sonde échographique. Dans le but de pouvoir traiter des tumeurs plus volumineuses, sans avoir recours à des déplacements mécaniques du dispositif une nouvelle façon de focaliser les ultrasons a été développée et brevetée. Cette solution fait l'objet du chapitre suivant.



Chapitre III : Développement de la focalisation multi-torique permettant l'élargissement du volume traité.

Introduction

Les travaux décrits dans le chapitre II montrent la possibilité de réaliser, avec un transducteur torique, des lésions d'environ 20 mm de diamètre et localisées à 20 mm sous la peau de façon totalement non-invasive. Ces travaux ont été conduits avec un transducteur développé pour une utilisation peropératoire avec pour objectif de créer des lésions qui s'étendent depuis la surface de l'organe. Dans le cadre d'une application aux tumeurs mammaires, le chapitre précédent a démontré qu'en utilisant le principe de focalisation électronique il est cependant possible de traiter en profondeur tout en gardant le volume de traitement avantageux de la focalisation torique par rapport aux transducteurs sphériques. Le volume traité reste toutefois limité et permet à ce jour d'envisager l'inclusion de tumeurs mammaires de 15 mm de diamètre au maximum. Ce chapitre décrit un nouveau procédé de focalisation au moyen d'un transducteur torique. Toujours dans une volonté de proposer des solutions en rupture technologique le principe est d'augmenter les capacités de déflexion d'un transducteur avec un minimum d'émetteurs ultrasonores. En prenant avantage de la symétrie de révolution torique ce chapitre va montrer qu'il est possible par une approche de focalisation multi-torique, applicable en scindant en deux le transducteur, de venir désaxer la zone de recouvrement de l'axe acoustique et de créer ainsi une lésion en forme de couronne.

Ces travaux s'inscrivent dans la logique d'une maîtrise de l'énergie déposée et la réalisation en un minimum de temps d'une lésion de taille appropriée aux tissus à traiter. Par ailleurs, ce traitement doit être réalisé sans nécessiter de déplacements mécaniques de la sonde. En effet, ces derniers introduisent une sensibilité aux mouvements, impliquent une augmentation des temps de traitement mais aussi une imprécision due à la manipulation manuelle ou alors imposent l'introduction d'un système robotisé pour permettre des déplacements millimétriques. De plus, selon les tissus à traiter, les déplacements de la sonde ne sont pas toujours envisageables, car les fenêtres acoustiques disponibles pour traiter les tissus sont parfois très restreintes [171]. Ainsi, pour augmenter le volume traité dans lequel une focalisation électronique est possible les dispositifs actuels utilisent des configurations complexes (et donc de l'électronique associée) pour lesquelles de nombreux émetteurs sont nécessaires.

Les traitements actuels des tumeurs mammaires par HIFU nécessitent justement cette complexité d'instrumentation de par leur taille, leur forme, leur nombre d'éléments extrêmement variés. De plus, la forme conique de cet organe présentant l'air aréolaire à son sommet est également associée à des tailles disparates avec, le plus souvent, une unique position possible pour la sonde afin de traiter la tumeur. C'est à partir de cette unique position que doit être traitée la totalité de la zone cible comprenant la tumeur mais aussi une certaine quantité de marges saines. En effet, la position frontale n'est pas envisageable par la présence de la zone aréolaire et présente en plus du risque d'endommagement de cette zone, un risque d'endommagement du muscle pectoral ainsi qu'une réflexion de l'énergie ultrasonore sur les côtes, **Figure III.1a**. Une position latérale suivant une trajectoire circulaire sur la périphérie du sein est la plus sécuritaire, **Figure III.1b**.



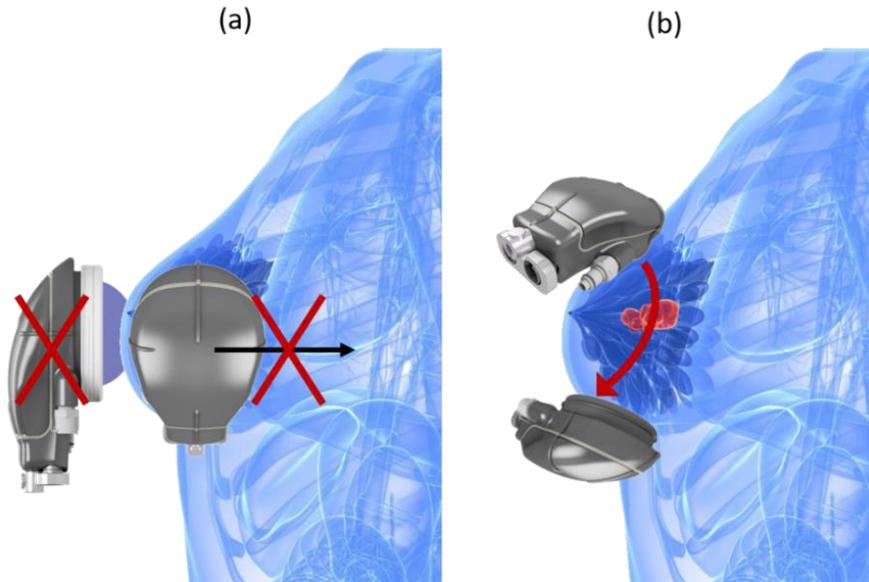


Figure III.1. Position et déplacements d'une sonde HIFU dans le cadre d'une application au traitement des tumeurs mammaires. (a) L'approche frontale présente le risque potentiel de brûlure aréolaires ou pectorales ainsi qu'une réflexion sur les côtes. (b) Une approche latérale permet d'éviter ces risques tout en ayant accès à l'intégralité du volume mammaire.

La solution présentée dans ce chapitre a pour but d'élargir le volume traité sans introduire des déplacements mécaniques et des temps de traitements lourds. À cet effet, la solution consiste à éloigner la zone de dépôt de pression (la zone de recouvrement) de l'axe acoustique en minimisant le nombre d'émetteurs nécessaires. Cette solution s'appuie sur la géométrie torique et sera présentée à travers une partie théorique, des simulations numériques et les toutes premières validations *in vitro* sur pièces de boucherie. Cette solution a fait l'objet d'un brevet « Appareil de thérapie pour le traitement de tissus par l'émission d'ondes ultrasonores focalisées croisées déportées. » déposé le 2 avril 2020 (n° 20 03282) en copropriété avec la société EDAP-TMS.

I. Principe de l'invention

L'invention consiste à focaliser électroniquement l'énergie à distance de l'axe acoustique du transducteur réel, aussi appelé transducteur physique dans la suite du chapitre. Même si l'activation des émetteurs ultrasonores par une loi de retards ou de phases est bien connue de l'homme du métier, la description qui suit en rappelle les principes. $P(r)$ la pression totale déposée en chaque point de la zone d'intérêt est définie par l'équation III.1 [140].

$$P(\vec{r}) = \frac{j \cdot \rho \cdot c}{\lambda} \cdot \sum_{n=1}^N \int_S u_n \cdot e^{j \cdot \varphi_n} \cdot \frac{e^{-(f \cdot \alpha_{milieu} + j \cdot k) \cdot \vec{r}}}{\vec{r}} \cdot dS \quad \text{Équation III.1}$$

Avec $P(r)$ la pression [Pa] au point r , dS un ensemble de sources élémentaires, ρ la masse volumique du milieu de propagation, c la vitesse des ondes ultrasonores dans le milieu de propagation, λ la longueur d'onde, N le nombre d'éléments actifs du transducteur, S la surface de chaque source d'émission, u_n la vitesse normale de l'élément n , φ_n la phase appliquée à l'élément n , α_{milieu} le coefficient d'atténuation du milieu, f la fréquence d'utilisation du transducteur et enfin k le nombre d'onde. Selon la méthode dite de la « réponse maximale » [172], la phase issue de chaque élément du transducteur au point de focalisation désiré est obtenue en fixant $\varphi_n = 0$ dans l'intégrale linéaire citée au-dessus. Ainsi, la phase appliquée à chaque élément pour obtenir un signal maximal au point souhaité est donnée par l'équation III.2.

$$Phase [(n, M)] = \arctan \frac{Im[P(n, m)]}{Re[P(n, m)]} \quad \text{Équation III.2}$$

Avec $Im[P(n, m)]$ et $Re[P(n, m)]$ respectivement les parties imaginaires et réelles du champ de pression au point M émis par l'élément n du transducteur. Ainsi, pour chaque élément, n, le retard τ_n , lui, est défini par l'équation III.3.

$$\tau_n = \frac{Phase[P(n, M)]}{2\pi f} \quad \text{Équation III.3}$$

Une autre méthode de calcul, dite méthode « des temps de vol » consiste elle à établir la différence de chemin, pour chaque élément n, émettant entre le point de focalisation naturel et le point de focalisation désiré. Le retard de chaque élément est alors défini par l'équation III.4.

$$\tau_n = \frac{[d_{nat}] - [d_{foc}]}{c} \quad \text{Équation III.13}$$

Avec d_{nat} la distance entre l'élément n et son point de focalisation naturel, d_{foc} la distance entre l'élément n et le point de focalisation désiré et c la vitesse des ondes ultrasonores dans le milieu de propagation. La phase est alors obtenue via l'équation III.5.

$$\varphi = \frac{\tau_n * 360}{1/c} \quad \text{Équation III.14}$$

Enfin, une autre approche, celle dite du « transducteur virtuel » consiste à définir un émetteur ultrasonore virtuel de géométrie différente, également découpé en N éléments, puis de faire coïncider dans l'espace le centre du premier élément de l'émetteur réel avec le centre du premier élément de l'émetteur virtuel. La distance d_n entre chaque élément respectif permet alors de calculer le retard à appliquer selon l'équation III.6.

$$\tau_n = \frac{[d_n]}{c} \quad \text{Équation III.6}$$

Avec c la vitesse des ondes ultrasonores dans le milieu de propagation. La phase est alors obtenue via l'équation III.7.

$$\varphi = \frac{\tau_n * 360}{1/c} \quad \text{Équation III.7}$$

Les lois de retards générées par l'invention ont été calculées selon la seconde méthode exposée, celle dite des « temps de vol », en revanche l'explication de l'invention sera faite selon la méthode dite du « transducteur virtuel » afin de faciliter la compréhension de cette dernière.

Lors du développement, deux solutions ont été envisagées pour parvenir à écarter la zone de recouvrement de l'axe acoustique.

La première consiste à réaliser une bascule virtuelle de l'ensemble des éléments de focalisation, **Figure III.2b**. Dans ce cas de figure, l'axe de révolution du transducteur, qui est également son axe acoustique, est basculé d'un angle Θ . Ainsi, l'anneau de focalisation et la zone de recouvrement se retrouvent basculés permettant ainsi de placer la zone de recouvrement (le maximum de pression) à distance de l'axe acoustique, **Figures III.2**.



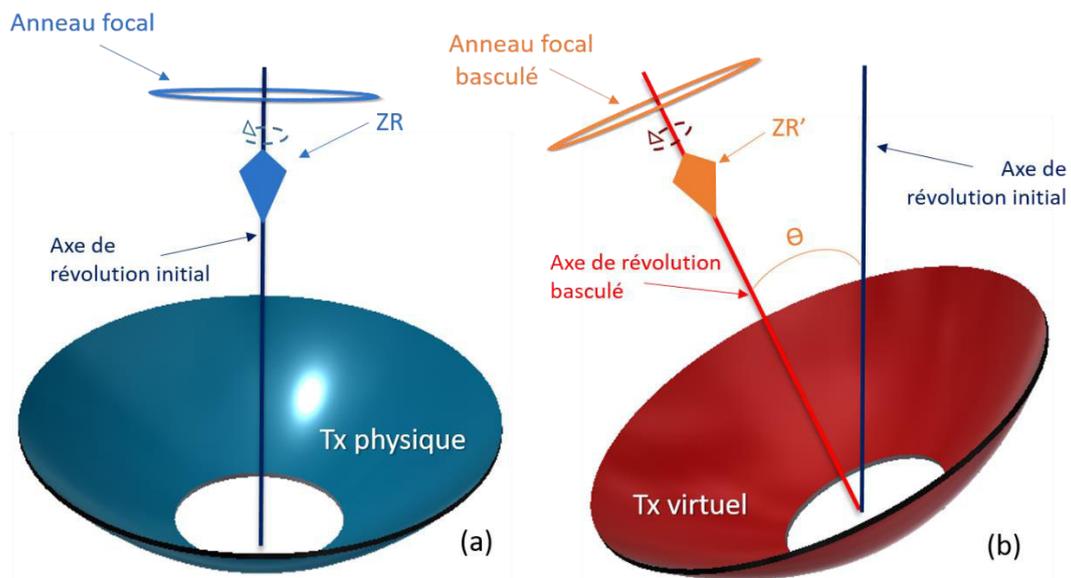


Figure III.2. (a) Représentation du transducteur physique et de sa focalisation naturelle avec ZR la zone de recouvrement. (b) Représentation du transducteur virtuel, obtenu par bascule du transducteur physique, avec ZR' la zone de recouvrement qui serait alors obtenue par focalisation électronique.

Selon l'angle de bascule imposé il serait alors possible d'augmenter considérablement le volume de traitement en appliquant différentes valeurs à θ , **Figure III.3**. Ainsi, comme représenté graphiquement sur les **Figures III.3c** et **III.3d** il est possible d'élargir une lésion élémentaire dans tous les plans en créant 4 ablations accolées sans avoir à déplacer mécaniquement le dispositif. Cependant, par la complexité technique liée au nombre d'émetteurs nécessaires et par l'augmentation du temps de traitement non négligeable pour obtenir un élargissement dans l'ensemble des plans, cette solution n'a pas été retenue. En effet, il serait nécessaire de découper le transducteur de façon à obtenir des émetteurs d'une taille proche de la longueur d'onde afin d'obtenir un rayonnement optimal dans l'espace de ces derniers.

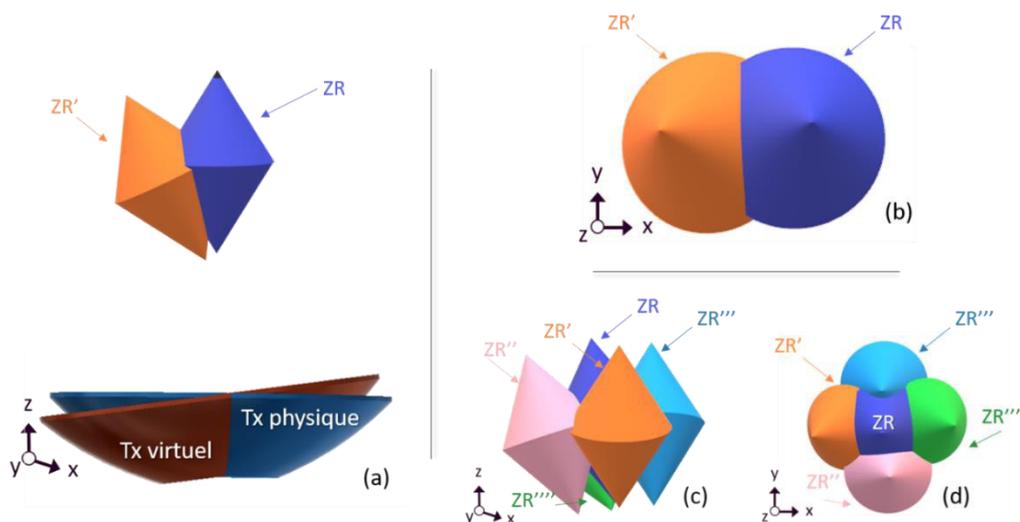


Figure III.3. (a) Représentation schématique du transducteur physique créant la zone de recouvrement ZR en focalisation naturelle ainsi que du transducteur virtuel qui serait physiquement nécessaire pour obtenir la zone de recouvrement ZR'. (b) Représentation schématique de ZR et ZR' vue de dessus dans le plan XY. (c) et (d) Représentation schématique de 4 zones de recouvrements obtenues par bascule selon différents angles et axes de bascule.

La seconde solution prend quant à elle avantage de la révolution géométrique du transducteur pour créer une ablation en forme de couronne. C'est cette invention qui a fait l'objet d'un dépôt de brevet. Dans le cadre de ce chapitre, cette solution sera détaillée et appliquée avec MFocus 3.

Le principe consiste à venir scinder le transducteur en deux secteurs radiaux, la découpe annulaire étant conservée, afin de ne plus penser comme un transducteur torique physique mais deux transducteurs virtuels héli-toriques, **Figure III.4.**

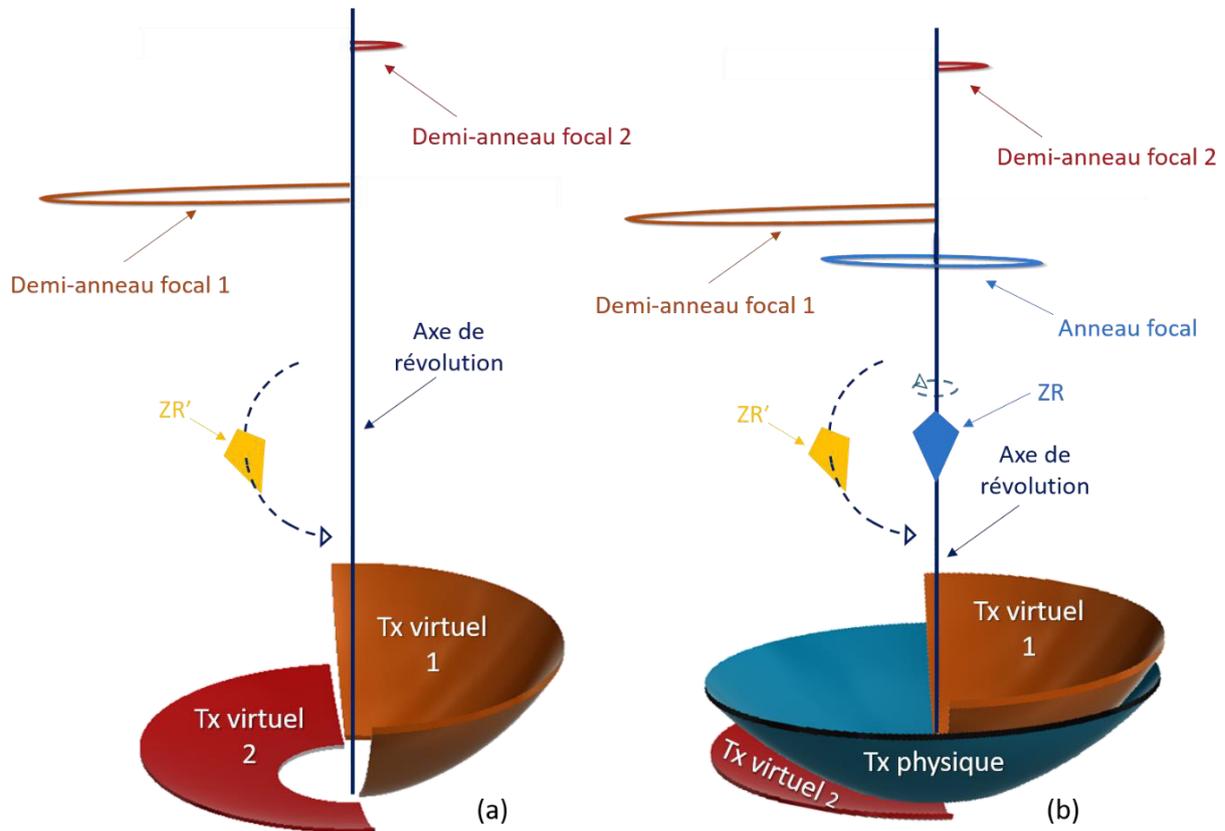


Figure III.4. (a) Représentation schématique de deux héli-transducteurs toriques virtuels créant une zone de recouvrement ZR' en rotation à distance de l'axe de révolution du transducteur physique. (b) Représentation schématique de la même situation mais en représentant également le transducteur physique.

De par cette modification, les zones de focalisation se retrouvent modifiées, mais l'axe de révolution du transducteur physique est conservé. L'anneau de focalisation va se scinder en deux demi-anneaux de focalisation Zc1 et Zc2 pouvant posséder des rayons différents (**Figure III.5a**) et pouvant être situés à des profondeurs différentes comme le montre **Figure III.5b**. Ainsi, les configurations peuvent disposer d'un plan focal unique confondant Pf1 et Pf2 (les plans focaux contenant Zc1 et Zc2) ou bien disposer de deux plans focaux Pf1 et Pf2 distincts.



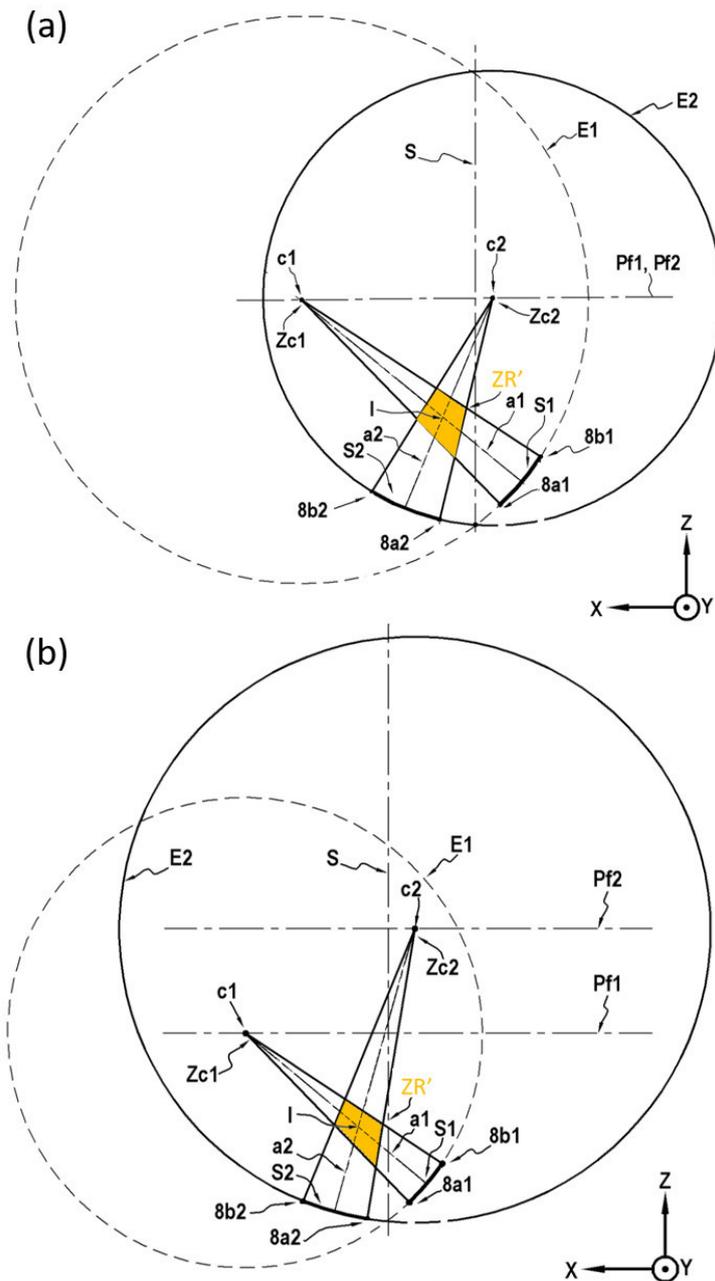


Figure III.5 a et b. Représentation de différentes focalisations avec deux transducteurs hémisphériques. L'anneau de focalisation est scindé en deux demi-anneaux de focalisation $Zc1$ et $Zc2$ pouvant posséder des rayons différents et pouvant être situés à des profondeurs ($Pf1$ et $Pf2$) différentes. Avec $E1$ et $E2$ les cercles à l'origine des deux transducteurs virtuels, $c1$ et $c2$ leurs centres, S l'axe de révolution et donc l'axe acoustique du transducteur physique, $8b1$ et $8b2$ les limites supérieures des transducteurs virtuels, $8a1$ et $8a2$ les limites inférieures des transducteurs virtuels, $S1$ et $S2$ les transducteurs virtuels vu en coupe dans le plan XZ , $a1$ et $a2$ les axes acoustiques propres de $S1$ et $S2$, $Pf1$ et $Pf2$ les plans focaux de $S1$ et $S2$, $Zc1$ et $Zc2$ les demi-anneaux de focalisation produits par $S1$ et $S2$, ZR' la zone de recouvrement obtenue par le croisement des faisceaux de $S1$ et $S2$ et enfin I le point maximal de pression situé au centre de ZR' .

Il devient alors possible de produire une zone de recouvrement, ZR' , à distance de l'axe de révolution. Ainsi, à l'image d'un arc de cercle tracé par un compas, la révolution de ZR' à distance de l'axe va créer une zone de focalisation en forme de demi-couronne en une insonification puisque l'axe de révolution du transducteur physique est conservé, **Figures III.6**.

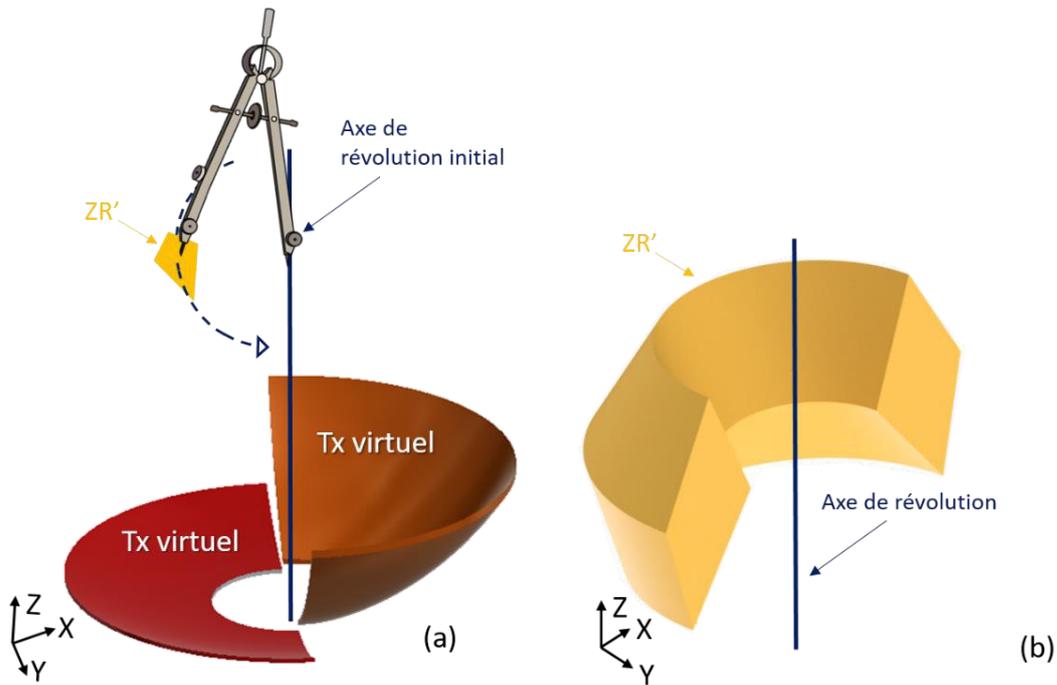


Figure III.6. Représentation schématique du principe de la rotation de la zone de recouvrement ZR' à distance de l'axe acoustique. (b) Représentation schématique de la zone ZR' obtenue en 3 dimensions.

Semblablement, en réalisant une focalisation symétrique inverse (le transducteur virtuel 1 devient le transducteur virtuel 2 et inversement), il est possible de venir créer lors d'une seconde insonification la demi-couronne complémentaire, ZR'' , et ainsi un élargissement de la lésion HIFU dans l'ensemble des plans peut être obtenu, **Figures III.7.**

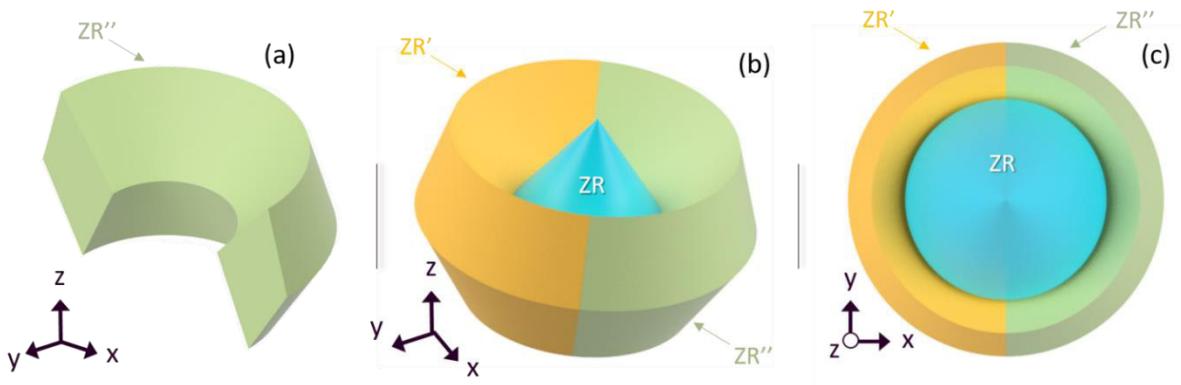


Figure III.7. (a) Représentation schématique de la zone de focalisation ZR'' , symétrique à ZR' . (b) et (c) Représentation schématique des trois zones de focalisations juxtaposées. Une lésion HIFU pourrait être obtenue par ZR , puis élargie par ZR' et ZR'' .

Les cas de figure illustrés sur les **Figures III.6 et III.7** considèrent un élargissement symétrique, basé sur la forme géométrique de la lésion élémentaire. Néanmoins, il est tout à fait possible de créer des zones de recouvrement de diverses formes et donc des couronnes de diverses formes (**Figure III.8a**). Il est également possible de superposer des couronnes symétriques ou non et de combler ou non le centre de la lésion tubulaire selon le besoin, **Figures III.8b,c et d.**



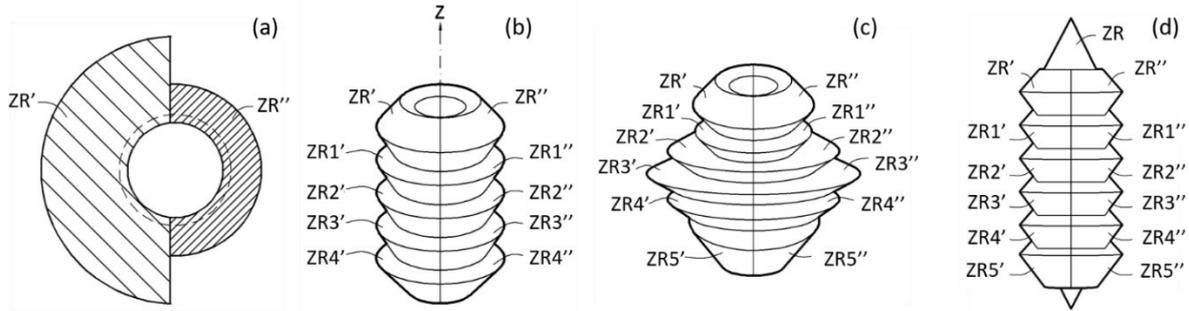


Figure III.8. Illustrations de différentes configurations possibles avec un transducteur torique coupé en deux. (a) Illustration de deux zones de recouvrement désaxées non symétriques. (b) Juxtaposition le long de l'axe acoustique de couronnes symétriques formées par des zones de recouvrement désaxées et sans utiliser la zone de recouvrement centrale. (c) Juxtaposition le long de l'axe acoustique de couronnes symétriques mais de largeurs différentes formées par des zones de recouvrement désaxées et sans utiliser la zone de recouvrement centrale. (d) Juxtaposition le long de l'axe acoustique de couronnes formées par des zones de recouvrement désaxées symétriquement et en utilisant la zone de recouvrement.

Finalement, un large panel de lésions est possible en utilisant la focalisation multi-torique sans nécessiter un grand nombre d'émetteurs. Il existe cependant des limites géométriques au-delà desquelles la focalisation ne sera pas possible. D'un point de vue purement géométrique la zone de recouvrement est un quadrilatère dont une des diagonales est un axe de symétrie, cette figure est plus communément appelée un « cerf-volant ». Le maximum de pression se situant à l'intersection des diagonales. Considérons les demi-diagonales de la zone de recouvrement notées 1, 2, 3 et 4 sur la **Figure III.9a**. La zone de recouvrement doit posséder une demi-diagonale 2 supérieure aux autres demi diagonales. Les demi-diagonales 3 et 4 doivent être inférieures ou égales à la demi-diagonale 1, **Figure III.9a**. Enfin l'inclinaison du désaxement ne peut se faire uniquement dans le sens où le sommet supérieur de ZR' s'écarte de l'axe de révolution, **Figure III.9b**. Si l'une de ces conditions n'est pas respectée, les faisceaux émis par le transducteur seront divergents rendants impossibles la création d'une lésion.

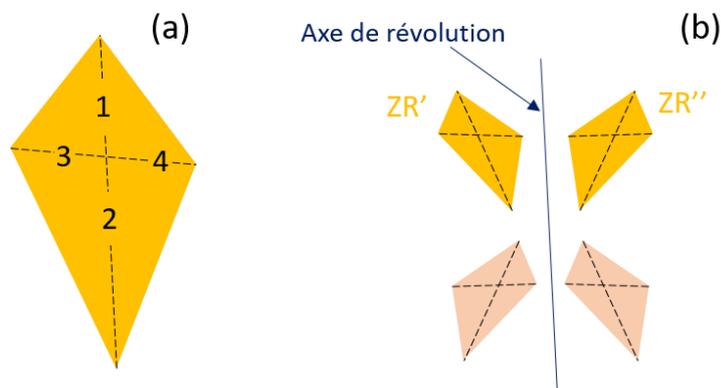


Figure III.9. (a) Demi-diagonales de la zone de recouvrement. (b) Représentation schématique de deux zones de recouvrement qui remplissent la condition d'inclinaison extérieure ZR' et ZR'' (en jaune), et deux autres zones qui ne sont pas réalisables (en rose).

Au-delà de ces limites géométriques, les possibilités de focalisation sont également limitées par la directivité de chacun des éléments qui composent le transducteur. En effet, un transducteur est capable de déposer de la pression dans la zone où ses émetteurs émettent un champ et ne pourra pas, déposer de la pression en dehors. Enfin, au niveau de l'appareil thérapeutique, il est nécessaire que le transducteur possède au moins deux secteurs radiaux eux-mêmes divisés en plusieurs émetteurs. Cependant, la taille des émetteurs joue un rôle dans la facilité d'application de la solution. Ces limites sont présentées plus en détail dans la suite de ce chapitre par l'intermédiaire de simulations numériques et de mesures des champs de pression dans l'eau.

II. Matériel et méthode

1. Évaluation des possibilités de focalisations

a) Calculs géométriques

Comme détaillé préalablement, le maximum de pression émis par un transducteur torique se situe à l'intersection des diagonales de la zone de recouvrement. Pour appliquer une focalisation multi-torique avec un transducteur torique divisé en deux, le principe est de définir la localisation et la forme de la nouvelle zone de recouvrement souhaitée selon les contraintes géométriques énoncées précédemment. Ainsi, à partir de ZR' les coordonnées des centres des cercles ($c1$ et $c2$) de chaque héli-tore peuvent être calculées pour définir les phases à appliquer sur chacun des émetteurs des héli-tores composant le transducteur, **Figure III.10a**. Si les conditions énoncées précédemment ne sont pas respectées, les systèmes permettant de remonter aux coordonnées $c1$ et $c2$ ne pourront être résolus.

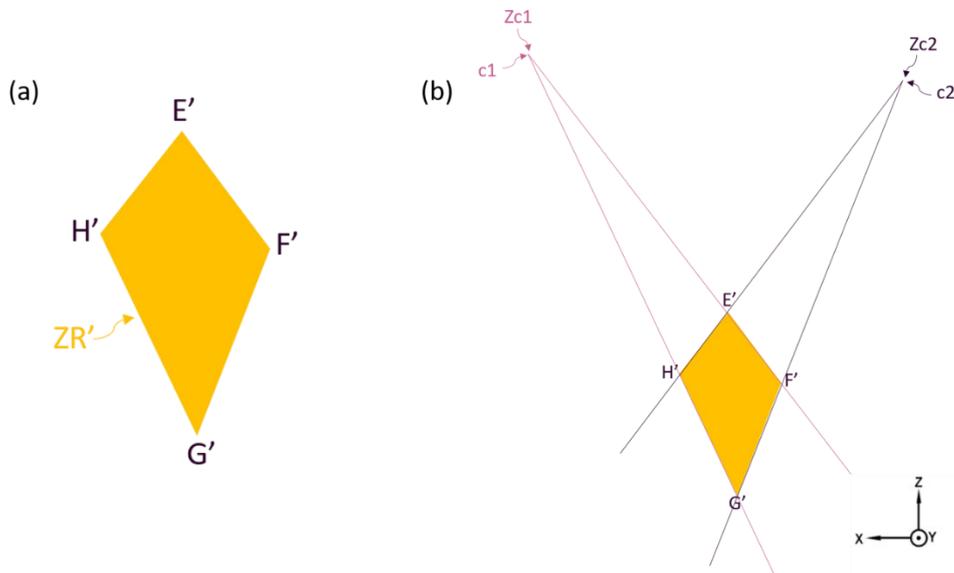


Figure III.10. (a) Représentation schématique de ZR' et de ses sommets E' , F' , G' et H' . (b) représentation schématique de ZR' dans le plan XZ avec $[H'E']$ et $[G'F']$ les demies droites représentant les faisceaux de l'héli-tore focalisant en $c2$, sur le demi-anneau $Zc2$, de même $[E'F']$ et $[G'H']$ sont les demies droites représentant les faisceaux HIFU de l'héli-tore focalisant en $c1$, sur le demi-anneau $Zc1$.

Après établissement des équations de droites représentant géométriquement l'extrémité des faisceaux HIFU à l'origine de ZR' (**Figure III.10b**), il convient de chercher les coordonnées des points d'intersection de ces dernières et donc des points $c1$ et $c2$. Les **Équations III.8** définissent les équations des demi-droites $[E'F']$, $[H'G']$, $[H'E']$ et $[G'F']$, elles posent les systèmes à résoudre pour obtenir les coordonnées des points $c1$ et $c2$ en coordonnées cartésiennes avec $y_1 = y_2$ en $c1$ et $y_3 = y_4$ en $c2$.

$$[E'F'] = y_1 = a_1x + b_1$$

$$[H'G'] = y_2 = a_2x + b_2$$

$$[H'E'] = y_3 = a_3x' + b_3$$

$$[G'F'] = y_4 = a_4x' + b_4$$

Équations III.8.

Une fois les points $c1$ et $c2$ connus il est alors possible de calculer les retards selon la démarche décrite précédemment dans le paragraphe III.I. Basé sur ce principe, différentes focalisations ont été déterminées et avant d'être simulées numériquement.



Il est à noter qu'une seconde façon d'utiliser la focalisation multi-torique existe. En effet, il est possible d'appliquer le principe de focalisation multi-torique de façon à « basculer » les points focaux $c1$ et $c2$. Si l'on souhaite par exemple élargir une zone de recouvrement obtenue en focalisation naturelle ou en focalisation électronique classique. Il suffit, dans ce cas, d'appliquer un angle α par une matrice de rotation aux points de focalisation de la zone de recouvrement initiale, **Figure III.11b**. Une zone de recouvrement de même profil 2D, dite « basculée », est ainsi obtenue et sera à l'origine de la couronne. Cette configuration a été simulée numériquement et des mesures de champs de pression ont également été réalisées pour cette dernière.

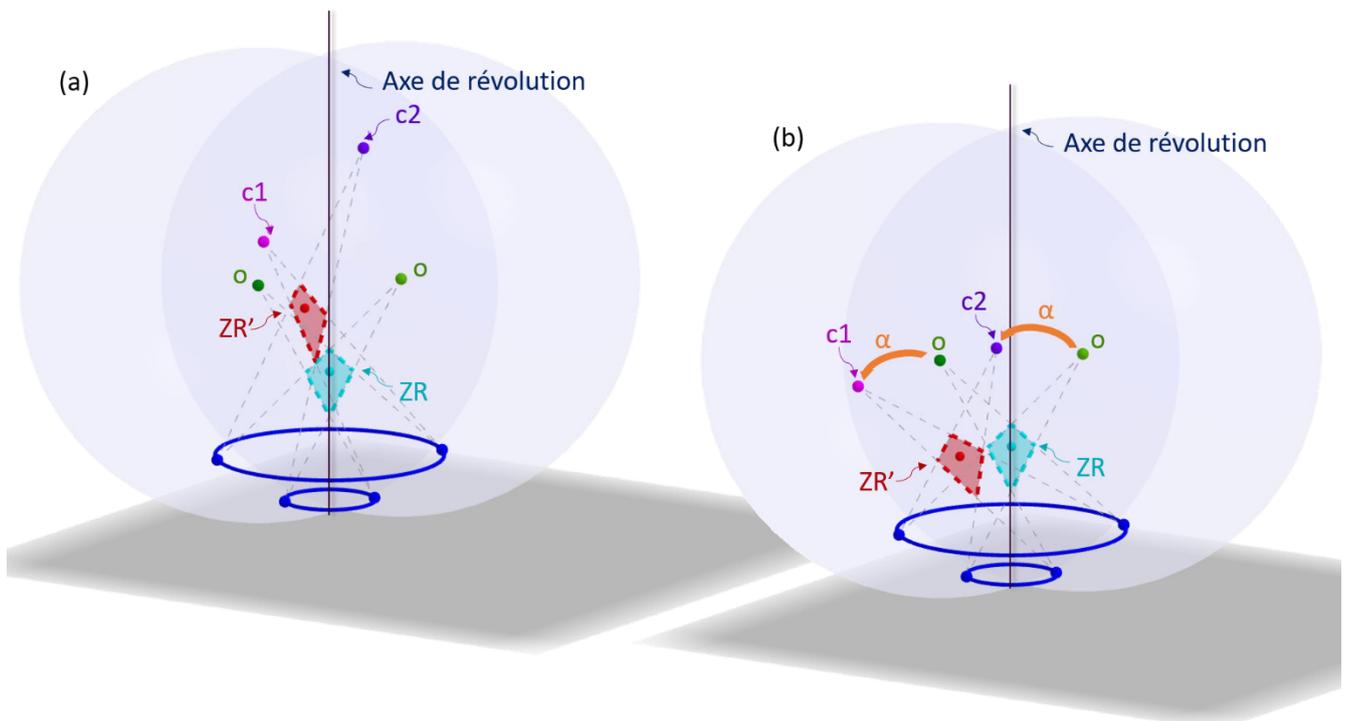


Figure III.11. Représentation schématique des deux modes de fonctionnement de la focalisation multi-torique. (a) Mode de fonctionnement dit « libre ». (b) Mode de fonctionnement dit « basculé »

b) Détermination graphique

Une interface graphique 3D sous GeoGebra (GeoGebra 6.0.507.0-w, International GeoGebra Institute) a été développée afin de pouvoir visualiser instantanément les différentes zones de focalisation pouvant potentiellement convenir aux objectifs thérapeutiques, **Figure III.12**. Ainsi, il est possible de déplacer dynamiquement $c1$ et $c2$ afin de venir créer ZR' dans la zone où il semble intéressant de venir déposer de la pression. Cette interface permet également d'établir la forme du profil 2D de la couronne souhaitée. Une version 2D a également été développée, elle permet la visualisation des points de focalisations dans un repère cartésien 2D.

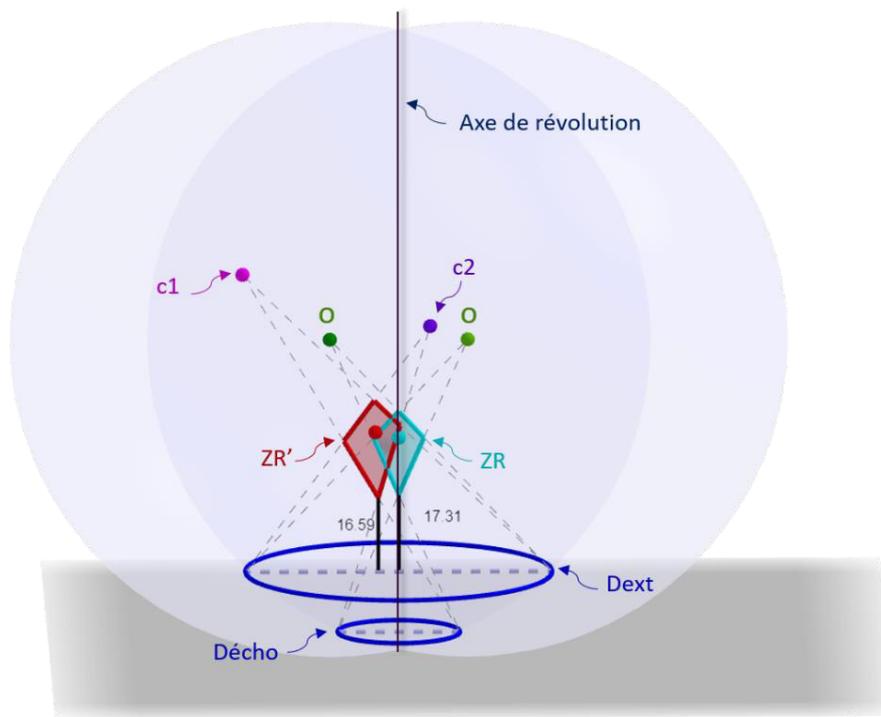


Figure III.12. Représentation graphique dans un repère 3D du transducteur physique MFocuss 3 (Dext et Décho représentent respectivement le diamètre extérieur du transducteur et le diamètre de l'ouverture centrale du transducteur), de ZR la zone de recouvrement en focalisation naturelle et enfin de ZR' la zone de recouvrement créée à distance de l'axe acoustique et à l'origine de la lésion en forme de couronne. C1 et C2 étant les centres des sphères génératrices des deux héli-tors virtuels Les valeurs numériques étant les distances respectives des zones de recouvrement par rapport à l'extrémité du transducteur, Dext.

Ces tracés restent toutefois purement géométriques. Ils présentent l'avantage de pouvoir estimer très rapidement des zones potentielles de traitement mais doivent être confirmées ensuite par des simulations plus précises puis par des mesures expérimentales de la pression réellement émise. Ainsi, une fois les coordonnées de c1 et c2 obtenues, les phases à appliquer sont générées par un code MATLAB (MATLAB 2017b, The MathWorks Inc.) afin d'être intégrées dans le logiciel de simulation CIVA médical et dans les différents systèmes de commande utilisés (IGT et MSONIC) pour piloter les sondes HIFU.

2. Simulations numériques

Les simulations numériques étaient réalisées avec le logiciel CIVA médical dont les détails ont été donnés dans le chapitre II partie I.3. Dans l'ensemble des simulations, l'origine des axes X, Y et Z était définie comme étant le centre du transducteur. Le pas d'échantillonnage spatial de la zone de calcul était fixé à 0,2 mm, soit $\lambda/3$ pour une fréquence de 2,5 MHz. Les simulations étaient principalement réalisées dans l'eau afin d'obtenir une comparaison la plus pertinente possible avec des mesures expérimentales. Une partie des simulations a également été réalisée dans le tissu hépatique et dans le tissu mammaire afin d'estimer les dommages thermiques pouvant être induits. Le **tableau III.1** décrit les caractéristiques des tissus biologiques utilisés pour les simulations. Ces valeurs proviennent de l'étude du chapitre II en ce qui concerne le coefficient d'atténuation et la vitesse de propagation des ultrasons dans le tissu mammaire et de la base de données de la fondation IT'IS pour les autres paramètres [112].



Tissus biologiques	Hépatique	Mammaire	Cutané
Température initiale (°C)	37	37	37
Coefficient d'absorption ($\text{Np.m}^{-1}.\text{MHz}^{-1}$)	7,2	21	21,58
Masse volumique (kg.m^{-3})	1060	911	1109
Chaleur spécifique ($\text{J.Kg}^{-1}.\text{°C}^{-1}$)	3700	2348	3390,5
Conductivité thermique ($\text{W.m}^{-1}.\text{°C}^{-1}$)	0,5	0,209	0,372

Tableau III.1. Caractéristiques des tissus biologiques utilisés dans les simulations.[112]

Des simulations ont également été menées en utilisant une focalisation multi-torique avec un transducteur composée de plus de deux secteurs radiaux pour estimer les limites et l'intérêt de secteurs plus nombreux par rapport à une solution simple avec uniquement deux secteurs. Les simulations ont été menées avec 4, 6 et 8 secteurs radiaux. Pour cela, une matrice de rotation dans le plan XY du transducteur a été appliquée afin d'obtenir les équations nécessaires au calcul des lois de retards des n secteurs. De façon générale, le principe suivi était le même, à savoir que pour n secteurs radiaux chacun d'entre eux étaient à l'origine d'une portion de π/n de l'anneau focale. Ainsi, il ne s'agissait plus de penser la solution comme l'utilisation de deux héli-tores mais comme un transducteur découpé en quadri-tores, hexa-tores ou en octo-tores.

3. Mesures des champs de pression dans l'eau

a) Système HIFU

Comme expliqué dans le chapitre I, le transducteur de MFocus 3 est découpé en 32 anneaux concentriques équisurfaciques. Cependant, pour des raisons de fabrication, le transducteur a été réalisé en assemblant quatre secteurs radiaux. En revanche, l'électronique qui était initialement présente dans la sonde fusionnait les 128 éléments répartis sur ces quarts de surface pour un fonctionnement unique en 32 anneaux émetteurs concentriques équi-surfaciques. Ainsi, dans le but d'appliquer le principe de focalisation multi-torique qui nécessite de posséder au moins deux secteurs radiaux, une nouvelle carte électronique a été conçue. Cette dernière a pour but d'adresser 32 signaux de puissance et de phases aux 128 émetteurs (4 secteurs x 32 anneaux) selon 3 modes. Le mode dit « normal » permet d'adresser les signaux de façon à ce que les quarts de surface A, B, C et D constituant le transducteur soient pilotés avec les mêmes phases sur chacun des quarts (**Figure III.13a**) ce qui correspond au mode de fonctionnement habituel de la sonde. Le mode brevet dit « vertical » permettant de fusionner deux à deux les quarts de surface pour un fonctionnement en demi-anneaux via les secteurs radiaux AD et BC. Ne possédant que 32 voies sur l'amplificateur ce mode fusionne également deux à deux les demi-anneaux, **Figure III.13b**. Et enfin, le mode brevet dit « horizontal », réalisant la même distribution que le mode précédent, sur les secteurs radiaux AB et DC, **Figure III.13c**.

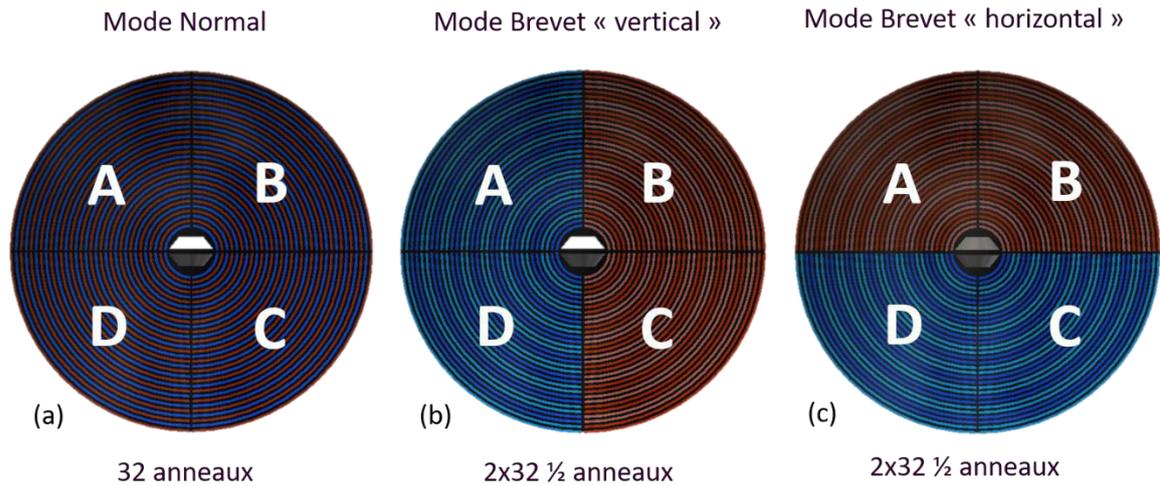


Figure III.13. (a) Fonctionnement en mode normal où une voie de puissance est reliée à quatre émetteurs répartis sur les quatre-quarts du transducteur afin de former un anneau. (b et c) mode de fonctionnement brevet où une voie puissance est reliée à quatre émetteurs situés sur deux quarts. Les anneaux sont fusionnés deux à deux pour prendre en compte la limite de 32 amplificateurs de puissance disponibles. Entre le mode vertical et horizontal le choix de fusion des quarts est modifié pour appliquer la solution selon un axe privilégié, mais le principe de distribution est le même.

C'est dans cet objectif qu'a été pensée la logique du circuit électronique ayant pour but de remplacer le circuit imprimé de reprise initialement présent dans la sonde. Des relais électromécaniques étaient utilisés pour distribuer les signaux aux émetteurs souhaités. Ces relais fonctionnent comme des interrupteurs, permettant ainsi la commutation d'une entrée entre plusieurs sorties. La commutation s'effectue par un mobile mécanique mis en mouvement selon la présence ou non d'un champ électromagnétique au sein du relais. Lors de la présence d'une tension aux bornes de la bobine, un champ électromagnétique est créé, induisant une force de Lorentz sur le mobile aimanté et un mouvement de celui-ci, modifiant l'aiguillage des signaux. Afin de diminuer le nombre de relais nécessaire et ainsi l'encombrement sur la carte, des relais « Double Pole Duals Throw » (DPDT) ont été utilisés. Dans un relais DPDT, un unique signal de commutation et donc une unique bobine permet la commutation de deux signaux d'entrée, **Figure III.14**.

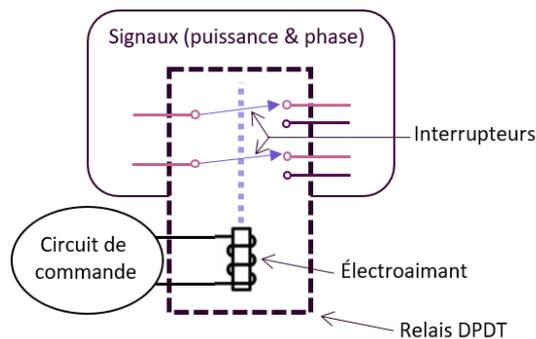


Figure III.14. Composition et principe de fonctionnement d'un relais DPDT.

Afin qu'il soit possible de naviguer entre les trois modes présentés ci-dessus au cours d'un traitement, il a été nécessaire d'utiliser deux signaux de commandes dénommés : COM 1 et COM 2. Ainsi, le contrôle de la commutation a été codé sur 2 bits en utilisant également l'opérateur logique « ou » pour Com 1 | Com 2. La **Figure III.15** représente la logique du réseau de commutation mis en place.



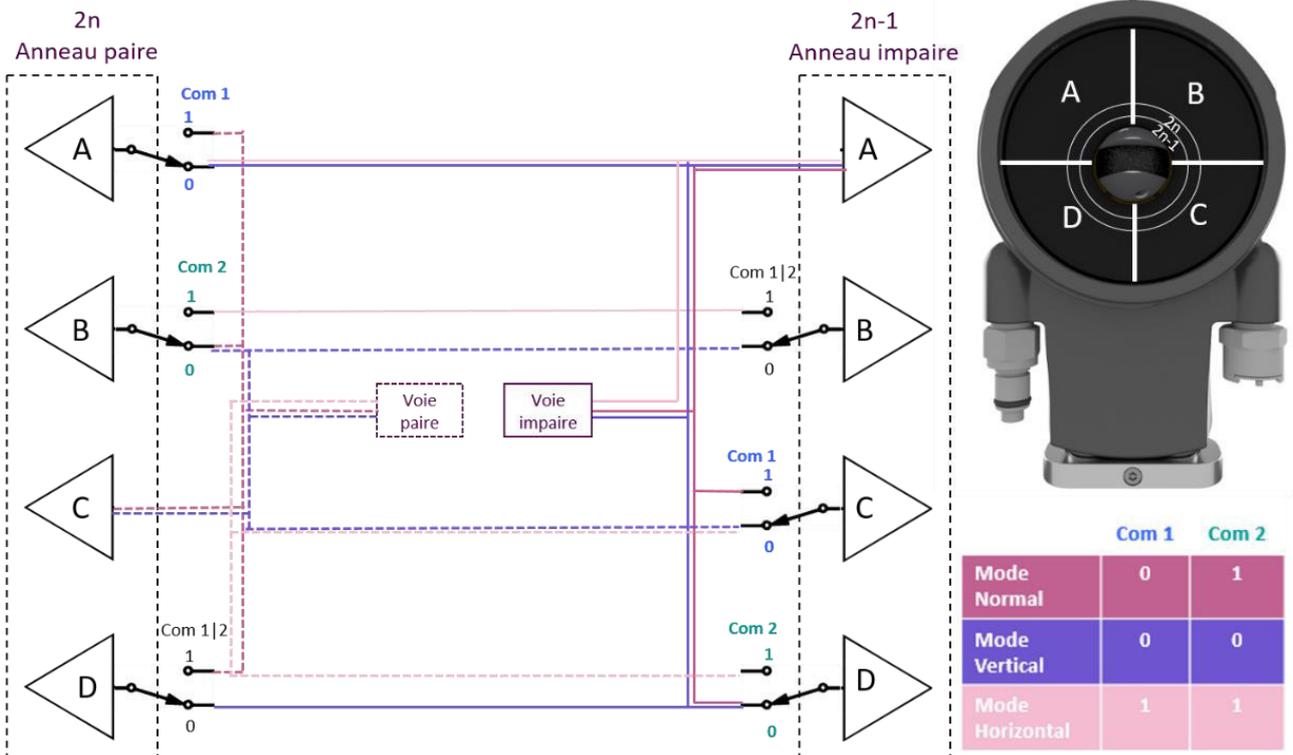


Figure III.15. Ce schéma représente le réseau de commutation montrant sur deux entrées de l'amplificateur de puissance (une voie paire et une voie impaire) et deux anneaux successifs (un pair et un impair). Sur ce schéma les triangles A,B,C,D représentent les quarts de transducteur des anneaux numérotés pairs et impairs respectivement. Le jeu de couleurs fuchsia, mauve et rose fait référence au chemin emprunté par le courant selon le mode de fonctionnement. Les relais sont contrôlés par les signaux de commande Com 1, Com 2 et Com 1 | Com 2.

La carte électronique correspondante a été réalisée en collaboration avec la société Siemel (Indre, France). La **Figure III.16** montre des photos de la sonde MFocus 3 équipée de la carte initiale et avec la nouvelle carte permettant l'application du brevet. Les relais étaient alimentés par une tension 0-5V légendée sur la **Figure III.16c**. Les dispositifs de pilotage de la sonde disposent chacun de sorties en tension continue différentes : 24V pour l'appareil M Sonic et 5V pour l'appareil IGT. Quatre entrées Com1 et Com2 (deux en 5V et deux en 24V) étaient donc nécessaires pour recevoir les signaux de commande provenant des deux dispositifs de pilotage présents au laboratoire.

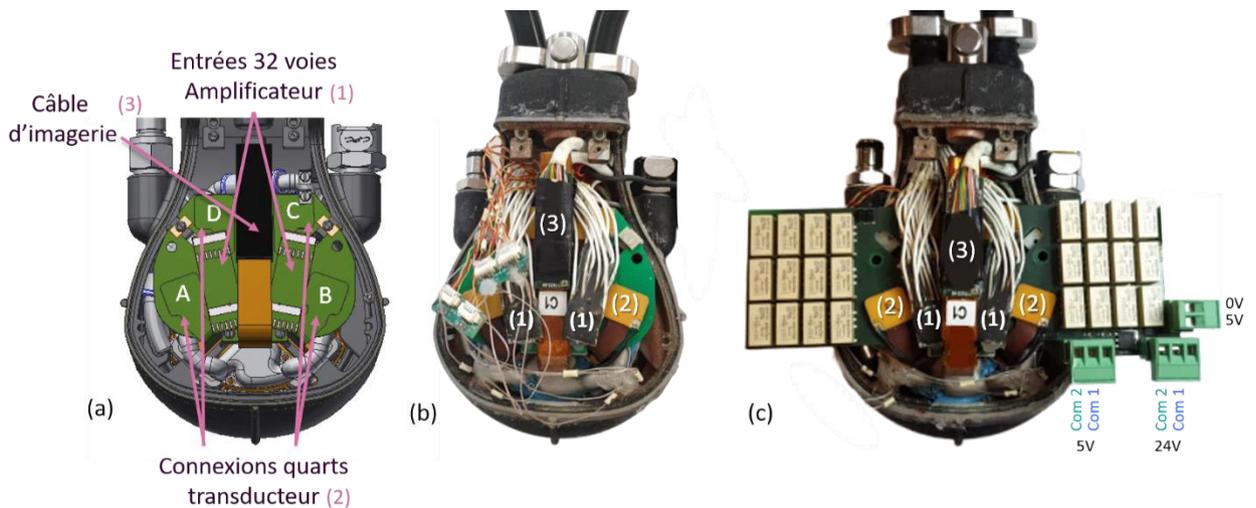


Figure III.16. (a) CAO de la sonde MFocus 3 dans son état initial sans son couvercle. (b) Photo de la sonde MFocus 3 dans son état initial sans son couvercle. (c) Photo de MFocus 3 équipée de la nouvelle carte. Des entrées 5V ou 24V pour Com1 et Com2 sont présentes pour pouvoir utiliser cette sonde avec les deux dispositifs de commande présents au laboratoire

b) Dispositif de mesure

Le dispositif de commande utilisé pour les champs de pression repose sur un amplificateur de puissance IGT de 32 voies (Image Guided Therapy, Pessac, France) connecté à un PC de contrôle. Ce système permet de délivrer une puissance maximale de 15W électrique par voie et était programmable en phase avec une résolution de 11° (ou 12,5 ns) permettant d'appliquer le principe de focalisation électronique des ondes HIFU. L'amplificateur de puissance comprend également une sortie 0-5V et deux sorties en façade connectées à un démultiplexeur interne. Les sorties connectées au démultiplexeur sont conçues pour convertir une consigne comprise entre 0 et 15 en tension continue comprise entre 0 et 5V. L'IGT discrétise l'ensemble des signaux (phase, puissance) entre 0 et 255 bits. Un software a spécialement été développé afin de permettre l'adressage des signaux adéquats pour l'application du principe breveté. Le système permettait également de mesurer la puissance électrique émise et réfléchie générée par voie par les amplificateurs de puissance. Les mesures de pression étaient réalisées en appliquant des trains d'impulsion courts contenant 250 sinusoïdes répétées toutes les 0,2 secondes avec une puissance acoustique de moins de 1 watt évitant ainsi tout dommage thermique au transducteur et à l'hydrophone mais permettant d'obtenir le régime permanent. Le pas spatial était de 0,2 mm comme à celui utilisé pour les simulations numériques afin de permettre des comparaisons. Les mesures ont été réalisées à l'aide d'un hydrophone (HGL-0200, ONDA, Sunnyvale, États-Unis) possédant une ouverture de 200 μm , une bande passante allant de 0,25 à 40MHz et une haute sensibilité (50 nV/Pa). L'hydrophone était fixé sur le bras robotisé d'un banc de mesure UMS (software V3.4.2.83, Precision Acoustics, Dorchester, Angleterre). Afin d'assurer un alignement optimal entre l'hydrophone et le transducteur, des supports mécaniques spécifiques ont été développés en CAO puis fabriqués par impression 3D. Le montage était fixé sur une cuve contenant de l'eau dégazée à température ambiante. La **Figure III.17** représente un schéma du montage du transducteur et de l'hydrophone.

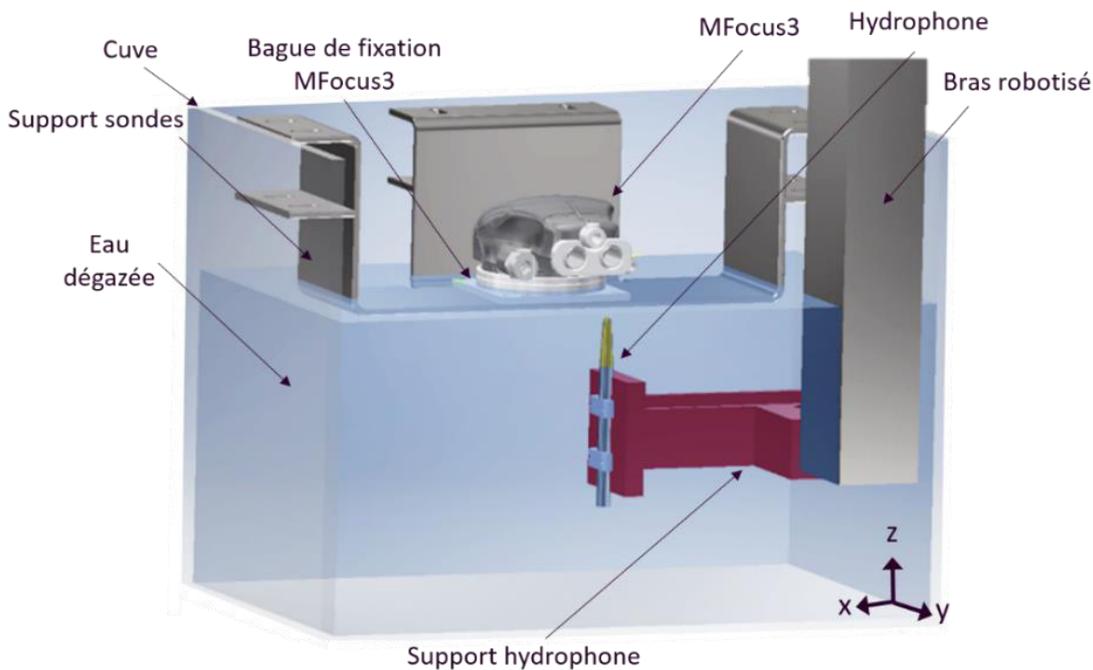


Figure III.17. Schéma représentant le montage avec les systèmes mécaniques permettant l'alignement du transducteur avec l'hydrophone.

Les signaux envoyés par le transducteur et réceptionnés par l'hydrophone étaient affichés sur un oscilloscope WaveSurfer 24MXs-A (Teledyne Lecroy, Chesnut Ridge, États-Unis). L'oscilloscope était relié à l'ordinateur de contrôle du banc de mesure afin de synchroniser les acquisitions aux mouvements de l'hydrophone. L'ensemble du montage est visible sur la **Figure III.18**.



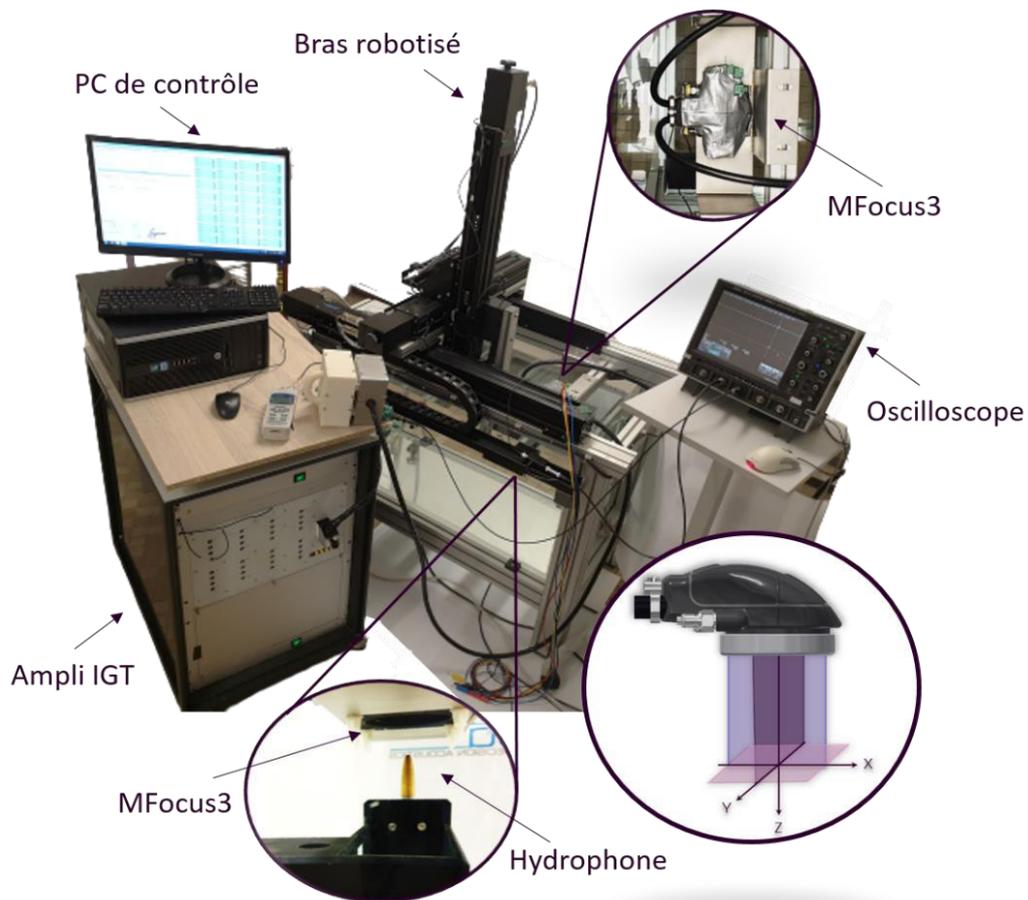


Figure III.18. Photo du dispositif de mesure de pression en condition d'utilisation.

4. Expérimentation *in vitro*

Sur la base des résultats de simulation et des mesures de champs de pression, une étude *in vitro* était mise en place afin de valider les estimations du modèle numérique. Les expérimentations étaient réalisées sur du foie de génisse. Le même porte échantillon que celui conçu pour les expérimentations du chapitre II a été utilisé afin de maintenir les échantillons de foie.

La préparation des échantillons consistait à découper le foie de génisse pour obtenir des échantillons de taille compatible avec le support et à procéder au dégazage de ces derniers. Pour cela, les échantillons étaient placés dans un cristalliseur rempli d'eau dégazée puis installés sous une cloche au sein de laquelle un vide de 0,5 bar était appliqué pendant 30 minutes. Cette étape préliminaire avait pour but d'éliminer les bulles éventuellement présentes dans le réseau veineux de l'échantillon. Ensuite, le cristalliseur contenant les échantillons était entièrement plongé dans la cuve d'eau dégazée des expérimentations, en prenant soin d'éviter tout contact avec l'air. Une fois sous l'eau, les échantillons étaient installés dans le porte échantillon. L'eau de la cuve était ensuite portée à 37°C à l'aide d'un thermostat Polystat 36 (Fisher Scientific, Hampton, États-Unis) afin que l'échantillon atteigne cette même température. Un thermocouple aiguille MT-29/5HT (Phymep, Paris, France) était inséré au cœur de l'échantillon afin de s'assurer que la température des tissus biologiques était bien de 37°C. Le dispositif de commande était le même que celui présenté dans le paragraphe I.4 du chapitre II, à savoir la machine M Sonic. La sonde de thérapie était M Focus 3 équipée de la carte électronique permettant l'application de la focalisation multi-torique, comme indiqué dans le paragraphe II.3a. La sonde était placée et fixée via un bras mécanique. La sonde était positionnée de

sorte que l'enveloppe de couplage et de refroidissement soit en contact avec la surface de l'échantillon. D'une application, à l'autre la hauteur de l'enveloppe et donc son remplissage étaient constants. L'ensemble du montage est visible sur la **Figure III.19**.

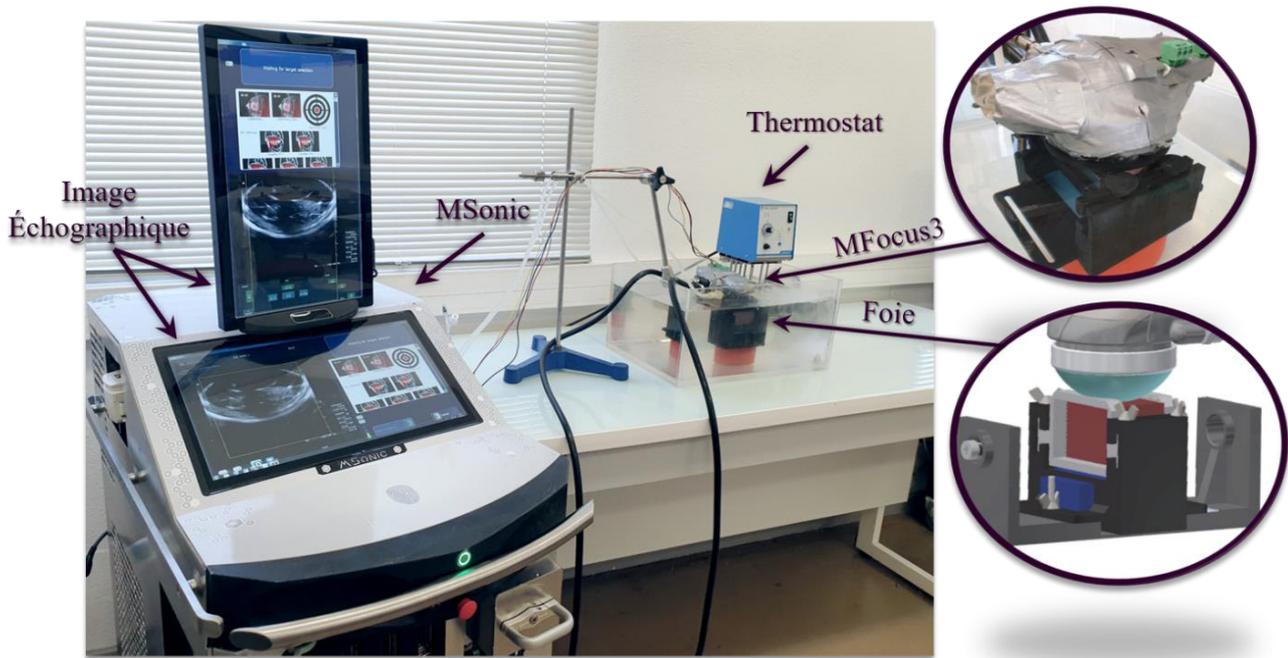


Figure III.19. Photo du montage des expérimentations sur foie in-vitro.

La puissance acoustique utilisée lors des traitements était de 110 watts acoustiques. Les lois de phases ont été calculées préliminairement via le code développé puis intégré dans le programme de commande. Un échographe (BK 3000 scanner, avec une version du logiciel BK 5000, BK médical, Danemark) permettait la visualisation de l'échantillon et assurait ainsi le placement de la sonde HIFU au moyen de la sonde échographique logée au centre du transducteur HIFU. La focalisation électronique appliquée était déterminée d'après les simulations et les mesures de champs de pression présentés ci-dessous. Afin d'effectuer un contrôle visuel et pouvoir photographier la lésion obtenue après l'application du traitement, une découpe le long de l'axe acoustique était réalisée. Les dimensions des lésions étaient mesurées à l'aide d'un régllet digital selon deux axes.



III. Résultats

1. Simulations numériques et mesure de champs de pression

Les résultats obtenus en focalisation naturelle sont représentés sur la **Figure III.20** selon les plans XZ, YZ et XY. Le plan XY a été mesuré à une profondeur $Z=70$ mm afin d'observer l'anneau focal de 30 mm de diamètre.

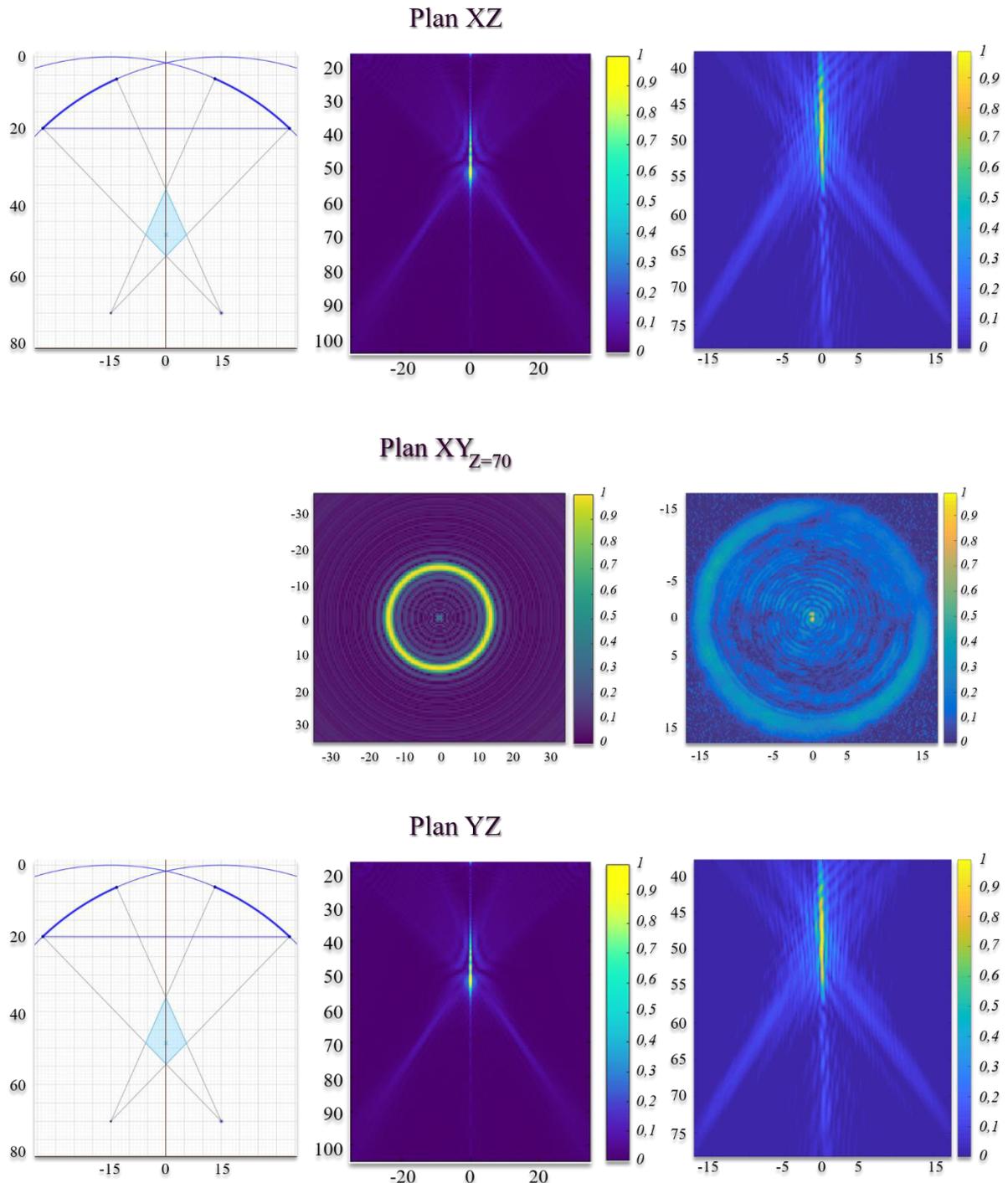


Figure III.20. Les figures à gauche illustrent géométriquement le motif de focalisation, les figures au centre représentent les résultats de simulations numériques et enfin celles de droite les résultats des champs de pression mesurés. Sur les résultats de simulations numériques et de mesure de pression, la pression a été normalisée dans chaque plan par rapport au maximum.

La **Figure III.21** montre les résultats obtenus lorsque la focalisation multi-torique consiste à appliquer une rotation initiale d'un angle de 7° aux points de focaux initiaux. Les coordonnées I et J les points de

focalisation des deux héli-tores à l'origine de ZR' sont alors respectivement I (X=6,56 mm ; Z= 71,32 mm) et J (X=-23,21 ; Z=67,7 mm) dans le plan XZ. Bien que dans cette configuration le maximum de pression se retrouve sur l'axe acoustique, la nouvelle zone de recouvrement ZR' est bien présente à l'endroit estimé avec au moins 50% de l'amplitude maximale.

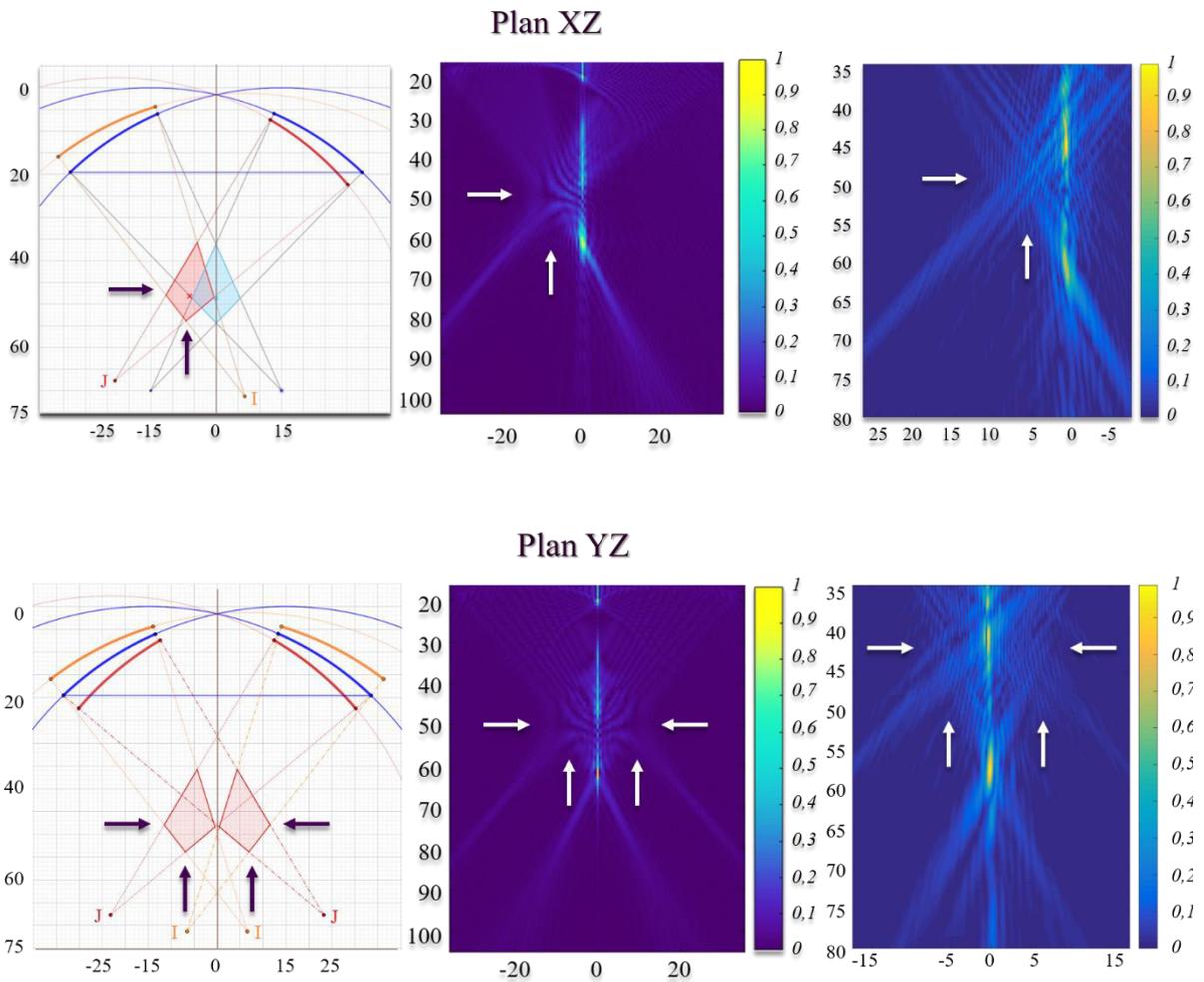


Figure III.21. Les figures à gauche illustrent géométriquement le motif de focalisation, les figures au centre représentent les résultats de simulations numériques et enfin celles de droite les résultats des champs de pression mesurés. Sur les tracés géométriques les courbes en surépaisseur bleues représentent le transducteur physique, les courbes en surépaisseur rouge représentent un héli-tore (demi-transducteur virtuel), les courbes en surépaisseur orange représentent l'autre héli-tore (demi-transducteur virtuel), le quadrilatère bleu la zone de recouvrement initiale (focalisation naturelle) et enfin le quadrilatère rouge le profil de la couronne obtenue par rotation de ZR la zone de recouvrement naturelle. Sur les résultats de simulations numériques et de mesure de pression, la pression a été normalisée dans chaque plan par rapport au maximum.

La **Figure III.22** montre les résultats obtenus pour cette même focalisation dans différents plans XY. Les calculs et les mesures ont été réalisés à une profondeur Z=68 mm afin d'observer le demi-anneau de focalisation passant par J, à Z=71 mm afin d'observer le demi-anneau de focalisation passant par I et enfin à Z=52 mm afin d'observer la demi-couronne créée par la révolution de la zone de recouvrement créée via la focalisation multi-torique.



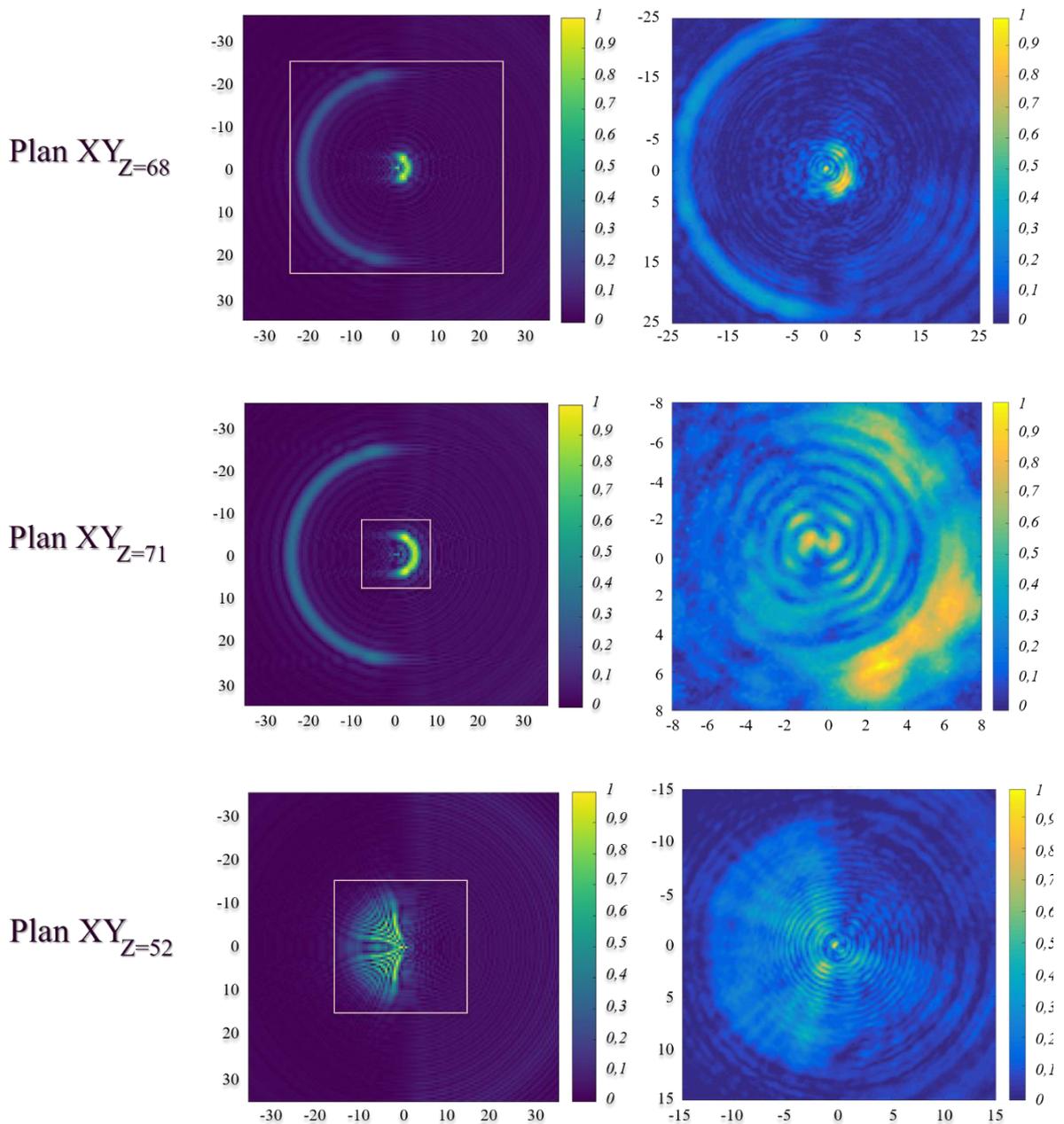


Figure III.22. Les figures à gauche représentent les résultats de simulations numériques et celles de droite les résultats des champs de pression mesurés. Les résultats des champs de pression mesurés correspondent aux espaces simulés délimités par les carrés roses. Sur les résultats des simulations numériques et des mesures de pression, la pression a été normalisée dans chaque plan par rapport au maximum.

Symétriquement, les calculs et les mesures ont été réalisés avec un angle de rotation de -7° (7° de l'autre côté de l'axe acoustique), ce qui place le point I aux coordonnées $X=23,1$ mm et $Z=67,7$ mm et le point J aux coordonnées $X=-6,56$ mm et $Z=71,32$ mm. De la même manière que les résultats montrés précédemment, en plus des plans XZ et YZ, différents plans XY ont été réalisés. Les calculs et les mesures ont été réalisés aux profondeurs $Z=68$ mm afin d'observer le demi-anneau de focalisation passant par I, $Z=71$ mm afin d'observer le demi-anneau de focalisation passant par J et enfin $Z=52$ mm afin d'observer la demi-couronne créée par la révolution de la zone de recouvrement créée via la focalisation multi-torique. Les résultats sont montrés dans la **Figure III.23**.

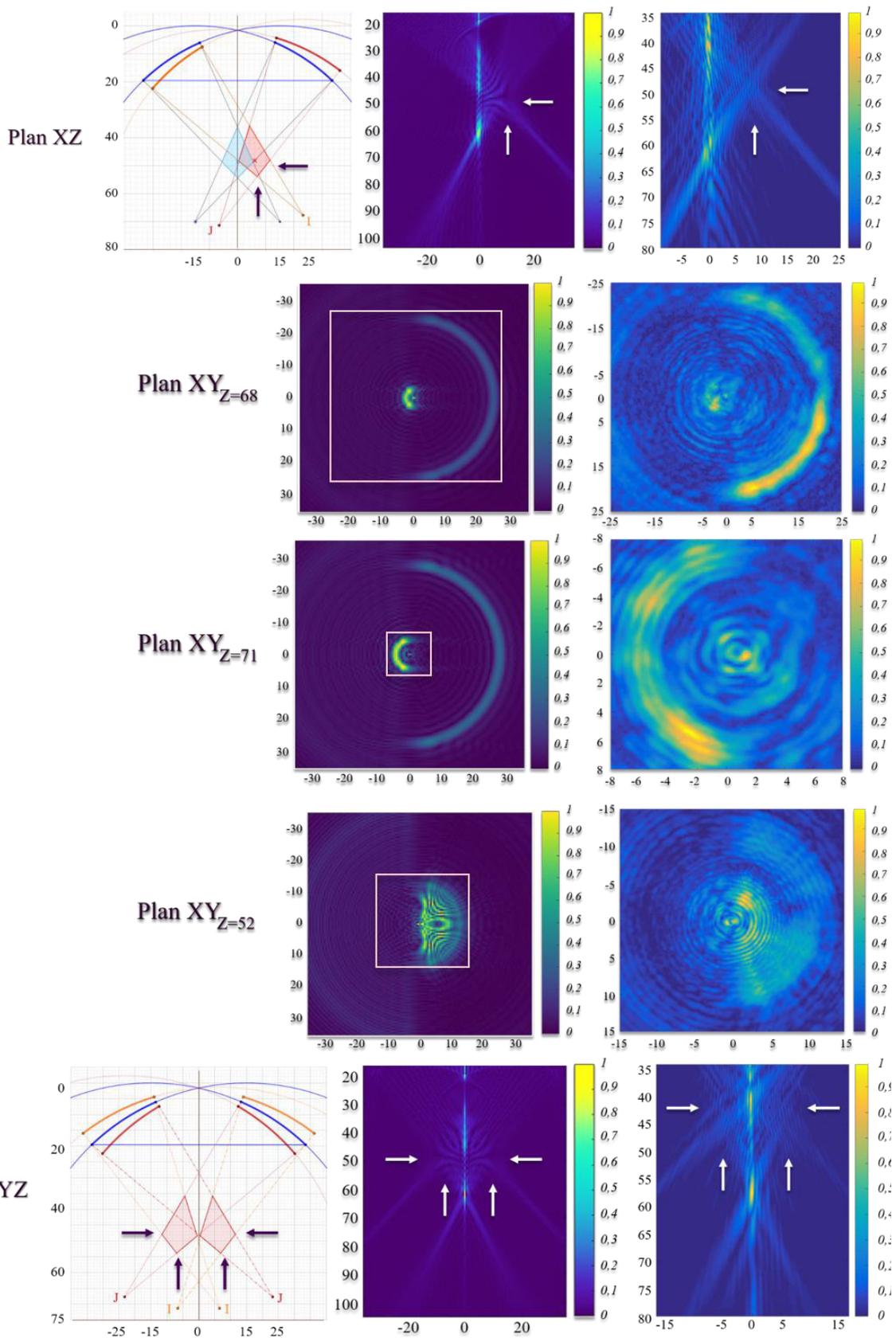


Figure III.23. Les figures à gauche illustrent géométriquement le motif de focalisation, les figures au centre représentent les résultats de simulations numériques et enfin celles de droite les résultats des champs de pression mesurés. Sur les tracés géométriques les courbes en surépaisseur bleues représentent le transducteur physique, les courbes en surépaisseur rouge représentent un héli-tore (demi-transducteur virtuel), les courbes en surépaisseur orange représentent l'autre héli-tore (demi-transducteur virtuel), le quadrilatère bleu la zone de recouvrement initiale (focalisation naturelle) et enfin le quadrilatère rouge le profil de la couronne obtenue par la solution. Dans les plans XY, les résultats des champs de pression



mesurés correspondent aux espaces simulés délimités par les carrés roses. Sur les résultats des simulations numériques et des mesures de pression, la pression a été normalisée dans chaque plan par rapport au maximum.

Les résultats des simulations thermiques dans le tissu mammaire sont présentés sur la **Figure III.24**. Les paramètres appliqués sont une puissance acoustique de 110W durant 20 secondes sur chaque focale, sans temps de pause entre les différentes focales. La première focale correspond à la focalisation naturelle, la seconde à un élargissement de 7° de la focalisation naturelle et la troisième à un élargissement de -7°. Les résultats sont présentés sous la forme du temps équivalent (t_{43}) à 43°C selon une échelle en 10^n avec un seuil de nécrose fixé à $t_{43} = 10^4$. A titre de comparaison une lésion obtenue avec la même puissance et le même temps de traitement mais uniquement avec une focalisation naturelle est également présentée.

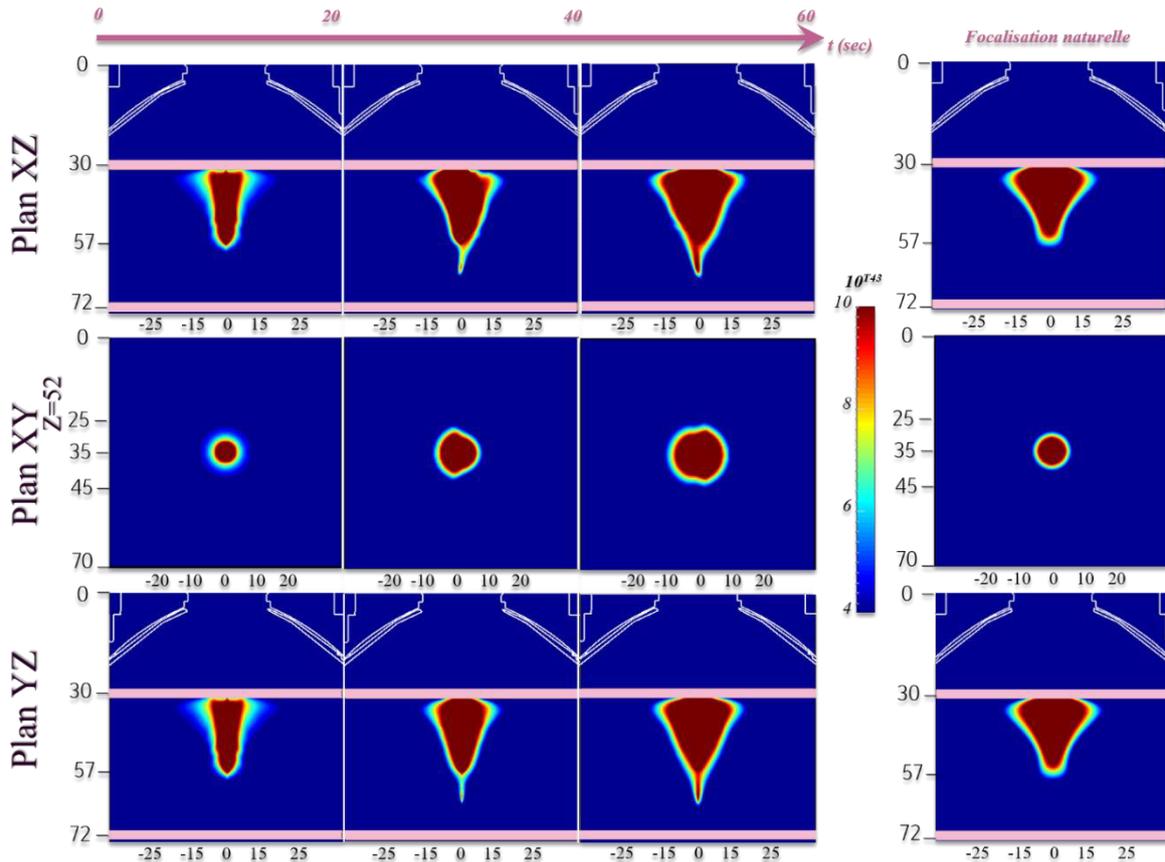


Figure III.24. La figure représente sur la gauche l'évolution au cours du temps de la formation d'une lésion dans le tissu mammaire en utilisant le principe de focalisation multi-torique dans les plans XZ, XY et YZ. La colonne de droite quant à elle représente la lésion obtenue au bout de 60 secondes en focalisation naturelle à 110Wac. Les résultats sont présentés sous la forme du temps équivalent à 43°C selon une échelle en $10^{t_{43}}$ avec un seuil de nécrose fixé à $t_{43} = 10^4$.

À énergie égale, la focalisation multi-torique par rapport à une focalisation naturelle unique permet une augmentation de 7 mm de diamètre dans le plan XY à la hauteur $Z=52$ mm qui correspond au plan dans lequel se situe le maximum de pression déposée et donc le plan dans lequel s'effectue la rotation de la zone de recouvrement lors de l'application de la focalisation multi-torique. Plus généralement, une augmentation de 30% du volume lésé est observée avec l'application de la focalisation multi-torique. Le volume lésé étant de 11,35 cm^3 en appliquant la focalisation naturelle et de 14,87 cm^3 traités avec utilisation du principe breveté.

Les simulations pour cette focalisation ont également été réalisées dans le tissu hépatique dans l'optique de comparer les résultats à des expérimentations in vitro sur foie de boucherie. Les résultats dans le tissu hépatique selon la même focalisation que celle appliquée dans le tissu mammaire sont présentés sur la **Figure III.25**. La puissance acoustique était de 110 watts, appliquée durant 60

secondes avec trois focales successives de 20 secondes : focalisation naturelle, élargissement avec un angle de $+7^\circ$ par rapport à la focalisation naturelle et enfin élargissement avec un angle de -7° par rapport à la focalisation naturelle. Les résultats sont présentés sous la forme du temps équivalent à 43°C selon une échelle en 10^n avec un seuil de nécrose fixé à $t_{43} = 10^4$. À titre de comparaison une lésion obtenue avec la même puissance et le même temps de traitement mais uniquement avec une focalisation naturelle est présentée.

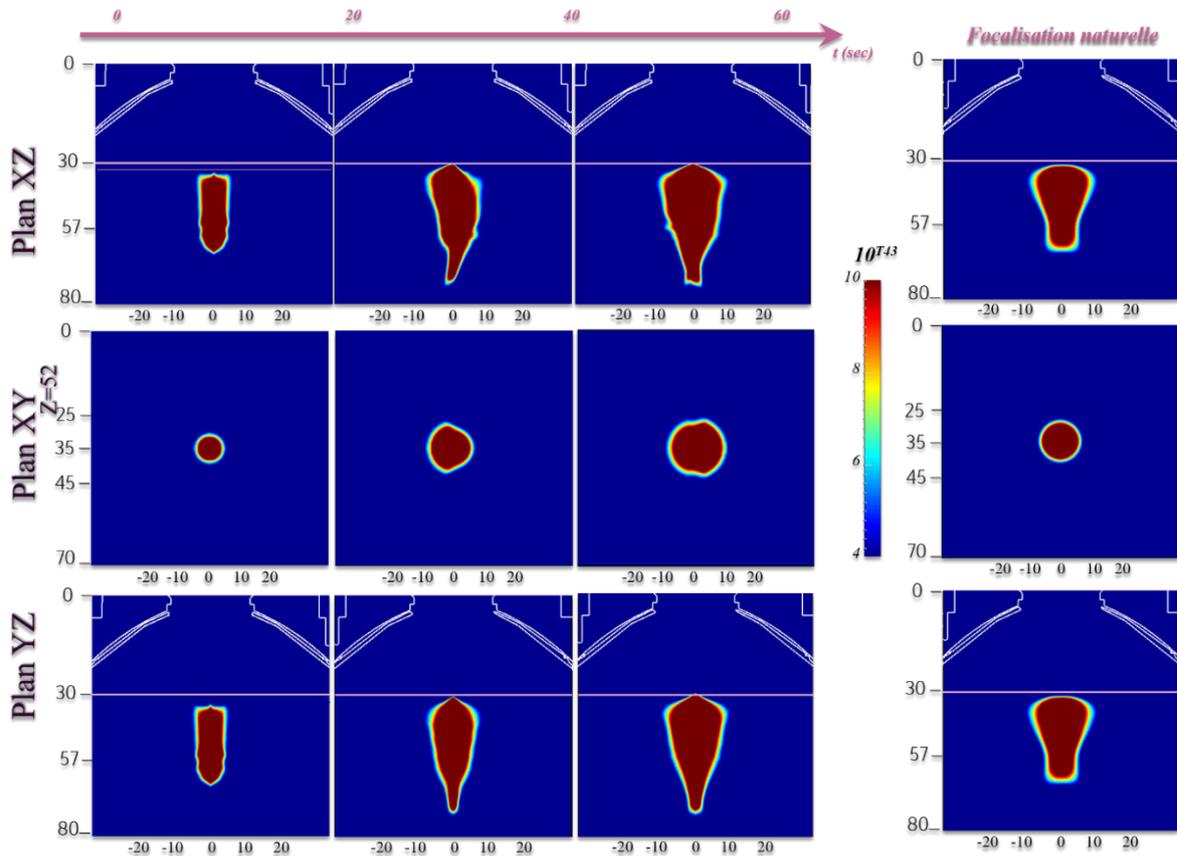


Figure III.25. La figure représente sur la gauche l'évolution au cours du temps de la formation d'une lésion dans le tissu hépatique en utilisant la focalisation multi-torique dans les plans XZ, XY et YZ. La colonne de droite quant à elle représente la lésion obtenue au bout de 60 secondes en focalisation naturelle à 110Wac.

À énergie égale, l'utilisation du brevet par rapport à une focalisation naturelle unique permet une augmentation de 5 mm de diamètre dans le plan XY à la hauteur $Z=52$ mm qui correspond au plan dans lequel se situe le maximum de pression déposée et donc le plan dans lequel s'effectue la rotation de la zone de recouvrement lors de l'application de la focalisation multi-torique. Plus généralement, une augmentation de 46% du volume lésé est observée avec l'application de cette focalisation basculée. Le volume lésé étant de $3,9 \text{ cm}^3$ en appliquant uniquement la focalisation naturelle et de $5,7 \text{ cm}^3$ en appliquant le principe breveté de basculement.

Selon le même principe, une focalisation permettant la création d'une couronne plus large a été calculée. Ainsi, une matrice de rotation de 13° a été appliquée au point de focalisation naturelle, obtenant ainsi les coordonnées des points focaux I $(-0,75 ; 71,62)$ et J $(-29,98 ; 64,87)$ et de façon symétrique I $(29,82 ; 64,87)$ et J $(0,75 ; 71,62)$ pour -13° . Les résultats des tracés géométriques permettant d'imaginer le motif de focalisation ainsi que les résultats de simulations numériques sont présentés dans la **Figure III.26**. À l'instar de la focalisation précédente, la pression a été calculée dans des plans XY à différentes profondeurs selon l'axe Z. À $Z=65$ mm permettant de visualiser le demi anneau de focalisation passant par le point J pour la focalisation à 13° , ce même plan permet de visualiser également le demi anneau de focalisation passant par le point I pour la focalisation à -13° . À



Z=72 mm permettant de visualiser le demi anneau de focalisation passant par le point I pour la focalisation à 13°, ce même plan permet de visualiser également le demi anneau de focalisation passant par le point J pour la focalisation à -13°. Enfin, à Z=52 mm, il est possible d’observer pour les focalisations 13° et -13° les demi-couronnes formées par la révolution des zone de recouvrement créées respectivement par les deux focalisations.

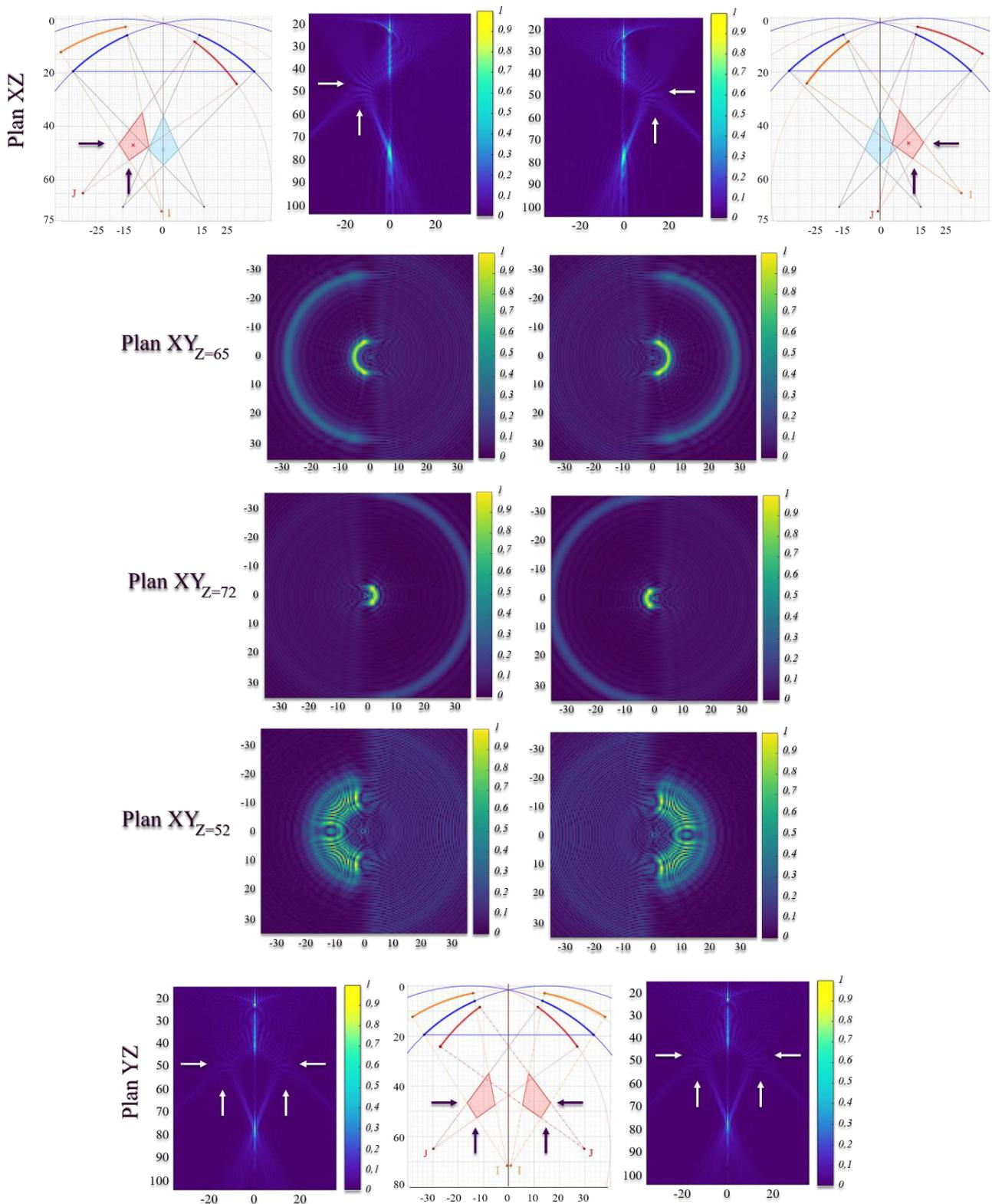


Figure III.26. Les figures sur quadrillage blanc illustrent géométriquement le motif de focalisation, les autres représentent les résultats de simulations numériques. Sur les tracés géométriques les courbes en surépaisseur bleues représentent le transducteur physique, les courbes en surépaisseur rouge représentent un héli-tore (demi-transducteur virtuel), les courbes

en surépaisseur orange représentent l'autre héli-tore (demi-transducteur virtuel), le quadrilatère bleu la zone de recouvrement initiale (focalisation naturelle) et enfin le quadrilatère rouge le profil de la couronne obtenue par la solution. Sur les résultats des simulations numériques, la pression a été normalisée dans chaque plan par rapport au maximum.

Différentes focalisations ont également été recherchées sans chercher à conserver la forme initiale de la zone de recouvrement. La **Figure III.27** montre un des résultats obtenus en plaçant le point J aux coordonnées $X = 22 \text{ mm}$ et $Z = 85 \text{ mm}$ et le point I aux coordonnées $X = -5 \text{ mm}$ et $Z = 85 \text{ mm}$. Dans ce cas les deux demi-anneaux se trouvent sur un même plan focal à $Z=85 \text{ mm}$. Le plan passant par le milieu de la zone de recouvrement créée se trouve à $Z=62 \text{ mm}$.

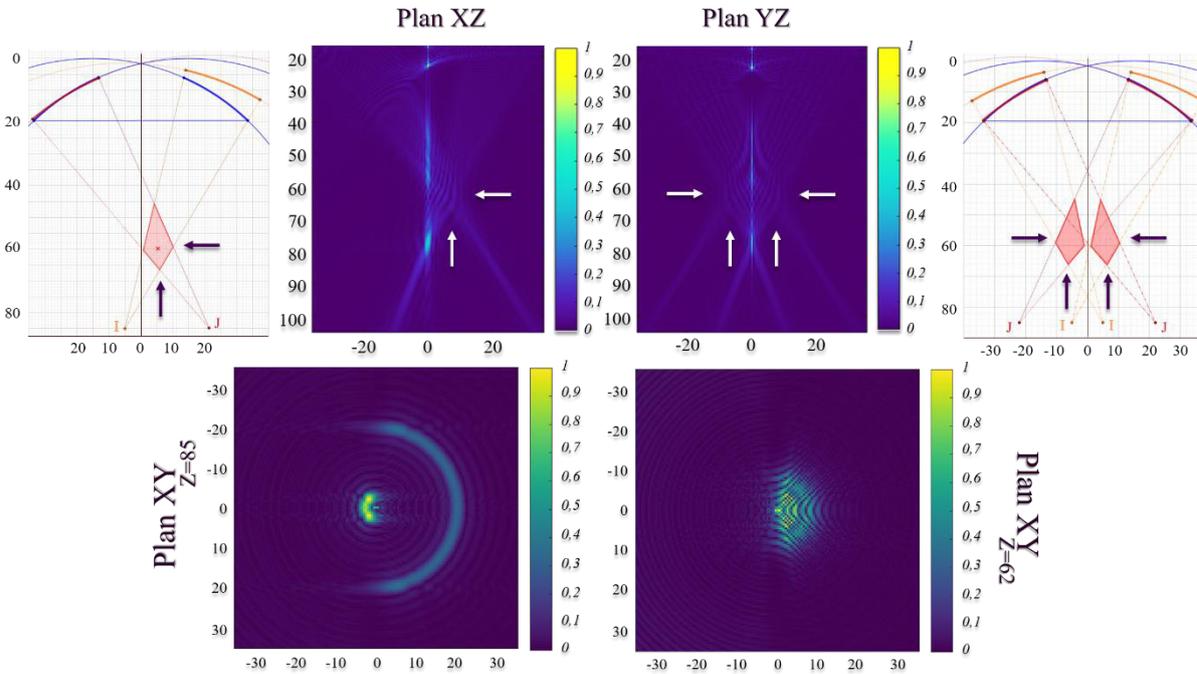


Figure III.27. Les figures sur quadrillage blanc illustrent géométriquement le motif de focalisation, les autres représentent les résultats de simulations numériques. Sur les tracés géométriques les courbes en surépaisseur bleues représentent le transducteur physique, les courbes en surépaisseur rouge représentent un héli-tore (demi-transducteur virtuel), les courbes en surépaisseur orange représentent l'autre héli-tore (demi-transducteur virtuel), le quadrilatère bleu la zone de recouvrement initiale (focalisation naturelle) et enfin le quadrilatère rouge le profil de la couronne obtenue par la solution. Sur les résultats des simulations numériques, la pression a été normalisée dans chaque plan par rapport au maximum.

Enfin, les simulations représentant les résultats obtenus pour une même focalisation multi-torique selon différentes découpes du transducteur : bi, quadri, hexa et octo-torique sont présentés sur la **Figure III.28**. En augmentant le nombre de secteurs radiaux, la pression déposée dans la couronne augmente de 60% tout comme la pression le long de l'axe acoustique qui augmente de 30% en intensité et qui est plus étalée tout du long par rapport à la découpe en deux secteurs.



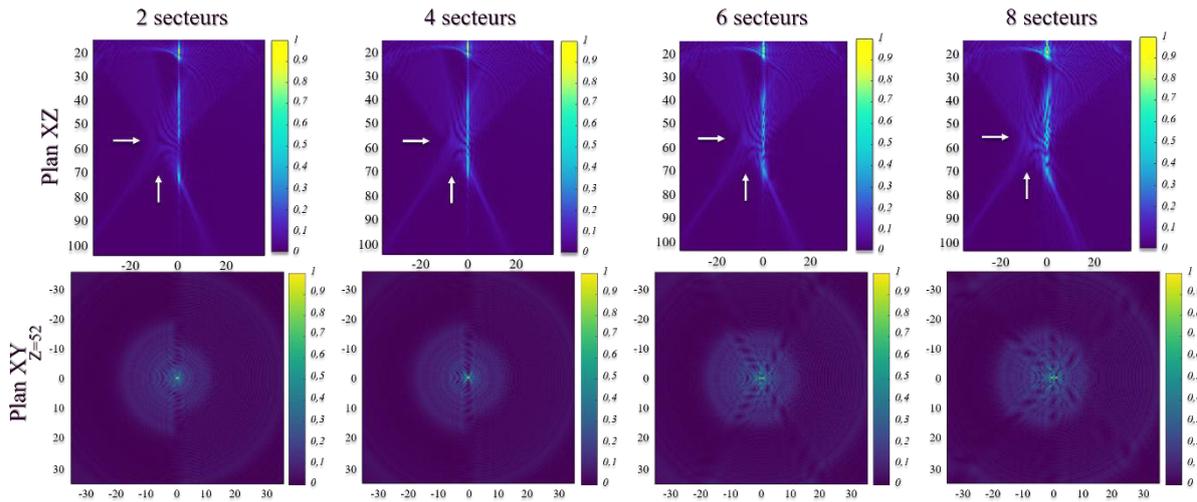


Figure III.28. Résultats des simulations numériques obtenues pour une même focalisation avec des transducteurs découpés en 2, 4, 6 et 8 secteurs. Sur les résultats des simulations numériques, la pression a été normalisée dans chaque plan par rapport au maximum.

2. Expérimentation *in vitro*

La **Figure III.29** montre quatre lésions HIFU réalisées à énergie égale avec et sans application du brevet. Les lésions ont été découpées selon un plan passant par l'axe acoustique de la sonde HIFU lors du traitement. Les **Figures III.29a** et **a'** montrent des lésions créées en 60 secondes avec une puissance acoustique de 110 watts. La **Figure III.29a** montre une lésion HIFU obtenue uniquement avec une focalisation naturelle. La **Figure III.29a'** montre une lésion HIFU obtenue en appliquant 20 secondes de focalisation naturelle, 20 secondes en création de la demi-couronne à 7° et 20 secondes pour créer la demi-couronne symétrique -7° . Dans les deux cas les lésions ont été créées en utilisant la même énergie totale délivrée de 6,6 kJ. Les lésions sur les **Figures III.29b** et **b'** montrent, quant à elles, des lésions créées en 45 secondes avec une puissance acoustique de 110 watts. La **Figure III.29b** résulte de la focalisation naturelle. La **Figure III.29b'** résulte de la même focalisation que la lésion présentée en **a'**, cependant l'ordre d'application a été modifié. Sur cette dernière la couronne a été créée en première (demi-couronne 7° pendant 15 secondes puis demi-couronne -7° pendant 15 secondes) et la focalisation naturelle a été appliquée en dernière pendant 15 secondes également. Dans les deux cas les lésions ont été créées en utilisant la même énergie totale délivrée de 4,95 kJ. Ainsi, dans le cas de **(a,a')**, l'application du brevet a permis de gagner 8,2 mm de diamètre selon l'axe d'élargissement voulu et 3,3 mm selon l'autre axe, un dépôt le long de l'axe acoustique moins intense de 5,9 mm est également apparu après la zone principale qui ne peut être utilisé pour traiter. Dans le cas de **(b,b')**, l'application de la solution est à l'origine d'un élargissement de 6,2 mm selon l'axe privilégié et de 4,2 mm selon l'axe acoustique.

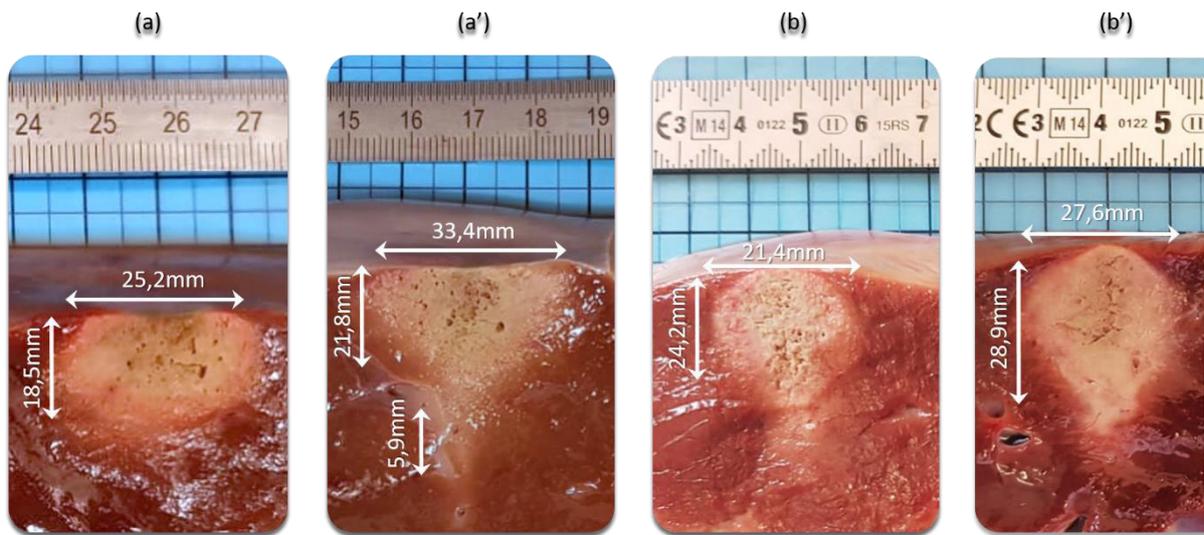


Figure III.29. (a) Lésion obtenue après 60 secondes d'application de la focalisation naturelle avec une puissance acoustique de 110W. (a') Lésion obtenue après application successive de 20 secondes de focalisation naturelle, 20 secondes en la création d'une demi-couronne 7° et 20 secondes en la création de la demi-couronne symétrique -7° , le tout avec une puissance acoustique de 110W. (b) Lésion obtenue après 45 secondes d'application de la focalisation naturelle à 110Wac. (b') Lésion obtenue après application successive de 15 secondes de création d'une demi-couronne 7° , 15 secondes de création de la demi-couronne symétrique -7° et 15 secondes de focalisation naturelle, le tout avec une puissance acoustique de 110W.

Discussion

Un nouveau concept de focalisation a été présenté dans ce chapitre. Il tire avantage de la symétrie de révolution particulière d'un transducteur torique. Cette focalisation dite « multi-torique » permet avec seulement deux secteurs d'obtenir une focalisation en couronne à distance de l'axe acoustique. Une découpe en un nombre de secteurs bien plus important serait nécessaire avec n'importe quelle autre géométrie (sphérique, plane ...). De manière intéressante, les simulations numériques ont montré que le gain obtenu en utilisant plus de secteurs sur un transducteur torique n'est d'ailleurs pas important puisque le principe est lié à la révolution particulière du transducteur en lui-même. Deux secteurs suffisent donc à obtenir l'effet désiré. Il est ainsi possible avec un simple découpage en deux secteurs d'obtenir un élargissement important (30%) de la zone lésée par HIFU sachant que le transducteur utilisé pour démontrer ce concept n'était pas optimisé.

Dans sa mise en œuvre, ce principe de focalisation a tout d'abord été développé et pensé en se basant sur des tracés et des calculs purement géométriques permettant d'estimer instantanément mais approximativement les possibilités de désaxement de la zone de recouvrement. Cette approche a permis de tester en peu de temps diverses options jusqu'à mettre en évidence la possibilité de créer une zone en forme de couronne lors du désaxement de la zone de recouvrement. Des simulations réalistes de la pression émise par un transducteur ont ensuite permis d'évaluer plus concrètement les réelles possibilités de désaxement.

Ces simulations numériques des champs de pression ont introduit les phénomènes physiques concernant la propagation des ondes ultrasonore et notamment la directivité des émetteurs. Ces simulations ont ainsi confirmé la possibilité de prendre avantage de la symétrie de révolution torique pour créer avec seulement deux secteurs une focalisation en couronne à des profondeurs et des diamètres ajustables (demi-anneaux de focalisation situés entre 40 et 120 mm de profondeur et possédant des rayons compris entre 0 et 30 mm). De même, cette focalisation en couronne peut être pleine en son centre et également placée le long de l'axe acoustique afin de créer une zone de recouvrement de formes différentes et à des profondeurs différentes. Il ressort également des simulations que le maximum de pression reste présent le long de l'axe acoustique en deux zones. Ces



zones présentant des maximums qui se situent au croisement des faisceaux provenant de chacun des héli-tore avec l'axe acoustique.

Les simulations mettent également en évidence un nœud de pression dont l'amplitude est égale à celle présente dans la zone de recouvrement et dont la localisation correspond à la position du haut de la sonde d'imagerie échographique qui est au centre du transducteur HIFU. Compte tenu de l'amplitude de pression présente selon les conditions d'exposition, cette pression est susceptible d'induire un endommagement de la sonde échographique. Selon le volume d'eau présent dans l'enveloppe entourant le transducteur HIFU, cette zone de pression est également susceptible d'induire une lésion dans les tissus biologiques. Les simulations menées pour établir les paramètres de traitements considérés comme optimaux pour réaliser des focalisations basculées ont ainsi mis en évidence que cette zone de pression pouvait soit produire une lésion de surface alors que la zone traitée est en profondeur ou au contraire augmenter le volume traité d'une lésion plus superficielle. Cette pression est liée au réseau d'émetteurs agencé de manière régulière et avec une distance inter-éléments relativement importante. Les simulations utilisées pour déterminer les paramètres de traitement ont principalement porté sur des calculs réalisés dans l'eau qui sont les plus précis pour connaître la localisation et la forme des champs de pression produits.

Les mesures des champs de pression réalisées dans l'eau ont d'ailleurs permis de confirmer l'exactitude des champs simulés et donc de démontrer la possibilité d'élargir la zone de focalisation par le procédé dit de focalisation multi-torique. Les champs de pression ont toutefois été réalisés à très faible puissance pour préserver le transducteur HIFU et l'hydrophone ce qui ne permet pas de prendre en compte les effets non linéaires de propagation pouvant intervenir lors des traitements. De plus, il n'était pas possible en raison de la taille et de la forme de l'hydrophone de réaliser des mesures au plus près de la sonde échographique pour quantifier le nœud de pression secondaire identifié dans les simulations. Les mesures de pression ont débuté au niveau du boîtier du transducteur HIFU.

Le développement des transducteurs toriques est déjà une approche technologique de rupture, permettant de pouvoir traiter des volumes importants sans nécessiter déplacements mécaniques (jusqu'à 50 cm³ avec les sondes actuelles) en un temps rapide (au maximum 6 minutes d'insonification). Ainsi, le dispositif avec une électronique de commande relativement minime (32 amplificateurs de puissance) peut être tenu manuellement est placé à une unique position pour la totalité du traitement comme démontré cliniquement [113], [115], [117], [123]. L'approche de focalisation multi-torique présentée dans ce chapitre s'inscrit dans la même logique de développement de transducteur de thérapie en rupture technologique, c'est-à-dire en ne multipliant ni l'électronique de pilotage avec de trop nombreux émetteurs HIFU ni en imposant l'utilisation d'un système robotisé pour déplacer la sonde de traitement. Dans cette logique une sectorisation en deux parties du transducteur permet un élargissement d'environ 30% de la zone traitée ce qui permet d'envisager d'augmenter la taille des tumeurs mammaires qui pourraient à terme être incluses dans un essai clinique. De plus, les 32 éléments ont été regroupés 2 à 2 pour ne pas multiplier l'électronique de pilotage nécessaire. Cette approche ne nécessite donc pas de multiplier le nombre d'émetteurs HIFU pour apporter un résultat prometteur. Afin de cerner les limites et l'intérêt de cette découpe, des simulations ont été menées jusqu'à étudier un transducteur octo-torique qui serait composé de 256 émetteurs. L'intérêt d'une découpe en plus de deux secteurs n'a pas été démontré, sur le plan numérique, que ce soit en termes de volume ou de localisation de la couronne produite, ni sur l'intensité de la pression produite dans la couronne. Les gains supplémentaires possibles avec un transducteur disposant de très nombreux éléments, au prix d'une électronique embarquée complexe et lourde compte tenu des technologies actuelles ne rentrent pas dans la philosophie de technologie de rupture des dispositifs développés au laboratoire.

Ce concept de focalisation a été élaboré dans le but d'élargir la zone de traitement produite en profondeur en vue du traitement des adénocarcinomes mammaires. Dans un premier temps, les

hypothèses émises ont été testées avec une sonde dédiée aux traitements per-opérateurs du foie, c'est-à-dire n'étant pas conçue pour focaliser en profondeur ni optimisée par rapport aux besoins de la sectorisation. Néanmoins, le fait que, pour des besoins de fabrication, le transducteur soit réalisé par l'assemblage de quatre quarts a permis de premières validations expérimentales montrant l'intérêt de ce concept (mesures de champ de pression dans l'eau et réalisation de lésions *in vitro*) après la réalisation d'une carte de commutation adaptée. Des lésions HIFU 30% plus larges ont ainsi pu être produites *in vitro* sans augmenter les besoins en électronique ou en robotique et sans augmenter non plus le temps de traitement. Des essais sur pièces de mastectomie n'ont pas pu être réalisés avec cette sonde en raison du calendrier qui n'a pas permis d'inclusion au moment où le dispositif était opérationnel.

Conclusion du troisième chapitre

Le principe de focalisation présenté dans ce chapitre a fait l'objet d'un dépôt de brevet (N°2003282), déposé le 2 avril 2020. Cette approche consiste à sectoriser en au moins deux secteurs radiaux le transducteur physique et à focaliser non plus avec un tore, mais avec deux héli-tores indépendants. Ainsi, il devient possible de désaxer la zone de recouvrement et par la révolution naturelle du tore de produire une lésion en forme de couronne. La couronne peut ainsi permettre d'élargir le volume de traitement sans introduire un déplacement mécanique de la sonde et sans augmenter le temps d'insonification. Des essais expérimentaux de mesure des champs de pression et de réalisation de lésions *in vitro* ont permis de confirmer le potentiel de cette approche.

Sur la base de ces résultats prometteurs, une nouvelle sonde de traitement HIFU a été intégralement conçue, depuis la définition des caractéristiques de la sonde selon des simulations numériques jusqu'à la conception et la définition de l'ensemble des matériaux utilisés pour la fabriquer en passant par son électronique. Le but étant de réaliser une sonde de traitement HIFU adaptée au traitement des tumeurs mammaires et tirant au maximum avantage du principe de focalisation multi-torique. Ce travail sera présenté dans le chapitre suivant.



Chapitre IV: Développement et fabrication d'une sonde torique extracorporelle dédiée au traitement des cancers du sein.

Introduction

La sonde présentée et utilisée dans les chapitres précédents (MFocus 3) a mis en exergue l'intérêt potentiel d'un transducteur HIFU torique dans le cadre du traitement des cancers du sein. À long terme, ce dispositif pourrait permettre de réduire les séquelles physiques et psychologiques laissées par la prise en charge actuelle en proposant une approche thérapeutique non invasive compatible avec la routine clinique.

Néanmoins, les résultats des études menées ont soulevé un certain nombre de limites et la présence d'un nœud de pression interférant avec le nouveau principe de focalisation et situé à proximité de la surface cutanée, ainsi que la difficulté à déposer de la pression en profondeur pour élargir la lésion. Basée sur ces conclusions, des travaux ont été entrepris afin de développer et fabriquer un prototype de sonde HIFU torique extracorporelle dédié au traitement des cancers du sein. Le dessein de cette nouvelle sonde est d'apporter des solutions techniques aux limites rencontrées tout en conservant les avantages mis en évidence avec la sonde précédente. Les travaux se sont donc concentrés sur l'élargissement du volume de traitement sans augmenter le temps d'application et sur la possibilité de traiter la zone cible sans recourir à des déplacements mécaniques. Afin de faire face au plus grand nombre de conditions cliniques, tout en gardant des traitements très sécuritaires, la zone traitée par ce transducteur serait idéalement de forme sphérique, située entre 5 et 40 mm de profondeur dans le tissu et d'un diamètre pouvant être ajusté entre 20 et 40 mm. Pour répondre à ces critères une focalisation naturelle située à 20 mm de profondeur et créant une lésion de 20 mm de diamètre serait particulièrement adaptée afin de pouvoir ensuite utiliser le principe de focalisation électronique pour placer la zone de traitement et adapter son volume selon la situation clinique.

Sur la base de ces objectifs cliniques discutés avec les chirurgiens et les radiologues spécialisés dans la prise en charge des cancers du sein, une étude numérique a été entreprise afin de définir les caractéristiques géométriques du nouveau transducteur. Une fois la géométrie du transducteur arrêtée, la conception mécanique et électronique de l'ensemble du dispositif a été réalisée afin de fabriquer la sonde HIFU correspondante. En parallèle, une étude radiologique a été menée afin de déterminer le modèle de sonde échographique à intégrer au dispositif pour le guidage des traitements. Après l'assemblage des différents éléments, la sonde a été caractérisée par un ensemble de mesures acoustiques.



I. Définition des caractéristiques géométriques du transducteur

Afin de déterminer les caractéristiques du nouveau transducteur HIFU, une étude numérique basée sur des calculs géométriques et des simulations de champs de pression a été menée. Les résultats décrits dans les chapitres précédents ont montré l'intérêt d'associer la focalisation électronique à une géométrie basée sur l'enveloppe interne d'un tore croisé. En effet, cette association permet la création rapide d'un volume d'ablation important sans nécessiter de déplacer mécaniquement la sonde. L'objectif de ce travail est donc de trouver les caractéristiques géométriques du tore croisé qui sera à l'origine du nouveau transducteur afin de mieux répondre aux besoins d'un traitement HIFU extracorporel des cancers du sein.

1. Méthode

Comme introduit dans le chapitre I partie III, un transducteur torique est caractérisé par les paramètres géométriques suivants : le rayon de courbure du cercle générateur (R_c), le diamètre de l'anneau de focalisation (D_{foc}) définissant la distance entre l'axe de révolution et le centre du cercle générateur, le diamètre du transducteur (D_{ext}) et le diamètre de l'ouverture centrale circulaire ($D_{écho}$). L'ensemble de ces paramètres est visible sur la **Figure III.1**. En plus de ces paramètres géométriques, un transducteur torique est également caractérisé par sa fréquence de fonctionnement.

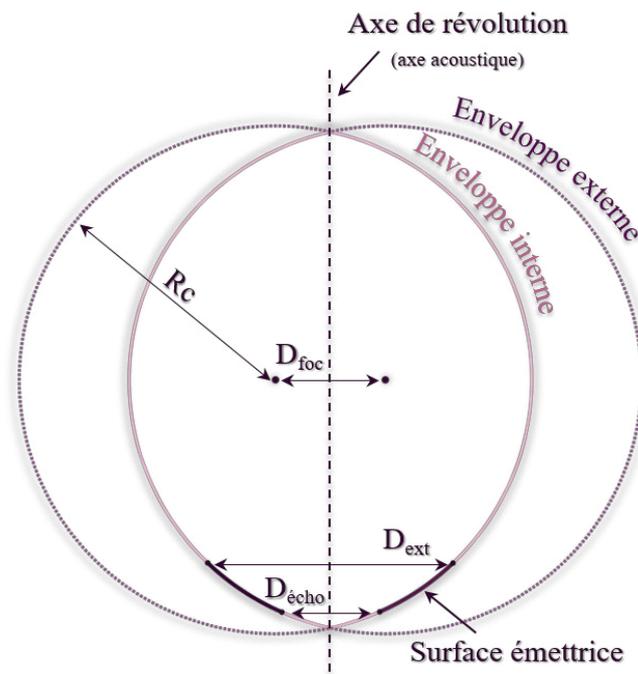
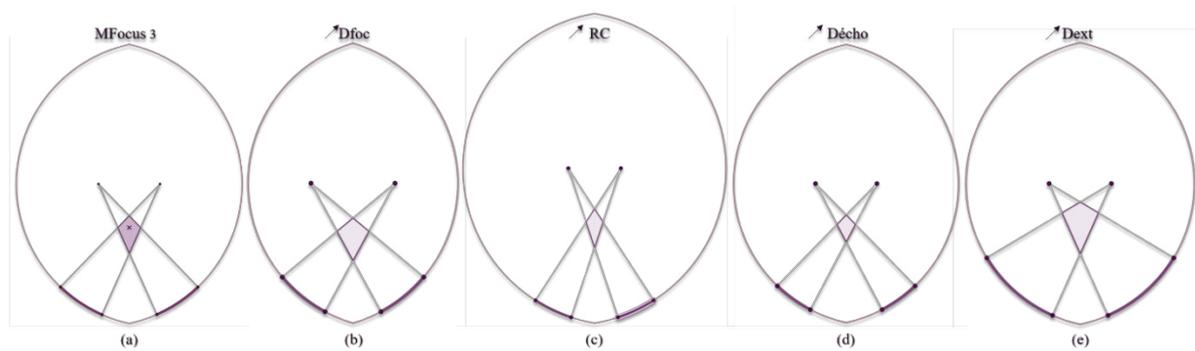


Figure IV.1. Paramètres géométriques caractérisant un transducteur torique.

L'ensemble de ces paramètres influe le motif de focalisation obtenu par une action individuelle et commune. Sachant que le gain obtenu sur un paramètre (par exemple, l'élargissement zone de recouvrement par l'élargissement de D_{foc}) peut avoir un impact négatif sur un autre (par exemple, rapproche la zone de recouvrement du transducteur). Il s'agit alors de trouver l'équilibre entre tous ces paramètres permettant d'obtenir le résultat voulu. Ainsi, dans le cas du transducteur MFocus 3 en augmentant le diamètre de l'anneau de focalisation (**Figure IV.2b**), la zone de recouvrement est élargie et allongée, mais celle-ci se rapproche du transducteur. En augmentant le rayon de courbure (**Figure IV.2c**), la zone de recouvrement se situe plus en profondeur, mais est extrêmement réduite et de forme allongée. En augmentant l'ouverture centrale de l'enveloppe interne (**Figure IV.2d**), la zone de recouvrement est située plus en profondeur, mais se retrouve également fortement réduite et la surface active du transducteur se retrouve également réduite, ou encore en augmentant le diamètre extérieur du transducteur (**Figure IV.2e**), la zone de recouvrement est élargie en conservant la même distance au transducteur.



Figures IV.2. Tracés géométriques du motif de focalisation de MFocus 3. (a) Motif de focalisation naturelle (b) Augmentation du diamètre de l'anneau de focalisation (Dfoc). (c) Augmentation du rayon de courbure (RC) du cercle générateur. (d) Augmentation du diamètre de l'ouverture centrale (Décho). (e) Augmentation du diamètre extérieur du transducteur (Dext). Sur l'ensemble des figures le transducteur est représenté par les arcs de cercles en surépaisseur, et la zone de recouvrement par la zone mauve.

Il est donc possible de jouer sur ces 4 paramètres géométriques afin de déterminer un motif de focalisation qui, sur le plan purement géométrique, semble adapté à un dépôt de pression situé naturellement à deux centimètres de profondeur et ayant un diamètre de 20 mm. Cependant, la taille du transducteur de MFocus 3 (70 mm de diamètre actif) peut également être une limite par rapport à la zone d'application dans le cadre du traitement des cancers du sein. C'est pourquoi en plus de chercher à focaliser en profondeur tout en gardant une zone de traitement volumineuse, la diminution de la taille du transducteur était également un objectif. Enfin, en plus de ces quatre paramètres géométriques, intervient la fréquence de fonctionnement du transducteur. Le calcul de la fréquence optimale est donné par l'Équation IV.1.

$$f = \left(1/2\mu z b\right)^{\frac{1}{b}} \quad \text{Équation IV.1}$$

avec f la fréquence (MHz), μ le coefficient d'atténuation du milieu de propagation ($\text{Np}\cdot\text{m}^{-1}\cdot\text{MHz}^{-1}$), z la profondeur à laquelle le transducteur dépose de la pression dans le tissu (m) et enfin b le coefficient de puissance du coefficient d'atténuation. Cette équation est décrite pour un transducteur plan, mais ce calcul a été réalisé pour chaque géométrie testée afin d'obtenir un ordre d'idée de la fréquence optimale associée.

Un programme G2S v6.0 développé antérieurement sous Matlab (MATLAB 2017b, The MathWorks Inc., Natick, États-Unis) a été modifié et adapté afin de calculer et tracer les coordonnées géométriques du transducteur et les faisceaux en focalisation naturelle correspondants. Ce calcul ne prend pas en compte les effets de diffraction, mais fournit de manière instantanée une approximation de la localisation et de la taille de la tâche focale en deux dimensions. Le programme permet également d'introduire une découpe annulaire du transducteur selon un découpage 5 axes pour calculer l'ensemble des rayons internes et externes des émetteurs annulaires, **Figure IV.3b**. Le programme permet également de prendre en compte l'écart inter-éléments, il s'agit d'une zone inactive présente entre chaque anneau, permettant d'assurer le découplage des éléments **Figure IV.3a**.



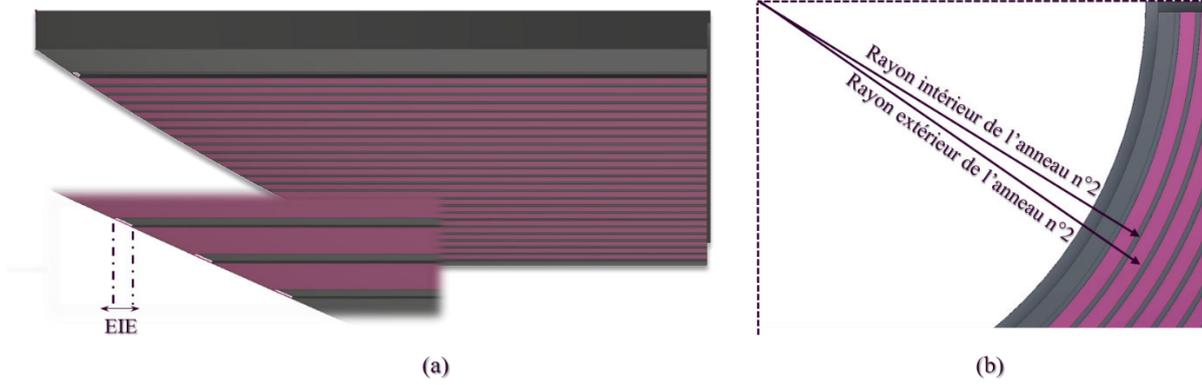


Figure IV.3. (a) Représentation schématique du transducteur torique vu de profil découpé en anneaux avec un zoom sur la partie basse permettant de mettre en évidence l'écart inter-éléments (EIE). (b) Portion de transducteur vu de dessus afin de mettre en évidence les rayons internes et externes.

La surface totale du transducteur est calculée selon l'Équation IV.2, la surface d'un émetteur est quant à elle calculée selon l'Équation IV.3.

$$Stot = 2\pi \left[-\frac{Rc}{2} \sqrt{4Rc^2 - (Dext + Dfoc)^2} + \frac{Rc}{2} \sqrt{4Rc^2 - (Décho + Dfoc)^2} - \left[Dfoc \times \frac{Rc}{2} \times \sin^{-1} \left(\frac{Dext + Dfoc}{2Rc} \right) + Dfoc \times \frac{Rc}{2} \times \sin^{-1} \left(\frac{Décho + Dfoc}{2Rc} \right) \right] \right] \quad \text{Équation IV.2}$$

$$S(n) = 2\pi \left[-\frac{Rc}{2} \sqrt{4Rc^2 - (2Rext(n) + Dfoc)^2} + \frac{Rc}{2} \sqrt{4Rc^2 - (2Rint(n) + Dfoc)^2} - \left[Dfoc \times \frac{Rc}{2} \times \sin^{-1} \left(\frac{2Rext(n) + Dfoc}{2Rc} \right) + Dfoc \times \frac{Rc}{2} \times \sin^{-1} \left(\frac{2Rint(n) + Dfoc}{2Rc} \right) \right] \right] \quad \text{Équation IV.3}$$

Avec Rc le rayon de courbure [mm], $Dext$ le diamètre extérieur du transducteur [mm], $Décho$ le diamètre de l'ouverture centrale du transducteur où se place une sonde d'échographie [mm], $Dfoc$ le diamètre de l'anneau de focalisation [mm], $Rext(n)$ le rayon extérieur de l'anneau n [mm] et enfin $Rint(n)$ le rayon interne de l'anneau n [mm].

2. Caractéristiques retenues

Les diverses simulations et expérimentations menées avec la sonde MFocus 3 ont montré que la majorité de la pression est déposée dans la zone de recouvrement et que le niveau d'énergie déposé dans l'anneau de focalisation est insuffisant (-25 dB) pour induire une destruction cellulaire à ce niveau en focalisation naturelle. C'est avec des phases adéquates appliquées sur les 32 émetteurs qu'il est possible de créer un anneau de focalisation avec une énergie suffisante pour induire une lésion. Pour le nouveau transducteur, les paramètres ont été fixés de façon à créer une zone de recouvrement la plus large possible débutant à au moins 20 millimètres du transducteur. Suite à l'étude numérique menée comprenant l'étude purement géométrique et les simulations numériques de champs de pression (décrites dans le paragraphe 3), les paramètres semblent créer un transducteur répondant aux besoins ont pu être fixés, **Figures IV.4**. Le rayon de courbure retenu pour le transducteur est de 110 mm. Le diamètre de l'anneau de focalisation est de 60 mm. Le diamètre de l'ouverture centrale est quant à lui de 29,3 mm. Et enfin le diamètre extérieur du transducteur est de 62 mm. Une fréquence de 1,2 MHz permet d'optimiser le dépôt de chaleur à 20 mm de profondeur dans des tissus mammaires ($\mu=21 \text{ Np.m}^{-1}.\text{MHz}^{-1}$ et $b=0,99$) mais sera finalement ajustée à 1,4 MHz suite aux simulations numériques décrites dans le paragraphe 3.

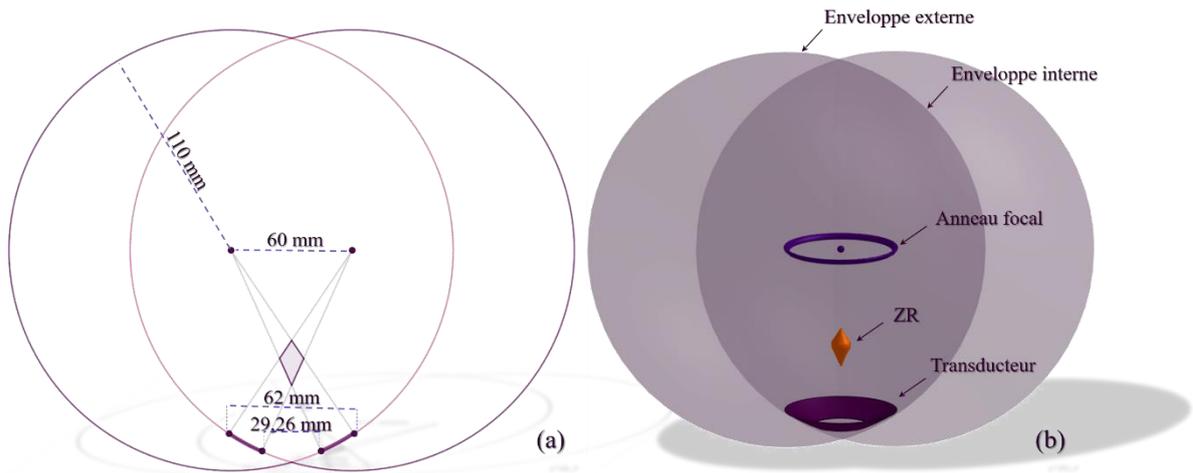


Figure IV.4. Caractéristiques géométriques du transducteur HIFU dédié au traitement des cancers du sein. (a) Représentation d'un plan passant par l'axe acoustique (b) Représentation tridimensionnelle du tore croisé à l'origine du transducteur, du transducteur lui-même et des zones focales.

L'idée première dans le développement du transducteur était de prévoir une découpe en 32 émetteurs concentriques séparés d'un écart inter-éléments fixe de 0,1 mm afin de tirer profit au maximum des plateformes de pilotage composées de 32 amplificateurs et donc des possibilités de déflexion du champ ultrasonore. Toutefois, par rapport au dispositif précédent, le diamètre du transducteur est plus petit (62 mm au lieu de 70 mm) et la fréquence de fonctionnement est plus basse (1,4 MHz au lieu de 2,5 MHz). Ainsi, pour assurer un couplage acoustique inter-éléments inférieur à -20 dB une distance inter-éléments fixe de 0,2 mm a été imposée par le fabricant. De plus, le transducteur étant un matériau piézo-composite une largeur d'anneau d'au moins 0,58 mm était nécessaire pour qu'un nombre de plots de céramique suffisant soit présent dans les anneaux. En prenant en compte ces contraintes le transducteur pouvait soit être composé de 16 anneaux équi-surfaciques soit de 24 anneaux de surfaces différentes mais de même largeur (0,58 mm). Le choix a été de privilégier un nombre maximal d'anneaux pour maximiser les capacités de déflexion du champ ultrasonore au prix de la nécessité d'avoir une adaptation propre à chaque anneau mais également d'un ajustement de la puissance électrique appliquée sur chaque émetteur pour produire la puissance acoustique voulue tout en ne dépassant pas la puissance surfacique maximale admissible pour chaque émetteur qui est de 7 W.cm^{-2} .

La surface active totale obtenue est ainsi de $20,32 \text{ cm}^2$, répartie sur 24 anneaux avec des surfaces allant de 55 mm^2 (anneau 1) à $113,5 \text{ mm}^2$ (anneau 24). Le transducteur est également découpé radialement en 4 secteurs afin de pouvoir appliquer une focalisation multi-torique (cf Chapitre III). Le transducteur est donc au total découpé en 96 éléments indépendants, **Figure IV.5**.



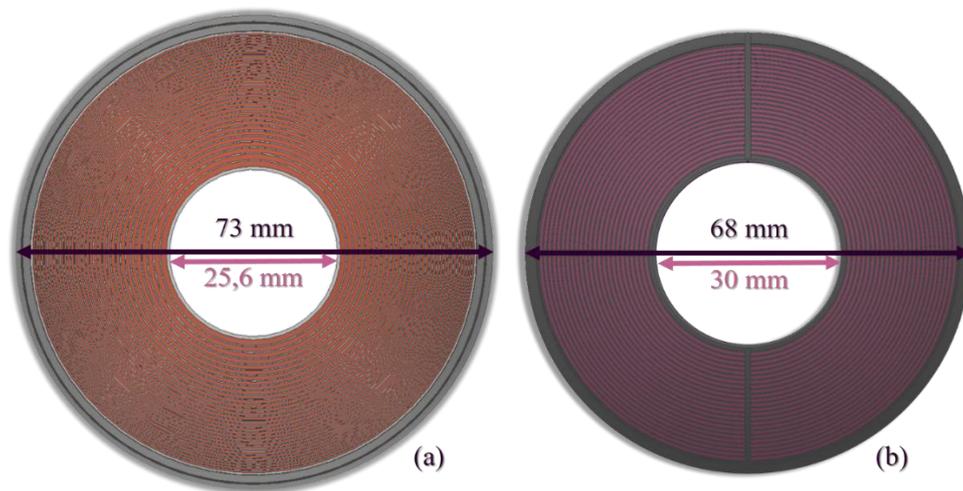


Figure IV.5. (a) Transducteur de la sonde MFocus3 (b) Transducteur de la nouvelle sonde

L'ouverture centrale était de 30 mm afin de prévoir une zone inactive pour permettre le collage du transducteur sur le support de la sonde d'échographie. Le diamètre total du transducteur (incluant la masse commune à tous les éléments et une zone inactive pour le collage du transducteur sur le boîtier) était égal à 68 mm soit 5 mm de moins que la sonde torique précédente, **Figure IV.5**.

3. Simulations numériques de champs de pression

a) Matériel et méthode

La distribution des champs de pression a été calculée dans l'eau et le tissu mammaire grâce à la résolution numérique de l'intégrale de Rayleigh. La méthode utilisée est la même que celle présentée dans le chapitre II partie I.3. Les paramètres acoustiques des tissus sont les mêmes que ceux utilisés dans le chapitre précédent. Le transducteur a été modélisé en intégrant l'écart inter-éléments de 0,2 mm et les découpes radiales. Les simulations ont été réalisées en utilisant des fréquences comprises entre 1 et 2 MHz avec un pas de 0,1 MHz. Le pas d'échantillonnage spatial de la zone de calcul était fixé à 0,3 mm, soit environ $\lambda/3$ pour une fréquence de 1,4 MHz.

Le découpage du transducteur en vingt-quatre anneaux redécoupés en quatre secteurs permettait l'utilisation de la focalisation électronique ainsi que l'application de la solution multi-torique. En calculant les lois de retards appropriées il était possible de modifier la position et le diamètre de l'anneau focal tout comme il était possible de scinder le transducteur en deux afin de créer deux demi-anneaux focaux dans le but de créer une zone de recouvrement à distance de l'axe acoustique pour élargir la lésion produite. Différentes approches ont été testées pour estimer les capacités du transducteur à désaxer la zone de recouvrement. Des focalisations multi-toriques basées sur un angle de rotation compris entre 3° et 14° étaient ainsi simulées de même que des configurations pour lesquelles les centres des cercles étaient placés à des profondeurs et des distances différentes par rapport à l'axe acoustique mais sans symétrie. Les profondeurs testées allaient de 84 mm à 159 mm. Les distances, par rapport à l'axe acoustique, testées allaient de 2 mm à 50 mm. Une modulation de puissance était appliquée afin de compenser les surfaces non égales d'un élément à l'autre. La modulation de puissance était calculée par rapport à la surface de l'anneau 24 puis chaque émetteur recevait une puissance électrique pondérée par son ratio surfacique selon, selon l'**Équation IV.4**.

$$P_{ac}(n) = \frac{P_{ac}}{S_{tot}/S_{24}} \times k(n) \quad \text{Équation IV.4}$$

Avec $P_{ac}(n)$ la puissance acoustique générée par l'élément n [Watts], P_{ac} la puissance globale générée par la sonde [Watts], S_{tot} la surface active totale du transducteur [cm^2], S_{24} la surface active de l'élément 24 [cm^2] et enfin $k(n)$ le ratio surfacique de l'élément n par rapport à l'élément 24. En

fonction de la pertinence des résultats sur les champs de pression, des simulations thermiques étaient également réalisées pour estimer la lésion pouvant être produite en variant les paramètres de puissance acoustique et de temps d'application.

b) Résultats

Par concision, l'ensemble des résultats sera présenté pour une fréquence de 1,4 MHz qui a été jugée comme le meilleur compromis pour optimiser la lésion produite en focalisation naturelle. Le calcul décrit précédemment fait l'approximation d'une propagation en ondes planes mais était utile pour situer le bon ordre de grandeur.

Le champ de pression numérique du transducteur retenu en focalisation naturelle (sans phases) est représenté sur la **Figure IV.6** dans l'eau et dans le tissu mammaire. La figure présente les champs le long de l'axe acoustique (Z) dans les plans XZ (en Y=0) et YZ (en X=0). La zone de recouvrement présente un maximum de pression à la profondeur Z=60 mm. La hauteur du 24^{ème} anneau étant à Z= 18 mm, le point maximal se situe à environ 40 mm de la hauteur active du transducteur et le début de la zone de recouvrement se situe quant à elle à 27 mm du transducteur. La figure présente également le champ de pression dans le plan XY, c'est-à-dire perpendiculaire à l'axe acoustique (Z), à la profondeur du plan focal, soit 110 mm. De par la géométrie torique un anneau de 60 mm de diamètre et son centre sont présents dans le plan focal. En effet, comme expliqué dans le chapitre I, de par la présence de deux rayons de courbures, un transducteur basé sur l'enveloppe interne d'un tore croisé focalise en un point et en un anneau dans le plan focal. Les faisceaux focalisant sur l'anneau se croisent entre le plan focal et le transducteur, ce croisement étant à l'origine de la zone de recouvrement. Les valeurs de pression obtenues ont été normalisées par rapport à la pression maximale présente dans chaque plan, pour faciliter la comparaison avec les champs de pression mesurés (présenté dans la partie IV de ce chapitre). La **Figure IV.6** montre également le champ de pression atténué dans le tissu mammaire ainsi que la lésion résultante lorsqu'une puissance acoustique de 100 W est appliquée durant 45 secondes. La lésion débute à 20 mm de la peau et mesure 20 mm de grand axe par 15 mm de largeur.

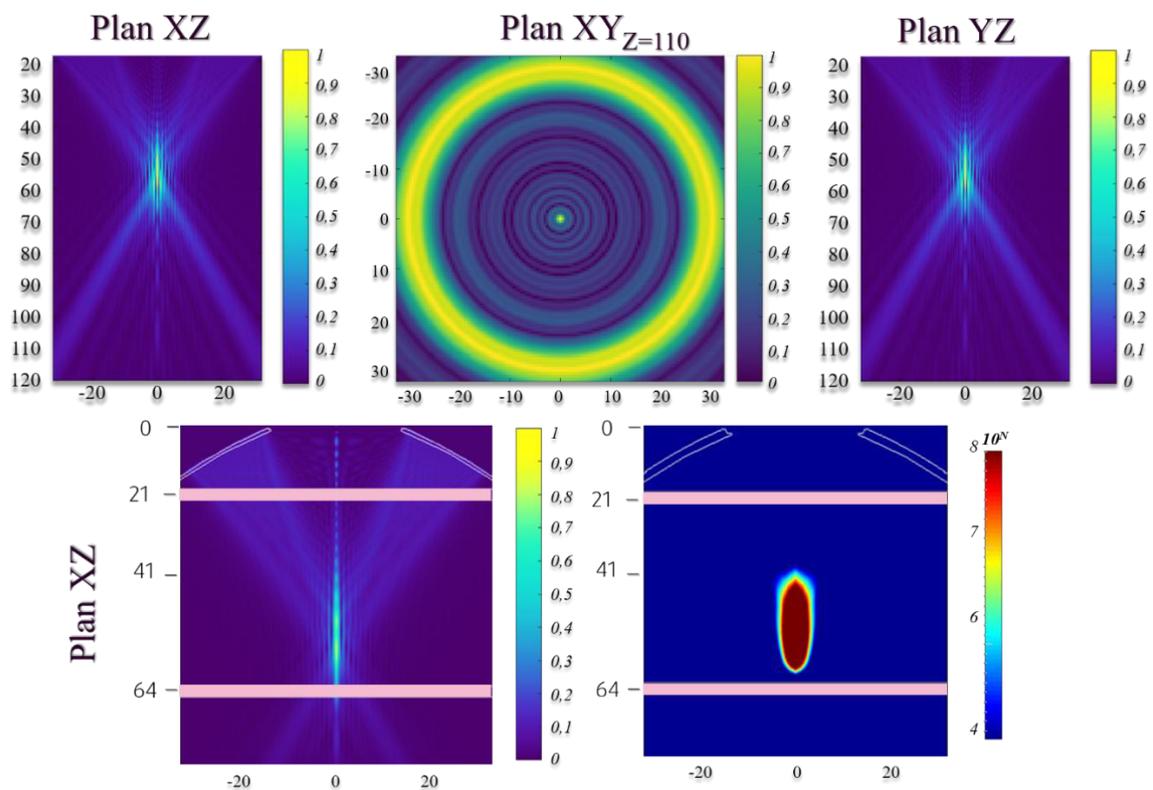


Figure IV.6. Champs de pression simulés dans l'eau dans les plans XZ,XY et YZ sur la première ligne. Champ de pression et le temps équivalent à 43°C ($10^N=T_{43}$) simulées dans le tissu mammaire selon le plan XZ sur la seconde ligne avec une puissance acoustique de 100W et un temps d'application de 45 secondes.



Les possibilités de déflexion du faisceau émis par focalisation électronique ont également été simulées en différents points de l'espace. La **Figure IV.7** montre des champs de pression simulés dans l'eau après application des deux modes d'utilisation du brevet. La colonne de gauche décrit les champs de pression obtenus lorsque les centres des deux cercles sont placés à des profondeurs et à des distances de l'axe acoustiques différentes, sans symétrie. La position (I) du centre d'un des cercles est $X=-50$ mm et $Z=120$ mm, tandis que l'autre centre (J) est placé à $X=6$ mm et $Z=80$ mm. Cette focalisation permet de placer le maximum de la zone de recouvrement à 60 mm de profondeur et de le désaxer de 5 mm par rapport à l'axe acoustique. Les différents plans de la **Figure IV.7** permettent de visualiser le principe de focalisation en couronne pour les différentes zones d'intérêt : la zone de recouvrement formant la couronne à 60 mm de profondeur, le centre d'un des cercles à une profondeur de 80 mm formant le demi-anneau de focalisation passant par J et le centre du deuxième cercle à une profondeur de 120 mm formant le demi-anneau de focalisation passant par I.

La colonne de droite de la **Figure IV.7** montre le champ de pression obtenu lorsqu'un principe de rotation de 10° en focalisation multi-torique est appliqué à la focalisation naturelle. Dans ce cas, la position (I) du centre d'un des cercles est $X=-48$ mm et $Z=103$ mm, tandis que l'autre centre (J) est placé à $X=11$ mm et $Z=114$ mm. Cette focalisation permet de placer le maximum de la zone de recouvrement à 60 mm de profondeur et de le désaxer de 10 mm par rapport à l'axe acoustique. Les différents plans de la **Figure IV.7** permettent de visualiser le principe de focalisation en couronne pour les différentes zones d'intérêt : la zone de recouvrement formant la couronne à 60 mm de profondeur, le centre d'un des cercles à une profondeur de 103 mm formant le demi-anneau de focalisation passant par I et le centre du deuxième cercle à une profondeur de 114 mm formant le demi-anneau de focalisation passant par J.

Dans les deux cas de figure, le champ de pression visualisé dans le plan YZ montre la présence de plusieurs zones de pression le long de l'axe acoustique en raison des différents croisements de faisceaux comme indiqués sur les tracés géométriques.

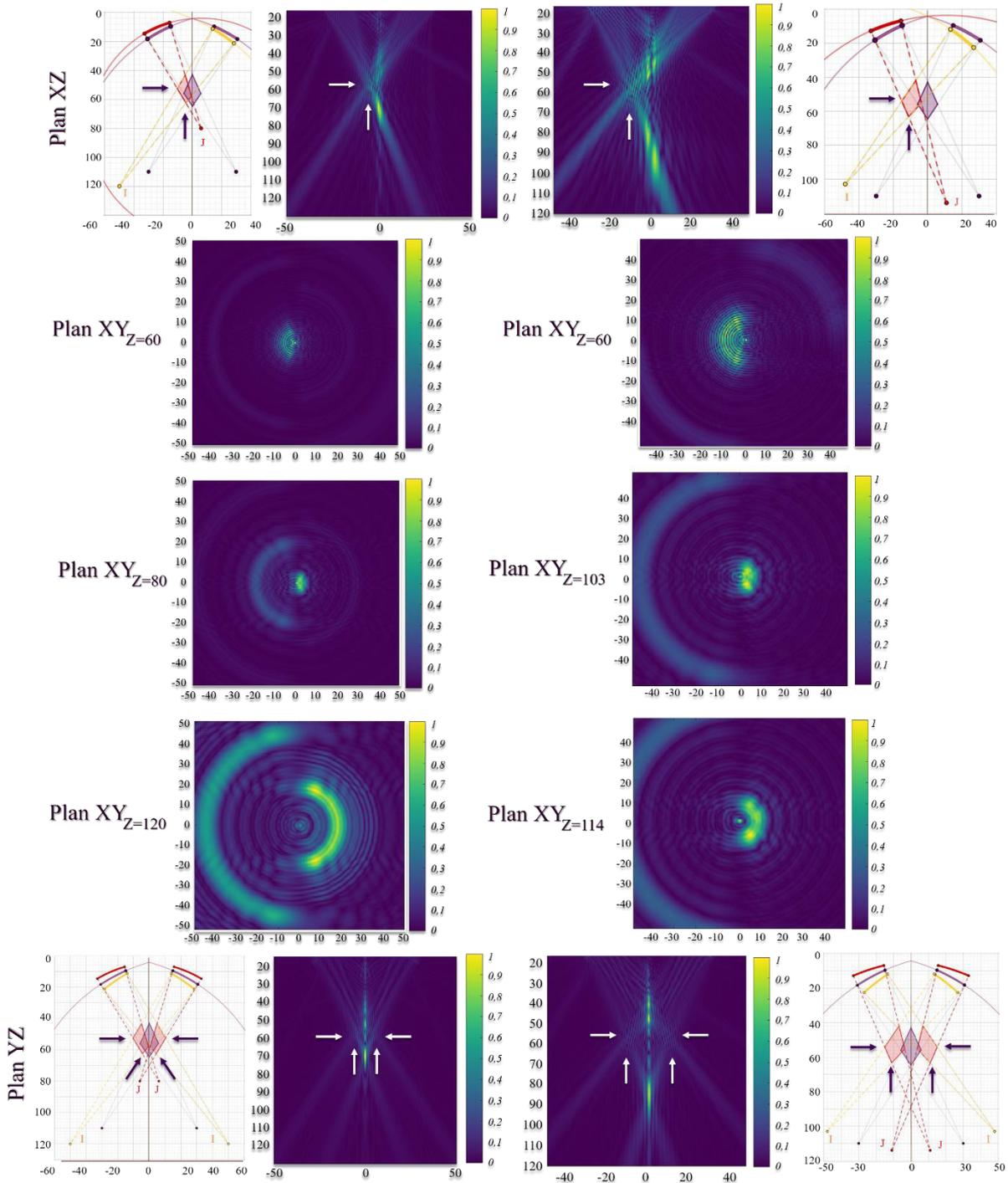


Figure IV.7. Les figures sur quadrillage blanc illustrent géométriquement le motif de focalisation, les autres représentent les simulations numériques des champs de pression dans l'eau. Sur les tracés géométriques les courbes en surépaisseur mauves représentent le transducteur physique, les courbes en surépaisseur rouge représentent un héli-tore (demi-transducteur virtuel), les courbes en surépaisseur orange représentent l'autre héli-tore (demi-transducteur virtuel), le quadrilatère mauve la zone de recouvrement initiale (focalisation naturelle) et enfin le quadrilatère rouge le profil de la couronne obtenue par la solution. Sur les résultats des simulations numériques, la pression a été normalisée dans chaque plan par rapport au maximum.



La **Figure IV.8** montre une simulation en focalisation électronique, avec des retards calculés de façon à produire un anneau de focalisation de 40 mm de diamètre à $Z=143$ mm afin de placer plus en profondeur la zone de recouvrement. Dans cette configuration, le point maximal de pression est placé à $Z=70$ mm au lieu de 60 mm en focalisation naturelle. Autour de cette position, une focalisation multi-torique selon le mode de rotation à 3 et -3° permettant de créer une couronne à $Z=70$ mm a été appliquée.

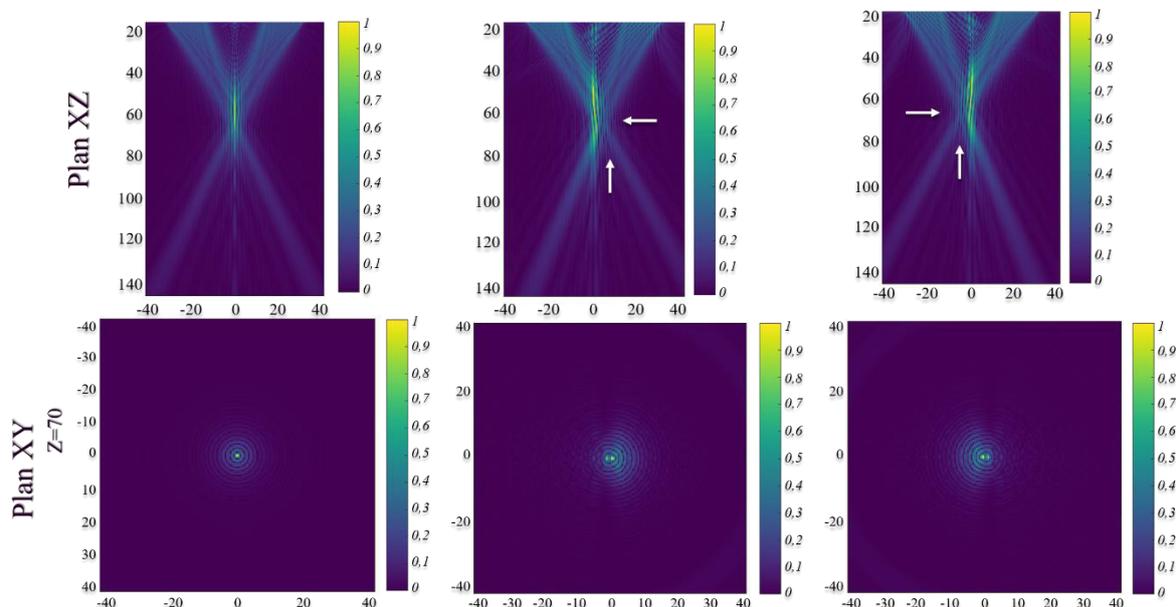


Figure IV.8. Résultats des simulations numériques des champs de pression dans l'eau pour une focalisation électronique classique sur laquelle la focalisation multi-torique a été appliquée. Focalisation électronique classique à gauche, formation d'une demi couronne par rotation de 3° des points focaux précédents au centre et de la demi-couronne symétrique avec application d'une rotation de -3° à droite.

4. Discussion et conclusion

L'étude numérique menée a permis de déterminer les caractéristiques d'un nouveau transducteur de thérapie adapté aux objectifs cliniques d'un traitement des adénocarcinomes mammaires et s'appuyant sur le principe de focalisation multi-torique basculée qui a été breveté. Pour cela, un programme existant a été modifié, permettant ainsi d'évaluer l'effet des paramètres géométriques sur les différentes zones focales. La géométrie développée reste basée sur une portion de l'enveloppe interne d'un tore croisé, permettant comme décrit précédemment la création de trois zones focales simultanément : un point et un anneau dans le plan focal et une zone de recouvrement située entre le plan focale et le transducteur. De même, comme décrit dans les chapitres précédents, la majorité de la pression est déposée au niveau de la zone de recouvrement. L'anneau focal peut cependant servir à élargir une lésion créée par la zone de recouvrement dans des situations particulières. Ainsi, le développement du transducteur a été basé sur la localisation et la taille de la zone de recouvrement, en cherchant à créer cette zone à au moins deux centimètres de profondeur tout en conservant un volume important de cette dernière et en cherchant à réduire la taille du transducteur. Il était aussi essentiel de créer une géométrie, qui contrairement à la précédente ne crée pas un noeud de pression à proximité de la zone échographique et de la surface cutanée pour permettre une application extracorporelle. Afin de concilier la réduction de la taille du transducteur, une flexibilité accrue de déflection et les contraintes techniques de fabrication du transducteur une loi de distribution équi-large non équi-surfacique des éléments a été développée et intégrée au programme. Ces spécifications ont été intégrées au programme pour maximiser le nombre d'émetteurs sur le transducteur. La largeur

des anneaux a été fixée à la plus petite valeur techniquement faisable (0,58 mm) afin de maximiser le nombre d'émetteurs à 24 sur un transducteur de 62 mm de diamètre actif. En plus de maximiser le nombre d'émetteurs, cette finesse augmente les capacités de déflexion avec comme compromis une limite plus grande sur la puissance électrique applicable pour ne pas dépasser la puissance surfacique admissible par les émetteurs (7 W.cm^{-2}). Cet aspect implique également d'appliquer une modulation de la puissance électrique appliquée sur chaque émetteur pour que la puissance acoustique totale émise soit suffisante. Les émetteurs de plus grandes surfaces reçoivent ainsi une puissance électrique plus importante sans dépasser la limite de 7 W.cm^{-2} . Une autre contrainte liée à ce choix technologique est de devoir réaliser une adaptation électrique spécifique à chaque émetteur puisque leur impédance est directement liée à leur surface. Les résultats des simulations numériques ont montré, que dans l'eau, la zone de recouvrement de ce transducteur se situe, comme attendu 45 mm de profondeur sans zone de pression secondaire par ailleurs, notamment en amont. En outre, une lésion de 20 mm par 15 mm peut être créée à 20 mm de profondeur dans le tissu mammaire sans recourir à la focalisation électronique. Il convient toutefois de rester prudent dans l'interprétation des résultats numériques liés aux lésions compte tenu des différences décrites entre les expériences et les simulations dans les chapitres précédents. Un total de 580 simulations a été réalisé pour en arriver à la définition de l'ensemble des caractéristiques du transducteur et montrer la possibilité d'appliquer la focalisation multi-torique et la capacité de déflexion en profondeur sur ce dernier.

II. Étude radiologique

Dans le dessein de déterminer la sonde d'imagerie échographique la plus adaptée pour guider le traitement et l'intégrer au centre du transducteur HIFU, une étude radiologique a été menée au service de radiologie du centre Léon Bérard. Ce travail a été mené en collaboration avec le Dr. Coulon (Coordinatrice adjointe du département de radiologie) et l'ensemble des radiologues, pour, en plus des questions liées à la qualité des images, préparer une utilisation clinique non-invasive qui sera à terme réalisée par des équipes de radiologie interventionnelle. Ces discussions ont ainsi orienté les choix technologiques présentés précédemment mais également le positionnement futur des patients et de la sonde lors des traitements. Au-delà des performances thérapeutiques, la qualité de l'imagerie pour le guidage du traitement est un point crucial en termes de sécurité d'utilisation et d'acceptation en routine clinique par les utilisateurs. Pour ces raisons, l'équipe de radiologie a été impliquée dès le début de la conception du dispositif dans le cadre de ce projet. Plus précisément, les travaux décrits dans cette partie ont consisté à réaliser les mêmes examens que ceux pratiqués en routine clinique avec deux sondes de test. Le but était d'évaluer la visualisation des masses, de pouvoir mesurer leurs dimensions et d'estimer le volume mammaire. Un objectif secondaire était également d'étudier le positionnement le plus approprié des patientes et de la sonde pour les futurs traitements.

1. Matériel et méthode

L'étude a été menée dans le cadre des dépistages organisés des cancers du sein sur 21 patientes. Un consentement éclairé des patientes était recueilli. Lors de la prise en charge des patientes, une échographie est réalisée si la mammographie indique un sein dense (présentant encore du tissu glandulaire) ou en cas de présence d'une zone suspecte. Dans le cadre de cette étude, en plus de l'échographie conventionnelle, une autre échographie était réalisée avec les sondes testées en vue d'une intégration dans le transducteur HIFU. Les radiologues effectuaient leur examen échographique habituel, en balayant le tissu mammaire à la recherche d'une éventuelle zone suspecte ou en essayant de caractériser la zone suspecte précédemment observée à la mammographie. Lors de cette première étape, les radiologues utilisaient leur matériel quotidien, à savoir un échographe Aixplorer® (Supersonic Imagine, Aix-en-Provence, France) et alternaient entre deux modèles de sonde. Une sonde linéaire de 256 éléments possédant une bande passante de 4 à 15MHz (SL 15-4, SuperSonic Imagine, Aix-en-Provence, France) et une sonde linéaire possédant également 256 éléments mais fonctionnant



entre 5 et 18MHz (SL18-5, SuperSonic Imagine, Aix-en-Provence, France). La seconde étape consistait à recommencer cet examen à l'aide de la sonde d'échographie testée dans le cadre de ce projet et de l'échographe BK 3000 (soft version BK 500, BK médical, Danemark) mis à disposition. Il s'agit du modèle d'échographe présent au sein des plateformes de pilotage IGT et MSONIC. Deux modèles de sondes ont été testés, en deux phases indépendantes. Le but de ces phases était de s'assurer de la capacité de visualisation des anomalies, et donc de guidage du traitement HIFU, des deux modèles de sondes testées.

La première phase a été menée sur 15 patientes, avec la sonde d'imagerie équipant actuellement MFocus 3. Il s'agissait d'un modèle à 192 éléments fourni par la société Vermon (Tours, France) de géométrie convexe (rayon de courbure 11,5 mm), fonctionnant à $7\text{MHz} \pm 10\%$ avec une bande passante de 80% et dont la focale se situait à 32 mm. Cette sonde étant spécialement fabriquée pour être intégrée au transducteur HIFU de MFocus 3 elle ne possédait pas de boîtier. Une maquette de MFocus 3 a donc été réalisée en impressions 3D pour permettre l'intégration de la sonde échographique testée.

La seconde a été menée sur 6 patientes avec une nouvelle sonde d'échographie sélectionnée pour être plus proche des modèles utilisés au quotidien en sénologie, tout en étant compatible avec les contraintes techniques dues à l'intégration au centre du transducteur HIFU. Les modèles 18L5 et 18L5s ont été sélectionnés, et prêtés par la société BK Medical pour la durée de l'étude. Le développement du transducteur ayant évolué en parallèle la sonde 18L5 a été écartée puisque non compatible avec l'ouverture centrale du transducteur HIFU retenu finalement. Le modèle 18L5s était un transducteur linéaire fonctionnant entre 5 et 18MHz et possédant 160 éléments répartis sur une surface active 11 mm x 24 mm. C'est ce modèle qui a été testé lors de de la seconde phase.

En plus des images de recherche d'une zone suspecte, des mesures anatomiques, ont été réalisées selon deux positions : la position standard d'examen échographique du sein (**Figure IV.9a**) avec la patiente en décubitus dorsal et une position test avec la patiente en décubitus latéral (**Figure IV.9b**). Les mesures ont ensuite été réalisées selon 4 axes, **Figure IV.9c**. Le but de ces mesures était d'obtenir les distances entre la peau et le muscle pectoral selon les axes mauves et entre les deux surfaces cutanées du sein selon l'axe rose.



Figure IV.9. (a) Position standard en décubitus dorsal des patientes lors d'un examen échographique du sein. (b) Position test en décubitus latéral pour l'application du traitement. (c) Schématisation des différents axes de mesure. Les axes mauves ont été mesurés en décubitus dorsal et l'axe rose en décubitus latéral.

2. Résultats

Le **Tableau IV.1** regroupe les catégories (selon la classification BI-RADS ACR) et le nombre d'anomalies qui ont pu être retrouvées et observées par les deux modèles de sondes d'échographie testées.

	ACR 1	ACR 2	ACR 3	ACR 4	ACR 5	ACR 6
	Normale	Bénigne	Probablement bénigne	Suspecte	Évocatrice de cancer	Cancer avéré
MFocus 3	4	5	2	1	0	6
18L5s	0	1	0	1	0	4

Tableau IV.1. Détails des observations faites à l'aide des deux sondes échographiques testées. Les essais ont été réalisés lors de deux phases indépendantes, ainsi les anomalies observées avec chaque modèle de sonde sont différentes.

La **Figure IV.10** montre des images échographiques classées selon les différentes catégories et réalisées avec les dispositifs standards utilisés quotidiennement en sénologie.

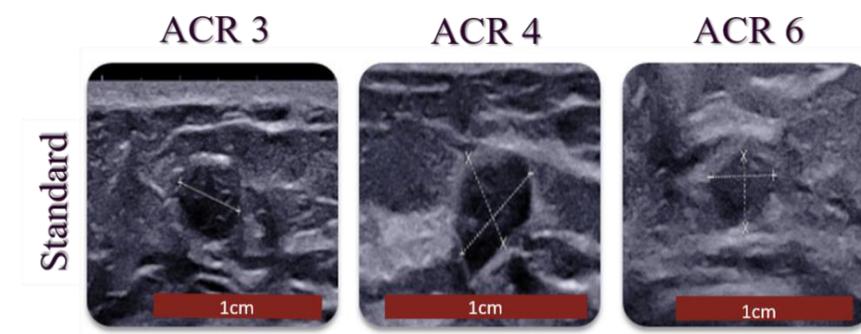


Figure IV.10. Exemples d'anomalies observées avec le dispositif standard utilisé en sénologie.

La **Figure IV.11** montre des images échographiques classées selon les différentes catégories et réalisées avec la sonde d'imagerie intégrée à MFocus 3. Il était possible de visualiser des anomalies de petite taille, de l'ordre de 3 mm. Les anomalies mesurées avec la sonde échographique intégrée à MFocus 3 mesuraient entre 2,6 et 14,3 mm. La différence entre les mesures réalisées avec la sonde intégrée dans MFocus 3 et la sonde de référence était en moyenne de 9,5%.

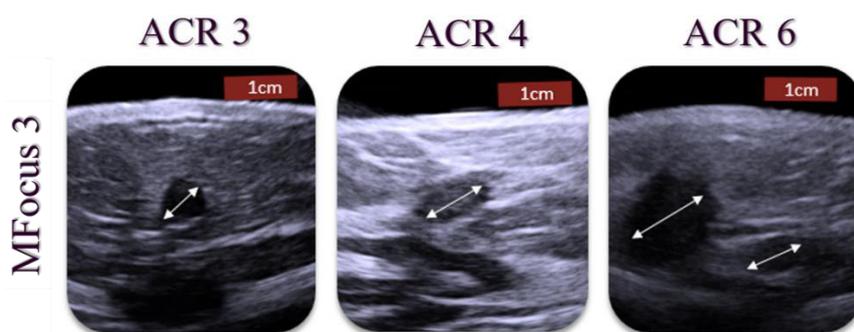


Figure IV.11. Exemples d'anomalies observées avec la sonde d'imagerie intégrée à MFocus3.

La **Figure IV.12** montre des images échographiques classées selon les différentes catégories et réalisées avec la sonde échographique 18L5S. Les anomalies mesurées avec la sonde échographique 18L5s mesuraient entre 5,0 et 11,3 mm. La différence entre les mesures réalisées avec la sonde 18L5s et la sonde de référence était en moyenne de 3%.



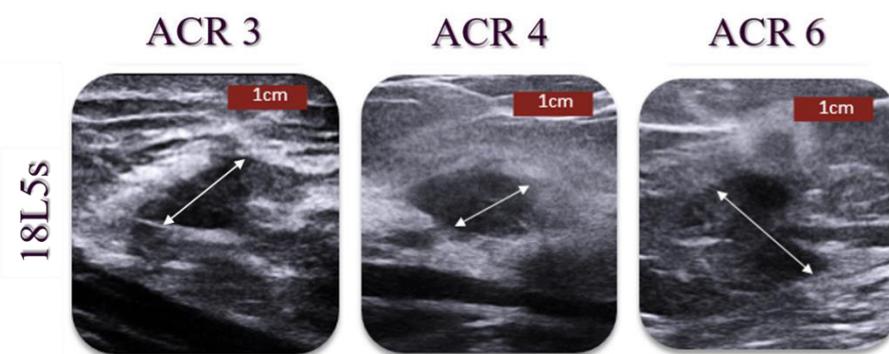


Figure IV.12. Exemples d'anomalies observées avec la sonde d'imagerie échographique 18L5s.

Dans les deux cas 100% des anomalies diagnostiquées avec la sonde habituellement utilisée par les radiologues ont pu être retrouvées avec les sondes échographiques testées. La sonde échographique 18L5s de par sa fréquence plus haute présentait une meilleure résolution, conduisant à une erreur moindre avec les mesures réalisées avec la sonde de référence. Le fait qu'il s'agisse d'une barrette linéaire était d'une utilisation plus simple pour les radiologues habitués, dans leur pratique clinique en sénologie à cette géométrie. La sonde intégrée à MFocus 3, de par sa géométrie convexe était moins facile d'utilisation et l'ouverture angulaire gênante dans les mesures. Pour l'ensemble de ces raisons, le choix s'est porté sur la barrette linéaire 18L5s. Bien que la fonction primaire d'une sonde échographique placée au centre d'un transducteur HIFU ne soit pas du diagnostic, mais du guidage thérapeutique, la sonde 18L5s s'est révélée compatible avec cette fonction, contrairement à la sonde intégrée à MFocus 3.

Concernant les mesures anatomiques, les mesures en décubitus dorsal ont rapidement été arrêtées puisque les axes mesurés n'excédaient pas 2 cm pour des volumes mammaires allant de bonnets A à D. En plus de ne pas présenter une profondeur suffisante pour permettre un traitement sécuritaire, cette position étend et aplatit le volume mammaire rendisant le positionnement possible à une position frontale. Or, comme expliqué précédemment, cette piste n'est pas envisagée afin d'éliminer le risque d'endommagement du muscle pectoral, du grill costal, ou plus critique encore, des poumons. La position en décubitus latérale s'est révélée intéressante pour le confort des patientes, du praticien et également pour envisager la réalisation d'un futur traitement HIFU en sécurité. En effet, dans cette position, l'épaisseur mammaire mesurée allait de 3 à 6 cm avec une moyenne à 4 cm pour des volumes mammaires allant du bonnet A au bonnet D. De plus, dans cette position, il est concevable que le sein repose sur un absorbant pour éviter tout risque de réflexion ultrasonore sur la surface opposée à celle avec laquelle le transducteur sera mis en contact.

3. Discussion et conclusion

Après concertation de l'ensemble des radiologues participants à l'étude, le modèle 18L5s a été retenu. En effet, de par sa géométrie et sa résolution ce dernier se rapproche fortement des résultats obtenus avec le matériel standard utilisé en sénologie. La qualité des images obtenues a permis de retrouver toutes les anomalies identifiées lors des examens courant, notamment celles de petite taille (infra centimétrique). Cette visualisation fiable des zones cibles pour un traitement HIFU permet d'envisager un guidage échographique précis. La taille de la surface active impose cependant un balayage plus important de la zone et sur les gros volumes une certaine technicité pour venir centrer l'appareil. Concernant les mesures anatomiques et le positionnement des patientes lors du traitement, l'épaisseur de 4 centimètres a été rapidement intégrée aux calculs de simulation numériques. La position en décubitus latérale a été retenue comme la plus sécuritaire.

III. Conception électro-mécanique

L'étude numérique présentée en partie I de ce chapitre a permis de définir un transducteur ultrasonore susceptible de réaliser un traitement HIFU non invasif des cancers du sein. La réalisation électro-mécanique du dispositif dans sa globalité constitue le thème principal de cette partie.

1. Mécanique

L'ensemble des pièces mécaniques composant la sonde ont été conçues et réalisées dans le cadre de ce travail de thèse. Le transducteur a été fabriqué par la société Imasonic (Voray-sur-l'ognon, France) puis assemblé avec les autres éléments du système (cellule d'imagerie, thermocouples, refroidissement). Toutes les pièces mécaniques ont été réalisées via le logiciel de conception assisté par ordinateur Inventor (Autodesk Inventor Professional 2019). De plus, des simulations mécaniques d'écoulement de fluide ont également été réalisées via le logiciel Autodesk CFD (Computational Fluid Dynamics 2019) afin d'optimiser l'écoulement du fluide de refroidissement sur le transducteur et obtenir la meilleure maîtrise de température possible.

a) Refroidissement du transducteur

i. Méthode

Le transducteur a été usiné dans un matériau piezocomposite. Le transducteur reposant sur un backing air, un refroidissement en face avant a donc été mis en œuvre et optimisé en s'appuyant sur le principe du vortex équipant déjà la sonde MFocus 3. Le principe du vortex permet d'induire des mouvements circulaires du fluide de refroidissement contenu à l'intérieur de l'enveloppe de couplage et ce sur toute la surface du transducteur. Le principe du vortex repose sur deux pièces mécaniques. Le vortex est initié par une arrivée d'eau latérale unique, via un diffuseur qui a pour rôle de rendre le flux tangentiel au transducteur. Contrairement à la sonde MFocus 3 où l'arrivée d'eau est déjà latérale lorsqu'elle arrive dans le diffuseur, le nouveau dispositif en raison d'un encombrement complexe dû aux 96 câbles de puissance, présente une arrivée d'eau verticale. Il a donc été nécessaire de confectionner un diffuseur adapté permettant de rediriger le flux tangentiellement sur le transducteur avec un angle θ supérieur ou égal à 70° (idéalement au plus proche de 90°) compte tenu de l'encombrement mécanique, **Figures IV.13 et IV.14**.

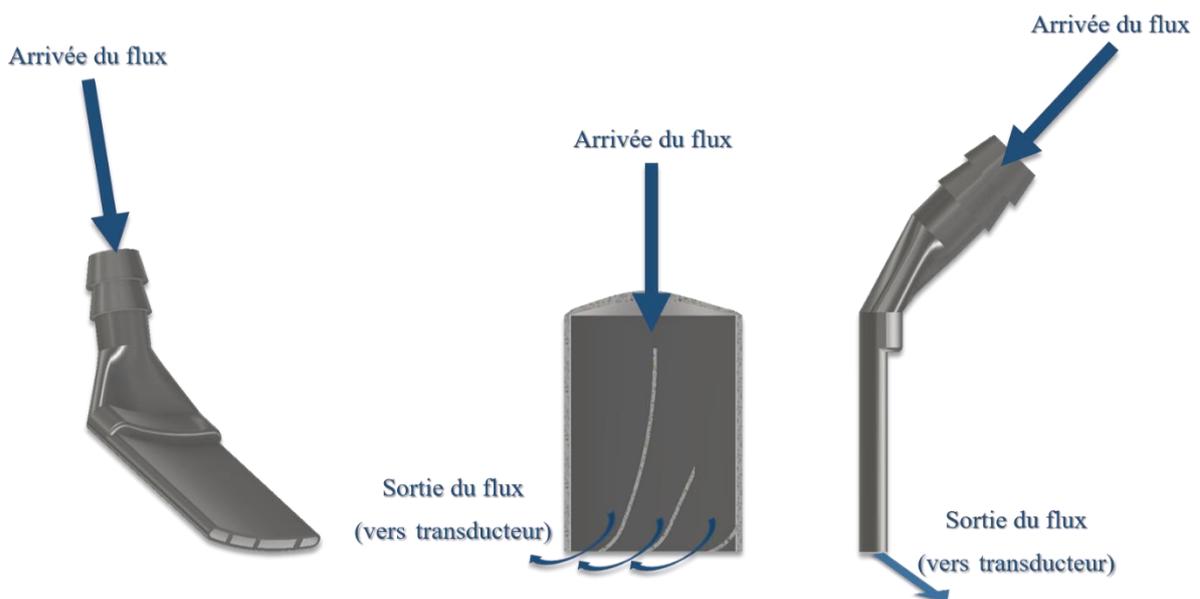


Figure IV.13. Images CAO du diffuseur vu de $\frac{3}{4}$ à gauche, vu en coupe au milieu et enfin vue de profil à droite. Sur la vue en coupe les trois ailettes permettant de rediriger le flux sont visibles.



Le principe du diffuseur était de modifier l'angle de sortie du flux (arrivée sur le transducteur) par rapport à l'angle initial d'arrivée du flux dans ce dernier. Pour cela, le flux passe entre deux parois étroites dans lesquelles ont été placées trois ailettes avec des inclinaisons et des espacements particuliers, **Figure IV.13**. Ces paramètres étaient testés dans les simulations mécaniques d'écoulement de fluide avec le logiciel Autodesk CFD et ajustés jusqu'à obtenir 100% du flux redirigé avec un angle $\theta \geq 70^\circ$, **Figure IV.14**.

Afin de parfaire l'arrivée tangentielle du flux, le diffuseur a été positionné de façon à faire face à une partie plane de l'enveloppe. Cette dernière était fixée par pression via un joint torique intégré à une bague conçue pour se visser au boîtier de la sonde. Ainsi, à la sortie du diffuseur, le flux venait heurter l'enveloppe afin d'arriver de façon parfaitement tangentielle au transducteur, **Figure IV.14**.

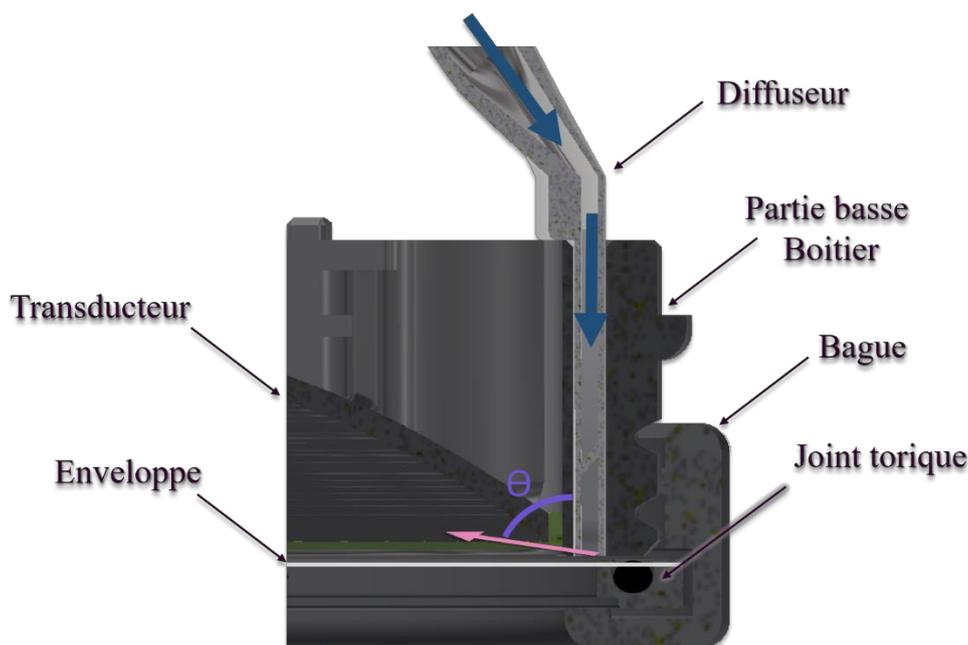


Figure IV.14. Vue en coupe du diffuseur installé dans son logement au sein du dispositif. Représentation du flux initial par les flèches bleues et du flux redirigé par la flèche rose.

Une seconde pièce mécanique est indispensable à la création d'un vortex pour assurer une évacuation centrale. Le centre du transducteur étant occupé par la sonde échographique de guidage, une double évacuation de part et d'autre de la pièce mécanique dans laquelle cette sonde vient se loger a été réalisée. Afin de ne posséder qu'une sortie d'eau au niveau de la sonde, les deux évacuations se rejoignent à l'arrière de cette pièce, **Figure IV.15**.

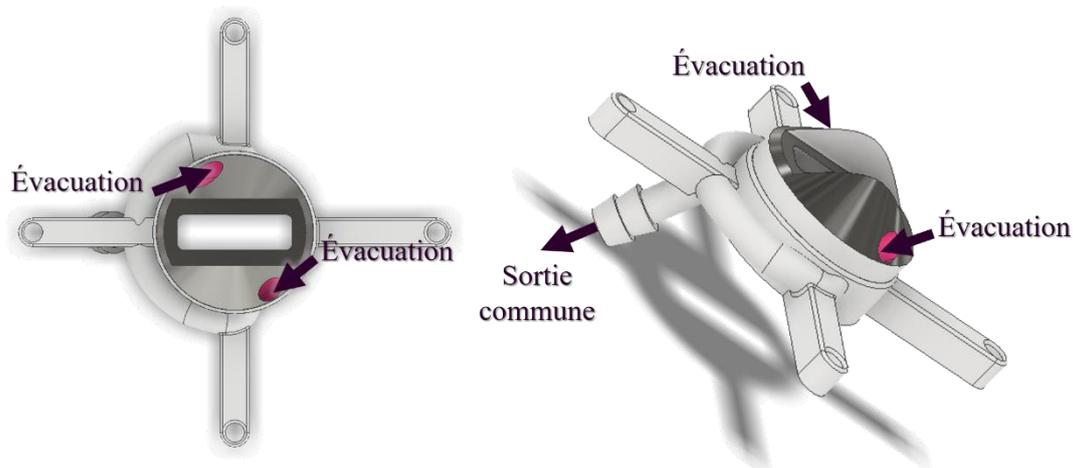


Figure IV.15. Visualisation du support de la sonde échographique de guidage et des évacuations.

L'inclinaison et la localisation des évacuations sur la pièce ont un rôle majeur dans l'efficacité du vortex. En effet, si ces dernières n'ont pas un angle et une position adaptée, le flux ne tourbillonnait pas sur toute la surface du transducteur, car il était capté trop tôt par les évacuations. Or il était important que le flux tourbillonne sur l'ensemble du transducteur afin d'assurer un refroidissement efficace et homogène de tous les éléments, en particulier ceux placés au centre. De même, la position du diffuseur par rapport aux évacuations revêt une importance majeure dans l'initiation du vortex. En effet, si le flux à la sortie du diffuseur se trouvait en regard d'une des évacuations le flux était immédiatement évacué sans avoir circulé sur l'ensemble du transducteur, **Figure IV.16**.

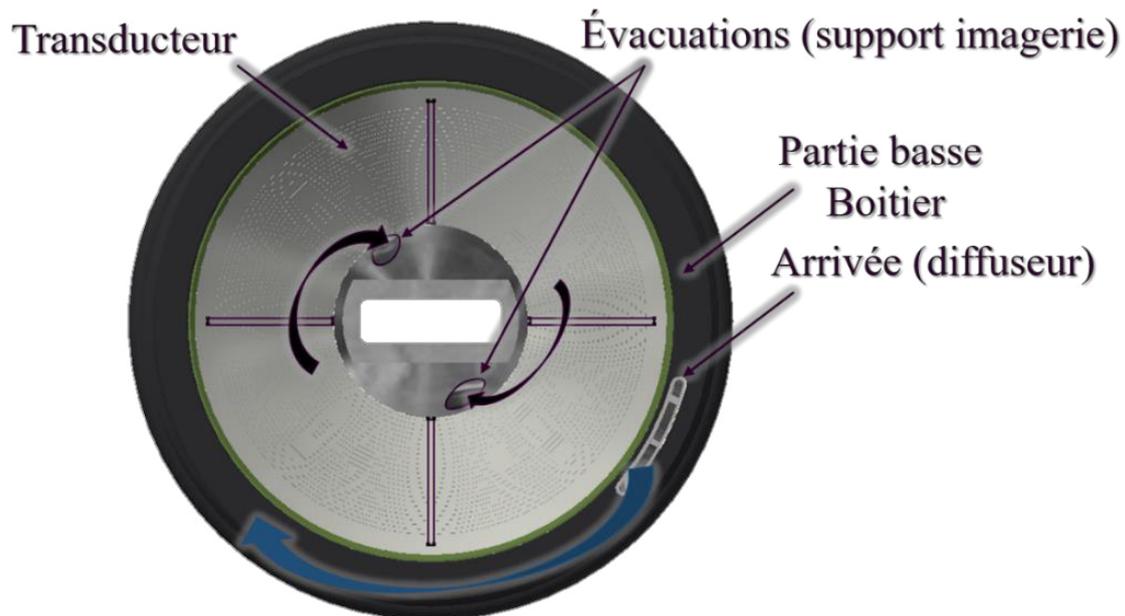


Figure IV.16. Visualisation du transducteur et des éléments mécaniques responsables de la circulation hydraulique.

L'ensemble des paramètres a été ajusté au grès des résultats des simulations numériques (Autodesk CFD, Californie, USA) de manière à obtenir un vortex et son maintien sur toute la hauteur du transducteur. Une fois le fichier CAO intégré dans le logiciel de simulation, il a été nécessaire de créer le volume de fluide et d'identifier les orifices d'entrée et de sortie de ce dernier à l'aide des vecteurs vitesses. Le débit était paramétré sur $0,5L.min^{-1}$ afin de correspondre au débit réel utilisé lors des traitements. En raison d'erreurs à répétition sur le maillage du calcul, il a été nécessaire de concevoir une CAO dédiée aux simulations, plus simplistes en retirant les joints et les espaces de collages afin de modéliser des pièces jointives.

Afin de valider la création et le maintien d'un vortex avec le design du diffuseur et de la double évacuation définie, une sonde factice en impression 3D a été réalisée. Cette dernière était composée, du boîtier inférieur, du diffuseur et de la pièce centrale servant de support à la sonde d'imagerie et d'emplacement aux doubles évacuations, **Figure IV.17**. La bague permettant la fixation de l'enveloppe a également été réalisée. Ainsi, une fois la pièce imprimée, cette dernière a été préparée, il était nécessaire de dégager les conduits du matériau support laissé par l'impression 3D sans endommager les parois afin de ne pas créer de fuite dans le circuit. La pièce a ensuite été équipée d'une enveloppe et raccordée à un circuit de refroidissement standard utilisé lors des traitements. Des particules réfléchissantes ont été mélangées au liquide en circulation pour visualiser si ces particules tourbillonnaient sur l'ensemble du transducteur et si ce tourbillon se maintenait dans le temps.



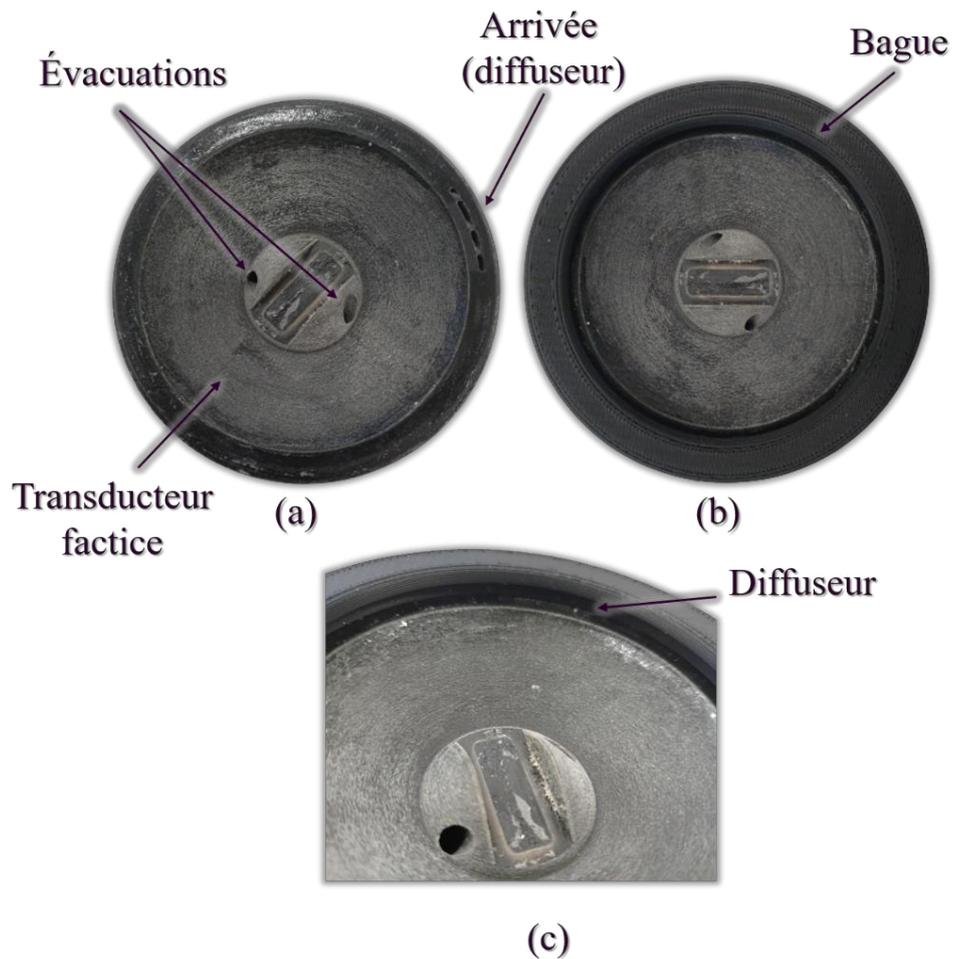


Figure IV.17. Dispositif factice ayant permis la réalisation du test avec les particules réfléchissantes.

Le test a été réalisé à l'aide de la pompe (décrite dans le chapitre II) utilisée lors des traitements avec un débit de $0,5 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$ (débit lors d'une émission ultrasonore). Les tests ont été réalisés selon des conditions aussi proches que possible des traitements sur des durées de 240 secondes.

iii. Résultats

La **Figure IV.18** montre la vitesse du flux à différentes hauteurs du transducteur en fonction du temps dans des conditions de traitement. Le flux s'écoule bien depuis les trois sorties au niveau du diffuseur et s'étend en tourbillonnant sur toute la surface du transducteur permettant d'envisager un refroidissement bien plus homogène et efficace que dans les toutes premières configurations de la sonde. Sur ces anciens modèles, l'arrivée et la sortie d'eau de refroidissement étaient positionnées de part et d'autre du transducteur sur le boîtier (où se trouve le diffuseur) ce qui empêchait une circulation de l'eau sur le transducteur même [173]. Le refroidissement se faisait alors par charge de froid plus que par convection.

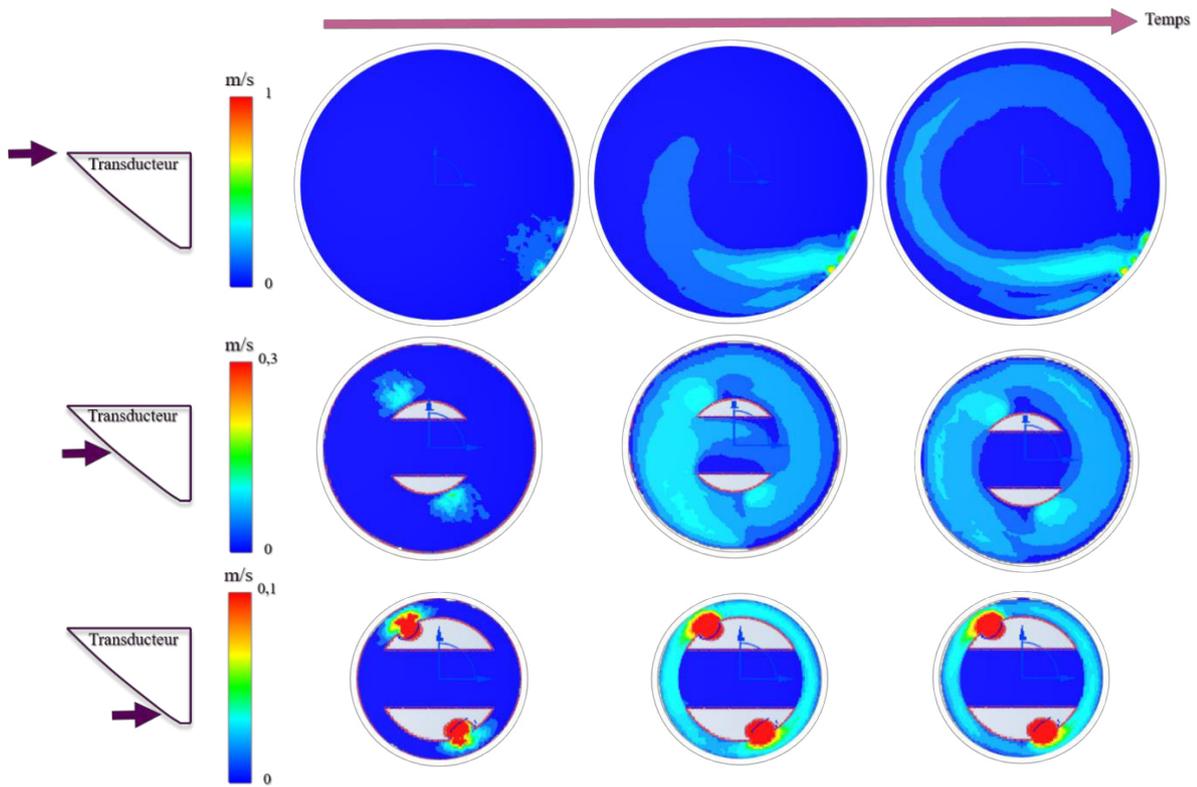


Figure IV.18. Résultats numériques de l'amplitude de vitesse en fonction du temps à différentes hauteurs du transducteur.

Des simulations en mode isosurface ont également été réalisées, pour visualiser en trois dimensions la création du vortex et son évolution au cours du temps. Le principe est de représenter uniquement les surfaces du volume de fluide, **Figure IV.19**. Il est ainsi possible de confirmer l'arrivée tangentielle de l'eau par l'action du diffuseur associé à celle de l'interface plane de l'enveloppe et l'initiation de mouvements circulaires. L'évacuation du volume de fluide se faisant bien au point le plus bas du transducteur par les orifices placés de part et d'autre du support de la sonde échographique.



Figure IV.19. Résultats numériques de la génération et de l'évolution du vortex par les isosurfaces correspondant au volume du fluide.



La visualisation du maintien du vortex a également pu être confirmée grâce aux résultats filmés de la circulation des particules réfléchissantes réalisée sur 240 secondes.

b) Intégration de la sonde de guidage

De par le développement d'un nouveau vortex et l'intégration d'une nouvelle sonde d'échographie par rapport à la sonde précédente, une nouvelle conception a été nécessaire pour le support de cette sonde. Cette pièce centrale a plusieurs fonctions : support et protection de la sonde d'imagerie, évacuation du fluide de refroidissement et enfin maintien central du transducteur. Contrairement à la version précédente de sonde, cette pièce est fixée sur le boîtier par quatre bras porteurs, assurant ainsi son centrage et son positionnement en hauteur par rapport au transducteur, **Figure IV.20**. En effet, le seul point d'attache des versions précédentes était un large épaulement réalisé dans la matière permettant un collage stable entre le transducteur et cette pièce centrale. Ici, la sonde échographique étant plus encombrante il était nécessaire de trouver une solution pérenne pour assurer le maintien de cette pièce sans avoir à créer un épaulement large dans la matière de cette dernière. En effet, l'épaisseur de la pièce a été réduite à 2 mm par endroits, rendant ainsi possible le passage de la sonde de guidage, des évacuations et de glisser un joint entre cette dernière et le transducteur.

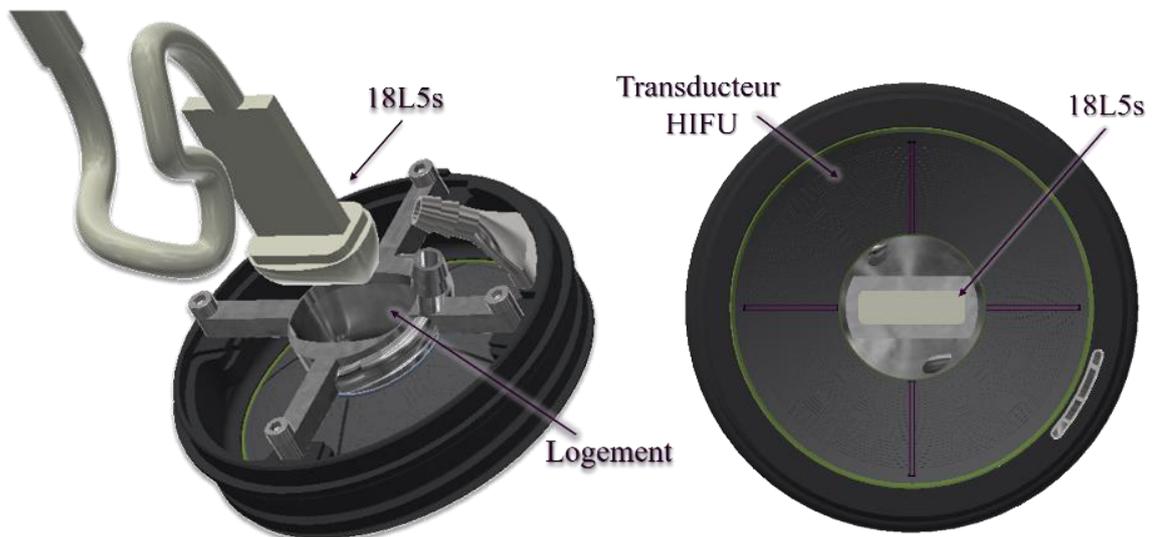


Figure IV.20. Intégration de la sonde échographie de guidage 18L5s

Le support a été conçu de façon à ce que la sonde échographique soit à la même hauteur que le premier anneau du transducteur et soit centrée par rapport à l'axe acoustique du transducteur HIFU. Ainsi, le plan d'image est confondu avec l'axe de traitement HIFU pour optimiser le guidage de la thérapie. Enfin, comme évoqué précédemment, cette pièce centrale avait également un rôle de protection de la sonde échographique par rapport à d'éventuelles réflexions venant des faisceaux ultrasonores HIFU. Des cônes de protections sont ainsi présents avec une pente et une taille définies de façon à ce qu'ils n'interfèrent pas avec le champ ultrasonore du transducteur HIFU et échographique, **Figure IV.21**.

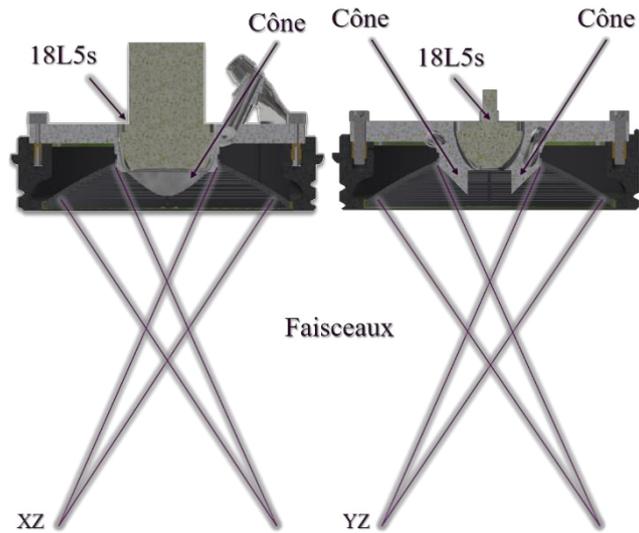


Figure IV.21. Vue en coupe du dispositif selon les plans XZ et YZ mettant en évidence les cônes de protection de la sonde d'échographie.

c) Assemblage de la sonde

Le diffuseur et le support de la sonde échographique ont été réalisés en impression 3D fusion Inox (Initial SAS, Seynod, France) pour assurer la solidité nécessaire à ces ensembles possédant des parties fines (<2 mm). L'ensemble des autres pièces mécaniques ont pu être réalisées au sein du laboratoire en impression 3D en matériau Polyget (Polyjet RGD525, Stratasys, France). Cette matière a été sélectionnée pour sa résistance à la chaleur (température de déflexion à 80°C) et son étanchéité. Le boîtier a été conçu en deux parties (partie haute et partie basse) afin de faciliter le câblage et l'installation du transducteur, **Figure IV.22**. Le placement et le collage du diffuseur sur la partie basse du ainsi que celui de la sonde d'imagerie dans son support boîtier ont été réalisés au laboratoire.



Figure IV.22. (a) Partie basse du boîtier avec le diffuseur collé. (b) Partie haute du boîtier et son couvercle. (c) Support de la sonde échographique avec la sonde en place.

La société Imasonic était en charge de coller le transducteur à l'ensemble, de solidariser les parties basses et haute du boîtier et de fermer l'ensemble. Huit thermocouples ont également été soudés à la face arrière du transducteur afin de pouvoir contrôler sa température lors des traitements. La reprise des 96 éléments était réalisée sur 3 circuits imprimés en arc de cercles fixés sur la partie basse du boîtier.

L'encombrement à la surface du couvercle ne permettait pas le passage de ces dernières en plus de la sortie des 4 câbles puissances, du câble d'imagerie et de la sortie thermocouple, sans avoir recours à



un agrandissement du diamètre. Afin, de réduire le diamètre du boîtier au minimum, les sorties hydrauliques ont été déportées, **Figure IV.23**.



Figure IV.23. (1,2,3,4) sorties des câbles puissance. (5) Câble d'imagerie. (6) Sortie thermocouple. (7) Préhenseur mécanique. (8) Arrivée du fluide de refroidissement. (9) Sortie du fluide de refroidissement.

La sonde a ensuite été assemblée dans son intégralité au laboratoire, **Figure IV.24**.

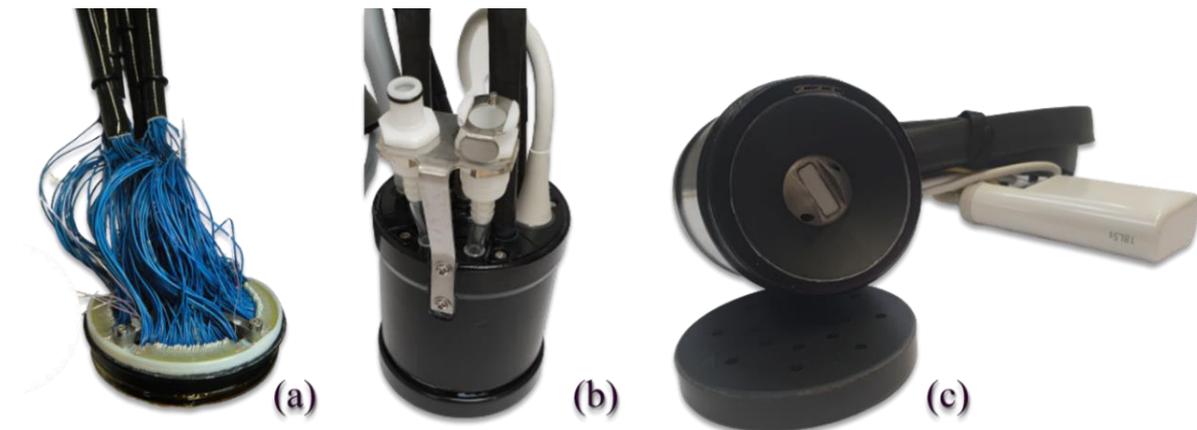


Figure IV.24. (a) Partie basse du boîtier avec le transducteur collé, visualisation de la reprise du câblage des éléments vers 4 nappes électriques. (b) Sonde assemblée du de dessus. (c) Sonde assemblée face avant.

2. Électronique

Une carte électronique permettant de recevoir les 24 signaux de pilotage provenant des amplificateurs, d'adapter électriquement l'impédance des émetteurs et d'adresser les signaux sur les 96 émetteurs de la sonde a été conçue puis usinée par la société EMS Proto (Martillac, France). La **Figure IV.25** montre un schéma de la carte avec la répartition des différentes fonctions.

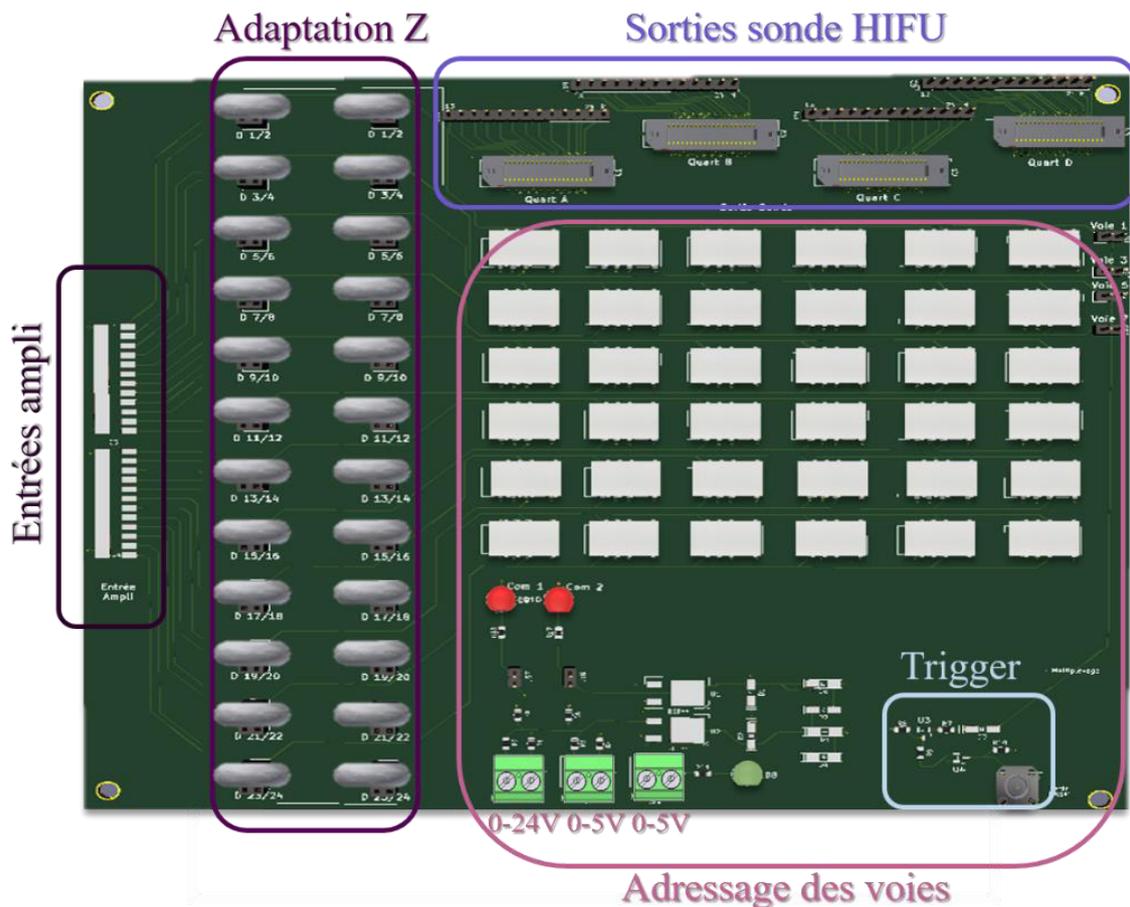


Figure IV.25. Visualisation 3D de la carte électronique permettant de recevoir les 24 signaux de pilotage provenant des amplificateurs, d'adapter électriquement les émetteurs et d'adresser les signaux sur les 96 émetteurs de la sonde.

La carte est divisée en 4 zones : les entrées des 24 signaux provenant des amplificateurs avec des pads de soudure qui reçoivent les câbles du connecteur associé au dispositif de pilotage, les sorties vers les émetteurs HIFU via des embases ERF8 (Samtec, Oxon, France) permettant d'enfiler les câbles coaxiaux vers les 4 secteurs radiaux de la sonde, une zone trigger permettant la connexion d'un câble BNC et enfin une zone dédiée à l'adressage des voies. Selon le même principe que celui décrit dans le chapitre III, l'adressage se fait via 26 relais DPDT alimentés via une tension 5V et des signaux de commutations (COM1 et COM2) en 0-5V ou 0-24V pour utiliser les deux systèmes de pilotage (MFOCUS ou IGT). Des diodes électroluminescentes permettaient d'indiquer si la carte était correctement alimentée (diode verte) et l'état des signaux de commutation (diodes rouges).

a) Adressage des voies

L'adressage des voies permet de coupler les éléments par 4 afin de former des anneaux pour une utilisation classique (**Figure IV.26a**) et de les coupler en duo de demi-anneaux dans le cadre d'une double focalisation hémi-torique, **Figure IV.26b** et **IV.26c**. Il est également possible de choisir l'axe de la découpe hémi-torique.



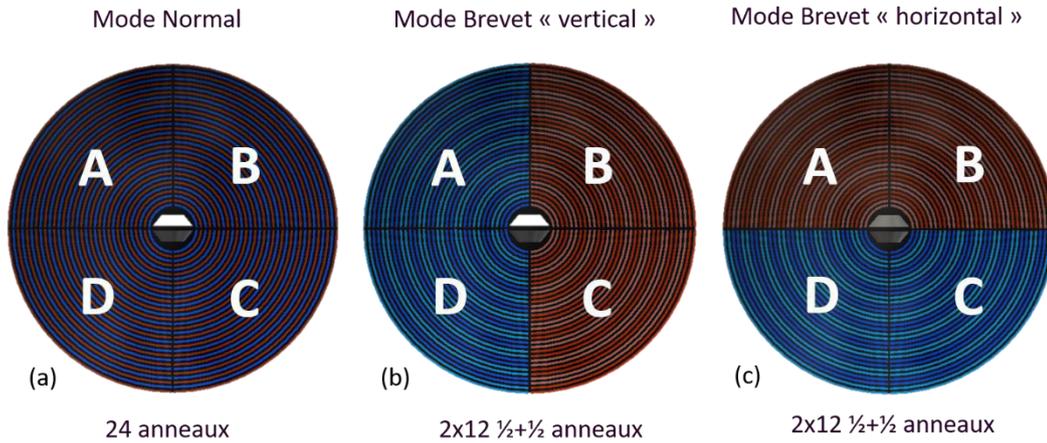


Figure IV.26. Adressage des signaux en fonction du mode de traitement choisi. Le bleu et sa nuance sont commandés par les voies paires de l'amplificateur de puissance et le rouge et sa nuance quant à eux sont commandés par les voies impaires.

b) Adaptation d'impédances

Une adaptation d'impédance est nécessaire lorsqu'une source de courant (amplificateur de puissance) est reliée à un composant passif (transducteur HIFU). Chacun d'eux est caractérisé par une impédance électrique propre (valeur complexe). Si ces valeurs complexes sont différentes, une portion de l'énergie électrique émise par la source sera alors réfléchi. Ainsi, plus la différence est grande, plus le pourcentage d'énergie électrique transmise au transducteur sera faible. Les systèmes de commande utilisés et donc connectés au transducteur sont caractérisés par une impédance électrique de sortie réelle de 50 Ohms. Or le transducteur et les câbles coaxiaux de liaison présentent une impédance électrique capacitive (complexe) plus ou moins éloignée de 50 Ohms. C'est pourquoi, afin de maximiser la transmission d'énergie électrique il est généralement nécessaire de réaliser une adaptation d'impédance. De cette manière, il sera possible d'obtenir un rendement global du dispositif au plus proche du rendement intrinsèque au matériau piézoélectrique. Il existe différentes méthodes d'adaptation d'impédance, ici le choix d'utiliser un réseau de transformateurs a été fait pour leur capacité à transmettre l'énergie électrique sans échauffement.

i. Méthode

Un transformateur électrique permet de modifier la tension et l'intensité d'un courant alternatif tout en conservant sa fréquence et sa forme. Ainsi, pour effectuer l'adaptation, un bobinage était réalisé autour d'une ferrite torique, **Figure IV.27**.

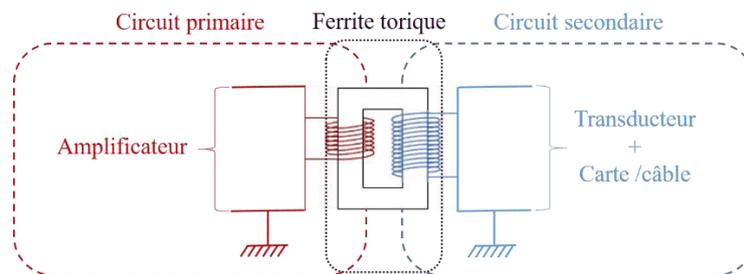


Figure IV.27. Schéma électronique d'une adaptation d'impédance par transformateur.

L'efficacité d'une adaptation n'est valable qu'à une fréquence donnée. L'impédance électrique des éléments du transducteur a été mesurée à la fréquence de fonctionnement (1,4MHz) grâce à un analyseur de réseau Bode 100 (Omicron Lab, Klaus, Autriche). Cet appareil permettait, l'émission d'une tension fixe afin de mesurer l'intensité électrique, le rapport de ces deux valeurs définissant ainsi l'impédance électrique du système.

Dans un premier temps, une mesure d'impédance a été réalisée afin de caractériser électriquement chaque élément du transducteur. Cette mesure a été réalisée sur la carte électronique, au niveau des embases prévues pour l'ajout des transformateurs. Les mesures ont été réalisées en mode normal (annulaire) et ont également été réalisées en mode multi-torique (duo de demi-anneaux consécutifs).

Connaissant les impédances de chaque émetteur il était possible de calculer l'impédance de l'adaptation nécessaire pour chaque voie. Le choix des ferrites utilisées pour réaliser l'adaptation était basé sur leur inductance et la puissance électrique pouvant être utilisée. Ses caractéristiques définissaient le nombre de tours nécessaires dans le circuit primaire et secondaire pour adapter chaque émetteur selon les **Équations IV.5**.

$$N2 = \sqrt{\frac{L}{AL}} \text{ et } k = \sqrt{\frac{Z0}{Zeq}} = \frac{N1}{N2} \text{ d'où } N1 = N2 \times k \quad \text{Équation IV.5}$$

Avec N2 le nombre de tours dans le circuit secondaire, L l'inductance [μH], AL l'inductance intrinsèque de la ferrite torique sélectionnée [nH/N^2], k le rapport de transformation du transformateur, Z0 l'impédance caractéristique (ici $Z_R=50 \text{ Ohms}$), Zeq l'impédance équivalente et enfin N1 le nombre de tours dans le circuit primaire du transformateur.

ii. Résultats

Une ferrite torique T50B-8 (Amidon, Costa Mesa, États-Unis) a été sélectionnée pour réaliser les adaptations d'impédance. Il s'agit d'une ferrite composée d'un alliage de 8 métaux différents lui conférant ainsi une tenue en puissance allant jusqu'à 45W sachant que les amplificateurs utilisés pour le pilotage délivrent au maximum 20W par voie.

L'impédance étant directement reliée la surface de l'émetteur, les mesures réalisées selon les différents modes de fonctionnement envisagés ne présentaient pas de différence importante (**Figure IV.28a**). La surface d'un anneau n est très proche de la surface obtenue en couplant les éléments formant sa moitié et la moitié de l'anneau n+1. Il était ainsi possible d'utiliser le même transformateur d'adaptation pour un élément quel que soit le mode d'activation, ce qui simplifiait le routage et le nombre de composants nécessaires sur la carte électronique. Ainsi, chaque élément dispose d'un seul transformateur d'adaptation spécifique puisque le nombre de tours nécessaires dans le primaire et dans le secondaire est théoriquement le même quel que soit le mode d'utilisation souhaité (**Figure IV.28b**).

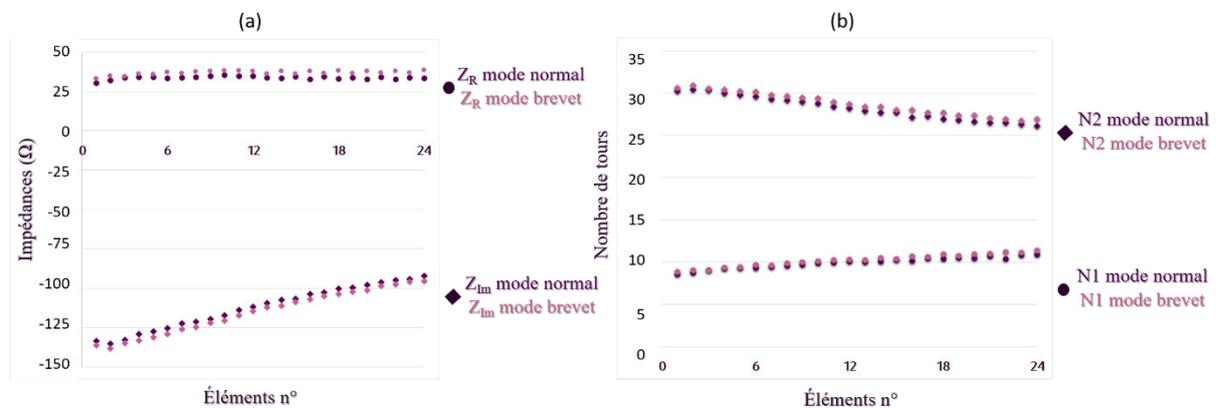


Figure IV.28. (a) Impédances électriques de chaque émetteur à la fréquence de fonctionnement (1,4MHz) en mode normal et en mode multi-torique. Zr étant l'impédance réelle et Zim l'impédance imaginaire. (b) Transformateurs obtenus selon les calculs théoriques en mode multi-torique et normal pour chaque élément avec N1 le nombre de tours dans le primaire et N2 le nombre de tours dans le secondaire.



Lors de la fabrication des transformateurs, il s'est avéré nécessaire d'ajuster le nombre de tours par rapport au nombre de tours théoriques, principalement car dans la pratique l'espacement entre les spires et la moindre variation sur la qualité du bobinage a une influence majeure sur l'adaptation. Au final, l'approche retenue a été de chercher un bobinage qui fonctionnait pour les anneaux centraux. Une fois celui-ci trouvé la tendance observée sur la **Figure IV.28b** qui est une augmentation du nombre de tours dans le secondaire et diminution du nombre de tours dans le primaire lorsque la surface diminue et inversement lorsque la surface augmente a été suivie. Cela a permis d'identifier les caractéristiques des transformateurs fonctionnant pour les plus petits et les plus grands anneaux en acceptant une tolérance de 50 ± 15 Ohms pour la partie réelle et de 0 ± 15 Ohms pour la partie imaginaire de l'impédance adaptée. Au total une centaine de bobinages ont été testés jusqu'à obtenir un résultat satisfaisant sur tous les anneaux.

Finalement, quatre modèles de transformateurs étaient nécessaires pour réaliser l'adaptation du transducteur. Les quatre modèles possèdent 14 tours dans le circuit primaire et possèdent un nombre de tours allant de 30 (pour les plus petits éléments) à 25 (plus grands éléments) dans le secondaire. Une fois les transformateurs fabriqués en quantité suffisante afin que chaque voie possède le modèle qui lui était approprié, une mesure d'impédance était de nouveau réalisée. Des impédances comprises entre 38 Ohms et 56 Ohms ont été obtenues pour la partie réelle et pour la partie imaginaire les valeurs étaient comprises entre -11 Ohms et 15 Ohms, **Figure IV.29**.

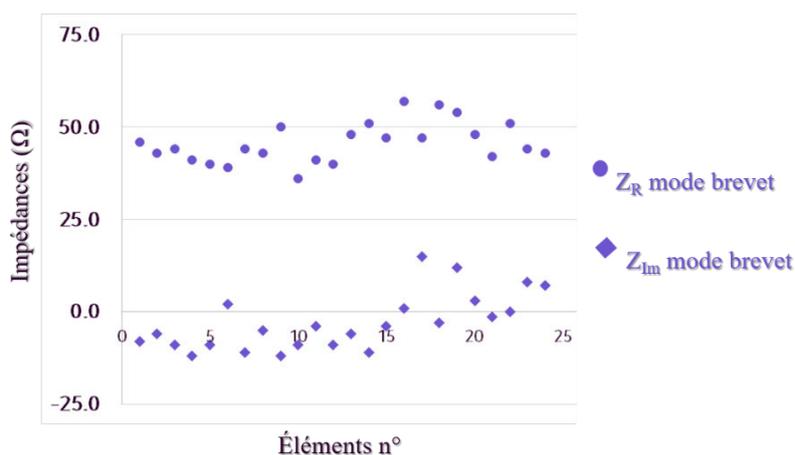


Figure IV.29. Mesures d'impédance réalisées à 1,4MHz avec le réseau de transformateur considéré comme optimal pour chaque élément.

Des tests en puissance ont ensuite été réalisés avec l'amplificateur 32 voies IGT (décrit dans le chapitre III). Les puissances étaient incrémentées graduellement en étant appliquées pendant 3 secondes. Les mesures montrent que jusqu'à 300 watts électriques émis et répartis sur les 24 voies, la puissance réfléchie reste strictement inférieure à 10%, **Figure IV.30**. Cependant, lors d'une émission ultrasonore il est nécessaire de maintenir une puissance réfléchie à des niveaux relativement faibles (inférieur à 15%) sur toute la durée d'un traitement. C'est pourquoi un test en puissance sur une durée globale d'une minute a été réalisé avec une alternance toutes les 20 secondes entre deux seuils de puissances électriques (230 et 260 watts), **Figure IV.31**. Le pourcentage de puissance réfléchie est resté inférieur à 10% sur toute la période d'émission.

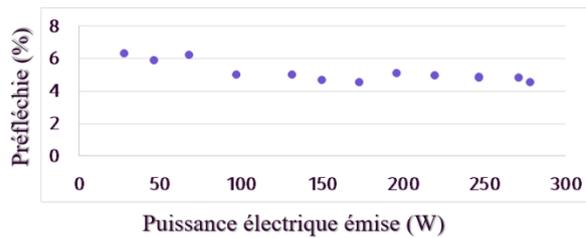


Figure IV.30. Pourcentage de puissance électrique réfléchi en fonction de la puissance électrique émise.

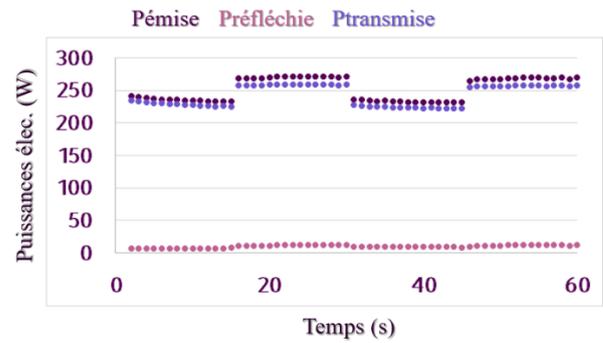


Figure IV.31. Puissances électriques émises, réfléchies et transmises en fonction du temps en alternant deux niveaux de puissances électriques (230 et 260 W) toutes les 20 secondes durant 60 secondes.

3. Assemblage final

La partie connectique a été réalisée de façon à ce que la connexion initiale soit compatible avec le système de commande M Sonic, sachant qu'un adaptateur avait été conçu pour rendre également possible la connexion au système IGT. Ainsi, le dispositif pouvait fonctionner de la même façon avec les deux systèmes de commande. Un boîtier de protection a été conçu pour la carte électronique. Ce dernier assure une protection mécanique en cas de choc et également une protection d'étanchéité en cas de projection lors des expérimentations. Des parois internes ont été pensées afin d'isoler la zone dédiée à l'adaptation d'impédance du reste de la carte, ces parois ont été blindées afin d'éviter la propagation de rayonnement. Sur les parois latérales extérieures de cette zone, un système de volets inclinés permettant d'empêcher un fluide de pénétrer à l'intérieur tout en assurant une certaine ventilation a été développé. Ce boîtier a été conçu et fabriqué en impression 3D au laboratoire. Enfin, le connecteur assurant le lien avec le système de commande M Sonic et avec l'adaptateur a également été réalisé en CAO et fabriqué au laboratoire en impression 3D. La **Figure IV.32** représente le dispositif final fonctionnel après assemblage.

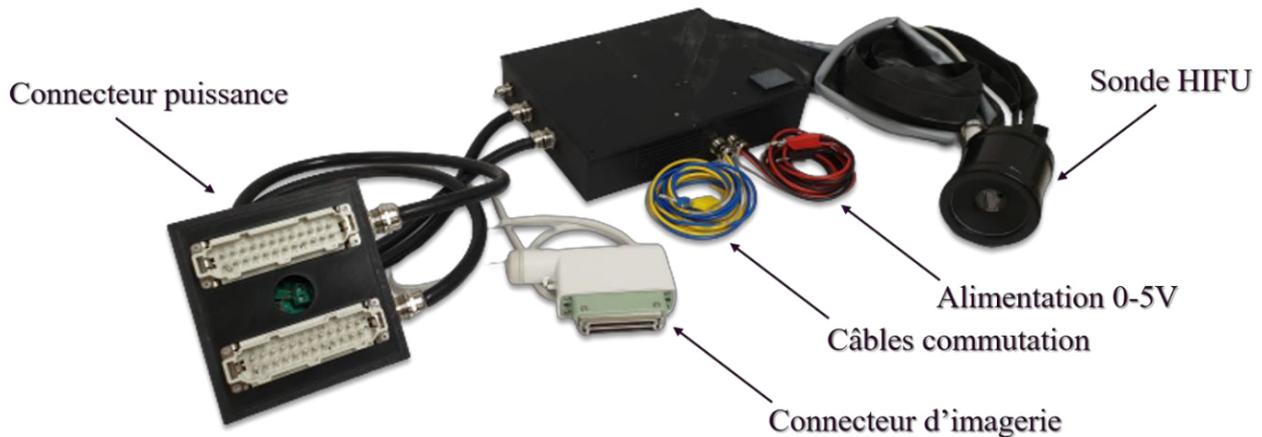


Figure IV.32. Photographie du dispositif final fonctionnel.

IV. Caractérisation du dispositif

1. Calibration du transducteur

Lors d'une thérapie par ultrasons focalisés, il est primordial de maîtriser la puissance acoustique générée par le transducteur et donc l'énergie délivrée aux tissus biologiques. Le matériau piézoélectrique, comme expliqué dans le chapitre I, convertit une énergie électrique en une énergie mécanique. Cette conversion est imparfaite et dépend du rendement intrinsèque au matériau



piézoélectrique, dit rendement acoustique. Associée à ce rendement intrinsèque, la capacité du dispositif à transmettre une puissance électrique au transducteur, est également imparfaite malgré la présence d'une adaptation d'impédance et dépend du rendement électrique de l'ensemble du dispositif. À une fréquence donnée, la puissance acoustique générée par le dispositif dépend donc de la puissance transmise au transducteur ainsi que du rendement intrinsèque au transducteur.

a) Matériel et méthode

Le rendement électroacoustique de la sonde dans son ensemble a été déterminé par la méthode de Davidson, dite « balance acoustique » [174], **Figure IV.33**. La sonde était plongée dans un cristallin rempli d'eau dégazée à température ambiante (20°C). Un absorbant cylindrique RTV143 fabriqué au laboratoire était placé au fond du cristallin afin d'éviter la création d'ondes stationnaires. Les ultrasons étaient émis en direction d'une surface plane et normale au faisceau acoustique. La force de radiation générée par le transducteur entraînait une force sur l'absorbant traduite par une variation de masse qui était mesurée par une balance de précision Le620S-occe (Sartorius, Dourdon, France).



Figure IV.33. Sonde HIFU en place lors d'une mesure de poussée acoustique réalisée par la méthode Davidson.

La force produite par les ultrasons sur l'absorbant permettait de remonter à la puissance acoustique générée par le transducteur selon les **Équations IV.6**.

$$\sum F = mg \text{ et } P_{ac} = F \cdot c = m \cdot g \cdot v = \frac{m}{k} \quad \text{Équation 6}$$

Avec g l'accélération de la pesanteur ($9,81 \text{ m.s}^{-2}$), m la masse mesurée par la balance [kg], F la force de radiation [N], P_{ac} la puissance acoustique [W], c la vitesse de propagation des ultrasons dans l'eau [m.s^{-1}] et la constante k définie comme étant le facteur de conversion $k=1/(g.v)=6,94.10^{-5} \text{ Kg.W}^{-1}$.

Dans le cas d'un transducteur torique, la pression émise par ce dernier n'était pas normale à la surface de l'absorbant. La constante k doit donc être pondérée par l'angle d'incidence médian θ du faisceau ultrasonore. Dans le cadre d'une force émise par un transducteur torique, la puissance acoustique est donnée par l'**Équation IV.7**.

$$P_{ac} = \frac{m}{k_T} \text{ avec } k_T = k \cdot \cos(\theta) \quad \text{Équation 7}$$

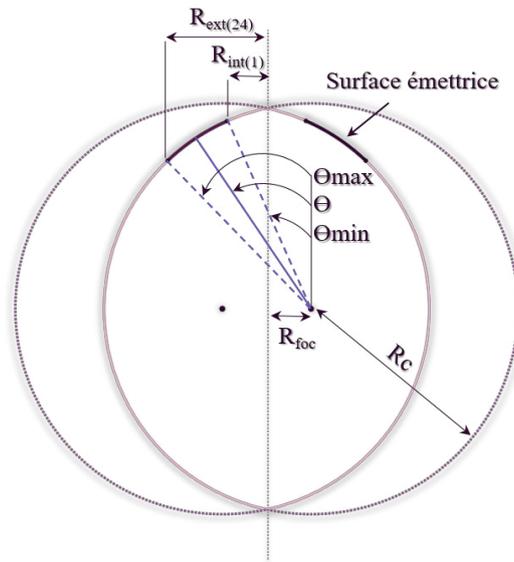


Figure IV.34. Représentation schématique des angles d'incidences des faisceaux ultrasonores provenant d'une surface émettrice torique.

Ainsi, l'angle d'incidence médian (Θ) du faisceau ultrasonore se calcule selon les **Équations IV.8**.

$$\Theta = \frac{\Theta_{max} - \Theta_{min}}{2} + \Theta_{min} \quad \text{avec } \sin(\Theta_{max}) = \frac{(R_{foc} + R_{ext(24)})}{R_c} \quad \text{Équations IV.8}$$

$$\sin(\Theta_{min}) = \frac{(R_{foc} + R_{int(1)})}{R_c}$$

La valeur de Θ pour ce transducteur était de 0,50 Radians soit un coefficient $k_r = 60,8 \text{ mg.W}^{-1}$. L'atténuation acoustique de l'eau était considérée comme négligeable, c'est pourquoi la mesure de la masse sur la balance permettait d'obtenir directement la puissance générée par le transducteur. Le rapport entre la puissance acoustique mesurée et la surface du transducteur permettait de remonter à l'intensité surfacique en W.cm^{-2} . Les émetteurs du transducteur n'étant pas équi-surfacique, l'intensité surfacique de chaque élément était calculée après chaque émission ultrasonore. Ainsi, il était possible de contrôler cette évolution afin de ne pas dépasser le seuil fixé par le fabricant de 7 W.cm^{-2} . De par, le caractère non équi-surfacique des éléments, lors des émissions ultrasonores une distribution de puissance électrique modulée en fonction des différences de surface était appliquée afin de ne pas sur-solliciter les plus petites surfaces. La modulation de puissance était calculée par rapport à la surface de l'anneau 24 puis chaque émetteur recevait une puissance électrique pondérée par son ratio surfacique selon l'**équation IV.9**.

$$P(n) = \frac{P}{S_{tot}/S_{24}} \times k(n) \quad \text{Équation IV.9}$$

Avec $P(n)$ la puissance électrique envoyée à l'élément n [Watts], P la puissance électrique globale envoyée à la sonde [Watts], S_{tot} la surface active totale du transducteur [cm^2], S_{24} la surface active de l'élément 24 [cm^2] et enfin $k(n)$ le ratio surfacique de l'élément n par rapport à l'élément 24.

Le dispositif utilisé était l'amplificateur de puissance IGT présenté dans le chapitre III, partie II.3. La puissance maximale disponible était d'environ 15 watts électriques par voie. Les 24 signaux de puissance étaient acheminés vers la carte électronique présentée dans la partie III.2 afin d'être adapté par le réseau de transformateur. Le courant adapté était ensuite adressé par cette même carte aux 96 émetteurs. Les mesures étaient réalisées en mode normal, c'est-à-dire 24 anneaux pilotés en phase. La température de la sonde était contrôlée par deux lecteurs thermocouples PCE-T390 (PCE instrument, Sultz-sous-Forêts, France) permettant d'enregistrer les 8 températures mesurées en face



arrière du transducteur. Le système IGT disposait en face avant de 3 sorties 0-5V, une étant continue (utilisée pour l'alimentation de la carte) et deux étant reliés au démultiplexeur intégré à l'ampli et pouvant générer une tension comprise entre 0 et 5V pour définir les signaux Com 1 et Com2. Sur le PC de contrôle, un logiciel développé pour l'application était installé. Ce dernier permettait, de choisir le mode de fonctionnement voulu (ici normal Com1=1 et Com2=0), les phases appliquées (ici nulles), la fréquence de fonctionnement ainsi que la puissance électrique à appliquer sur chaque élément. Le logiciel affichait également la mesure des puissances émises et réfléchies pour chaque voie avec un rafraîchissement des valeurs toutes les secondes. Une alerte visuelle était programmée dans le cas où la puissance électrique réfléchie était supérieure à 15% à la puissance émise pour chaque voie. Les puissances électriques émises et réfléchies totales étaient également affichées à la fin de l'émission ultrasonore. Un fichier contenant les puissances électriques émises et réfléchies pour chaque émetteur à chaque seconde de l'émission ultrasonore était généré automatiquement par le logiciel après chaque émission ultrasonore. Les valeurs retournées par le logiciel ont été vérifiées par une mesure réalisée à l'aide d'un wattmètre de précision PRM392.4017.04 (Rohde&Schwarz, Munich, Allemagne) associé à une sonde de mesure Nap 27 (Rohde&Schwarz, Munich, Allemagne) au début de l'expérimentation.

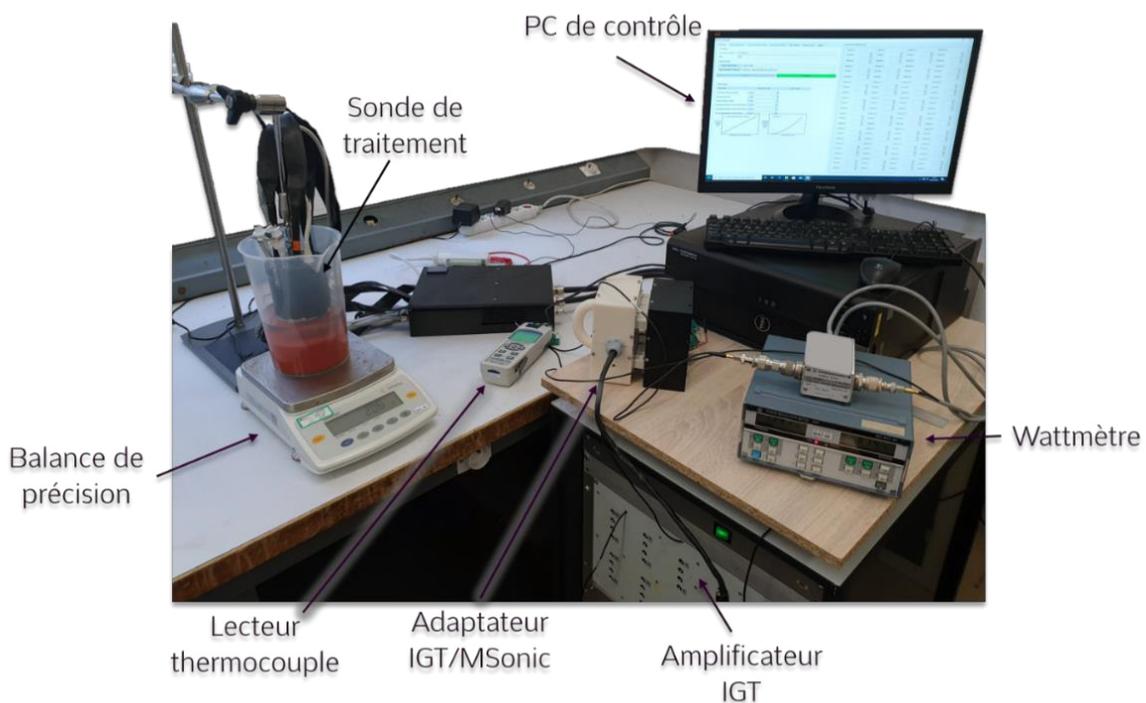


Figure IV.35. Dispositif expérimental lors d'une mesure de rendement acoustique.

La fréquence de rendement maximal a été déterminée par un balayage compris entre 0,8 et 2,0 MHz en utilisant une puissance électrique totale constante de 50 watts afin de ne pas produire un échauffement trop important des transducteurs. Le pas d'échantillonnage était de 0,1 MHz pour les fréquences éloignées de la fréquence centrale théorique et réduit à 0,01 MHz autour de 1,4 MHz. Les mesures ont été réalisées avec des temps d'émission de trois secondes afin d'éviter l'échauffement du transducteur et de l'absorbant pouvant créer une dilatation nuisible à la mesure. Dans un second temps, un balayage en puissance a été effectué en appliquant des puissances électriques transmises comprises entre 0 et 280 watts afin de déterminer les niveaux de puissance acoustique émise. Pour les mêmes raisons que celles évoquées précédemment, les mesures ont également été réalisées avec des temps d'émission de trois secondes.

b) Résultats

Les mesures réalisées caractérisent l'ensemble du dispositif (connecteur, câble, carte électronique comprenant le réseau d'adaptation d'impédance, l'adressage des phases, et le transducteur). Le rendement le plus élevé est atteint pour 1,4 et 1,41 MHz avec des valeurs de 50 %. La fréquence de fonctionnement retenue était donc la fréquence de fonctionnement théorique souhaitée. Le balayage en puissance réalisée ensuite à 1,4 MHz a permis de mettre en évidence un rendement moyen de 48% entre 0 et 280 watts électriques. La puissance acoustique augmente linéairement entre 0 et 130 watts acoustiques avec la puissance électrique transmise. Les résultats de l'ensemble des mesures sont consignés dans la **Figure IV.36**.

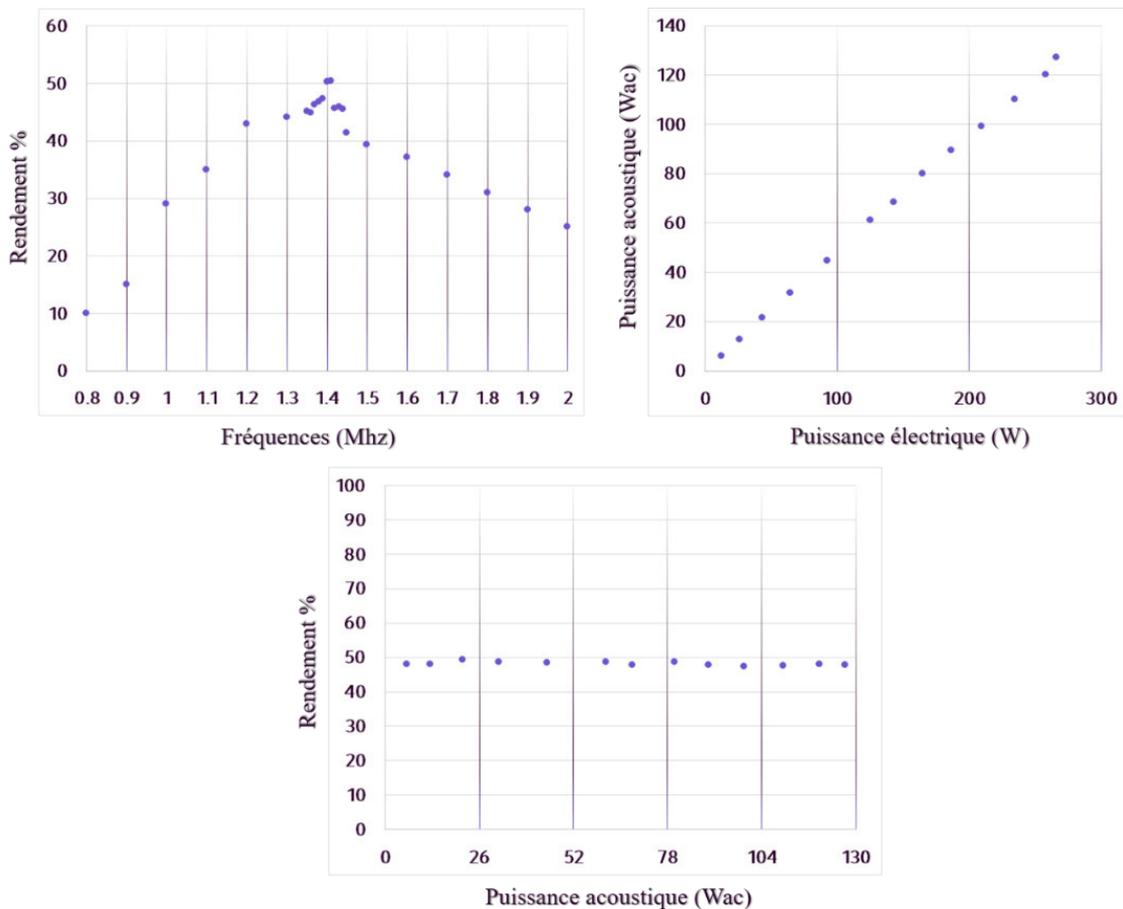


Figure IV.36. (a) Évolution du rendement en fonction de la fréquence d'émission ultrasonore. (b) Évolution de la puissance acoustique créée en fonction de la puissance électrique transmise au transducteur. (c) Évolution du rendement en fonction de la puissance acoustique créée.

2. Mesure de champs de pression

Des champs de pression ont été mesurés dans l'eau afin de caractériser l'émission du transducteur et valider les résultats obtenus en simulations numériques, différents champs de pression ont été mesurés. Il s'agissait en particulier de s'assurer que le champ ultrasonore émis lorsque tous les émetteurs fonctionnent en phase était bien celui attendu lors de la conception. Puis de s'assurer qu'un pilotage en focalisation multi-torique était à la fois possible pour déposer de la pression en forme de couronne à distance de l'axe mais également conforme aux simulations numériques qui ont mené à la fabrication du transducteur.

a) Matériel et méthode

Le dispositif de pilotage utilisé était, comme précédemment, celui contenant les amplificateurs IGT. La sonde de traitement était fixée dans une cuve d'eau dégazée à température ambiante (22°C) sur le même support que celui réalisé pour les mesures sur la sonde MFocus 3 grâce au pas de vis dont la



sonde dispose sur le bas de son boîtier. Le support avait été conçu avec une pièce en impression 3D interchangeable au centre afin de pouvoir s'adapter aux deux modèles de sondes. Les mesures de pression étaient réalisées en appliquant des trains d'impulsion courts contenant 140 sinusoïdes répétées toutes les 0,2 seconde avec une puissance acoustique de moins de 1 watt évitant ainsi tout dommage thermique au transducteur et à l'hydrophone mais permettant d'obtenir le régime permanent. Le pas de mesure était identique à celui présenté dans le chapitre III.II.b avec notamment l'utilisation du même hydrophone HGL-0200 (ONDA, Sunnyvale, USA) possédant une ouverture de 200 μ m, une bande passante allant de 0,25 à 40 MHz et une haute sensibilité (50 nV/Pa). Les retards appliqués étaient les mêmes que ceux définis dans l'étude numérique. Il s'agissait d'une part d'observer la focalisation naturelle de la sonde mais également deux conditions de focalisation multi-toriques. Dans un premier mode de fonctionnement une rotation de 10° des points focaux naturels du transducteur était appliquée. Dans un second mode de fonctionnement les deux demi-anneaux de focalisation étaient placés de façon libre à des profondeurs et avec des rayons différents. Enfin, le pas spatial était le même que celui utilisé dans les calculs de simulations numériques, à savoir 0,3 mm. Les conditions expérimentales sont décrites sur la **Figure IV.37**.

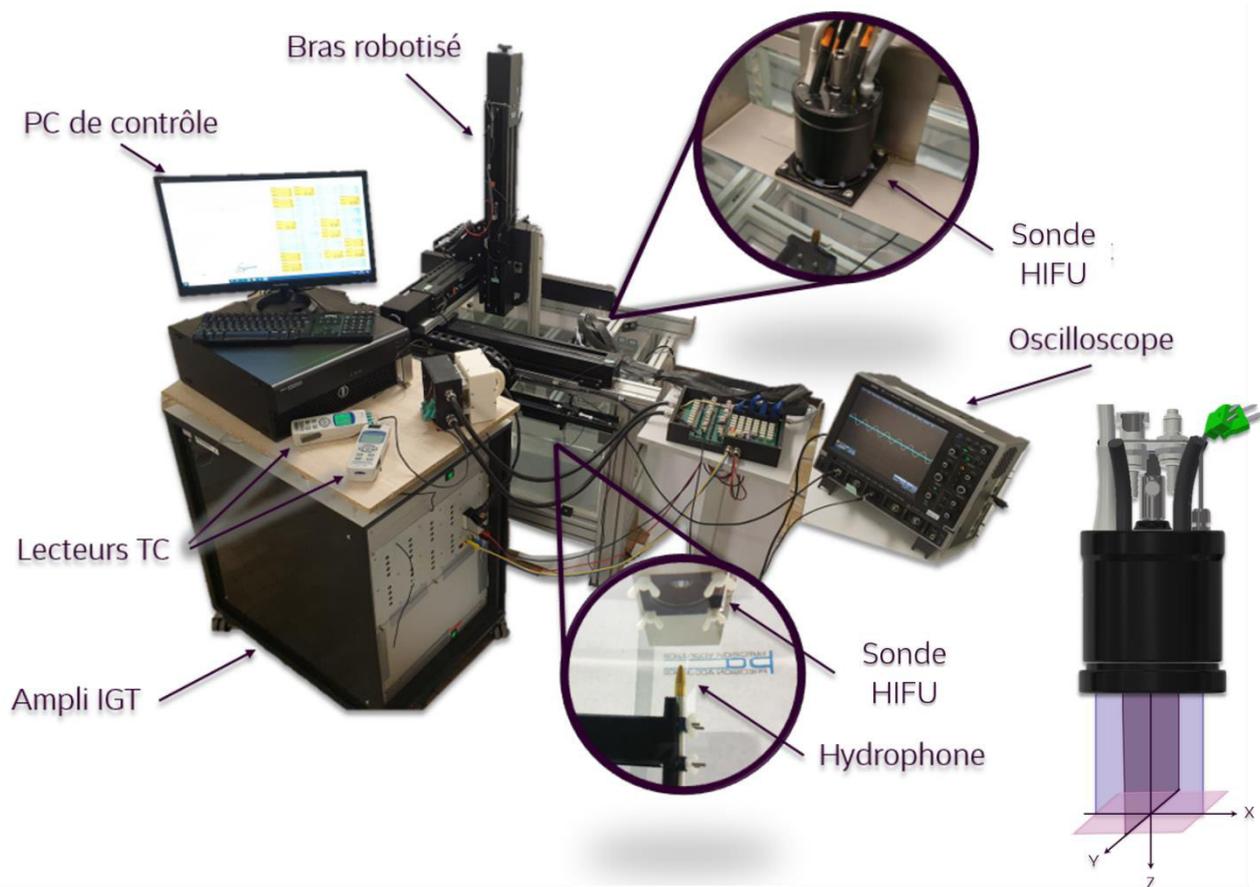


Figure IV.37. Photographie de l'ensemble du dispositif mis en place pour réaliser les mesures de champs acoustique dans l'eau.

b) Résultats

Le champ de pression en focalisation naturelle du nouveau transducteur dans l'eau est représenté sur la **Figure IV.38**. Les plans XZ et YZ, mesurés le long de l'axe acoustique (Z) du transducteur mettent en évidence les 3 zones focales toriques. Il est possible de voir en Z=110 mm l'anneau et son centre en coupe et la zone de recouvrement hébergeant le point maximal de pression à Z=60 mm. Les plans XY à Z=110 mm et 60 mm sont réalisés dans la direction normale à l'axe acoustique et mettent en avant respectivement l'anneau ainsi que le point de focalisation et la zone de recouvrement en coupe.

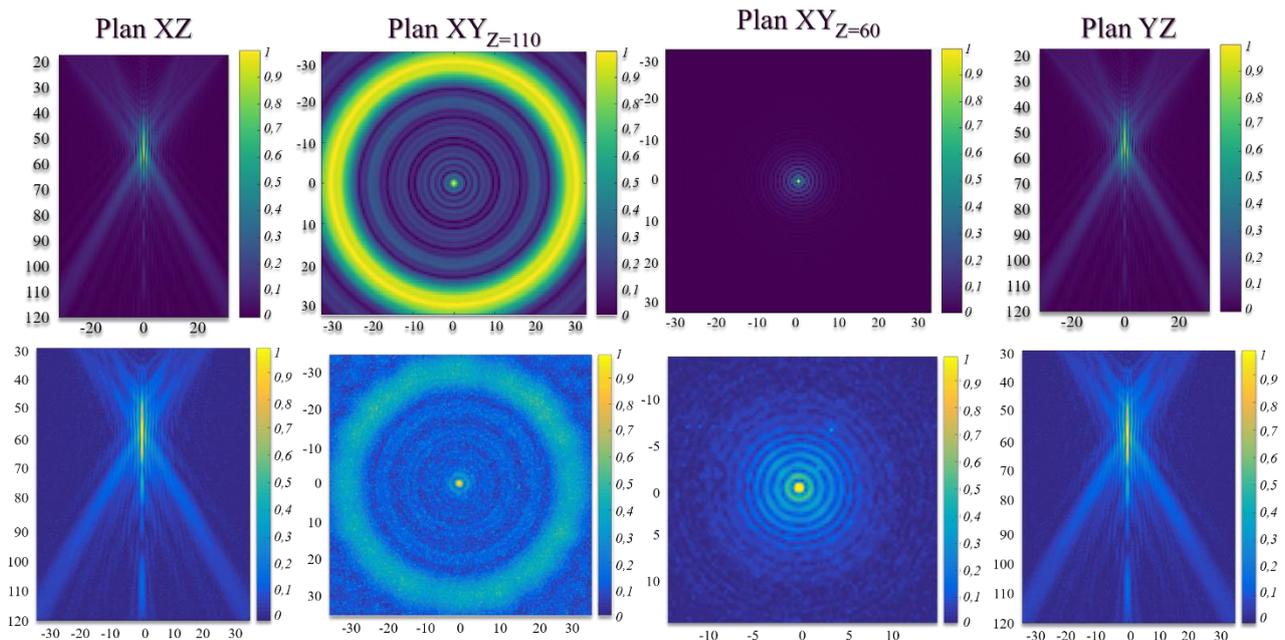


Figure IV.38. Champs de pression réalisés sans déphasage, champs simulés sur la ligne supérieure et champs mesurés sur la ligne inférieure. Les champs mesurés et simulés sont normalisés par rapport au point maximal de chaque cartographie.

Les mesures ont ensuite été réalisées en focalisation électronique de façon à faire défléchir le faisceau ultrasonore. Les phases appliquées correspondent à celles appliquées dans l'étude numérique, à savoir l'application de la focalisation multi-torique selon les deux modes de fonctionnement autour de la focale naturelle du transducteur. La **Figure IV.39** montre les résultats du premier mode de fonctionnement à savoir une rotation de 10° des points focaux naturels du transducteur. Il est possible de voir les deux demi-anneaux de focalisation, de 48 et 11 mm de rayons et passant respectivement les points I de coordonnées ($X = -48 \text{ mm}$; $Z = 103 \text{ mm}$) et J de coordonnées ($X = 11 \text{ mm}$; $Z = 114 \text{ mm}$). Les mesures ont également été réalisées aux profondeurs $Z=60 \text{ mm}$ afin d'observer la demi-couronne créée par la révolution de la zone de recouvrement, $Z=103 \text{ mm}$ afin d'observer le demi-anneau de focalisation passant par I et $Z=114 \text{ mm}$ afin d'observer le demi-anneau de focalisation passant par J. Comme lors de l'étude présentée au chapitre trois, deux maximum de pression sont présents le long de l'axe acoustique dans le plan YZ et se situent au croisement des faisceaux provenant de chacun des héli-tores avec l'axe acoustique, soit à 45 et 90 mm de profondeur.

La **Figure IV.40** montre les résultats du second mode de fonctionnement à savoir une définition libre de la forme de la zone de recouvrement désaxée. Dans le cas de figure choisi, un des demi-anneaux avait un rayon de 50 mm et était placé à une profondeur de 120 mm, tandis que l'autre avait un rayon de 6 mm et était placé à une profondeur de 80 mm. Il est possible de voir les deux demi-anneaux de focalisation, de 6 et 50 mm de rayons et passant respectivement par les points I de coordonnées ($X = -50 \text{ mm}$; $Z = 120 \text{ mm}$) et J de coordonnées ($X = 6 \text{ mm}$; $Z = 80 \text{ mm}$). Les mesures ont également été réalisées aux profondeurs $Z=60 \text{ mm}$ afin d'observer la demi-couronne créée par la révolution de la zone de recouvrement, $Z=120 \text{ mm}$ afin d'observer le demi-anneau de focalisation passant par I et $Z=80 \text{ mm}$ afin d'observer le demi-anneau de focalisation passant par J. Comme lors de l'étude présentée au chapitre trois, deux maximums de pression sont présents le long de l'axe acoustique dans le plan YZ et se situent au croisement des faisceaux provenant de chacun des héli-tore avec l'axe acoustique, soit à 50 et 75 mm de profondeur.



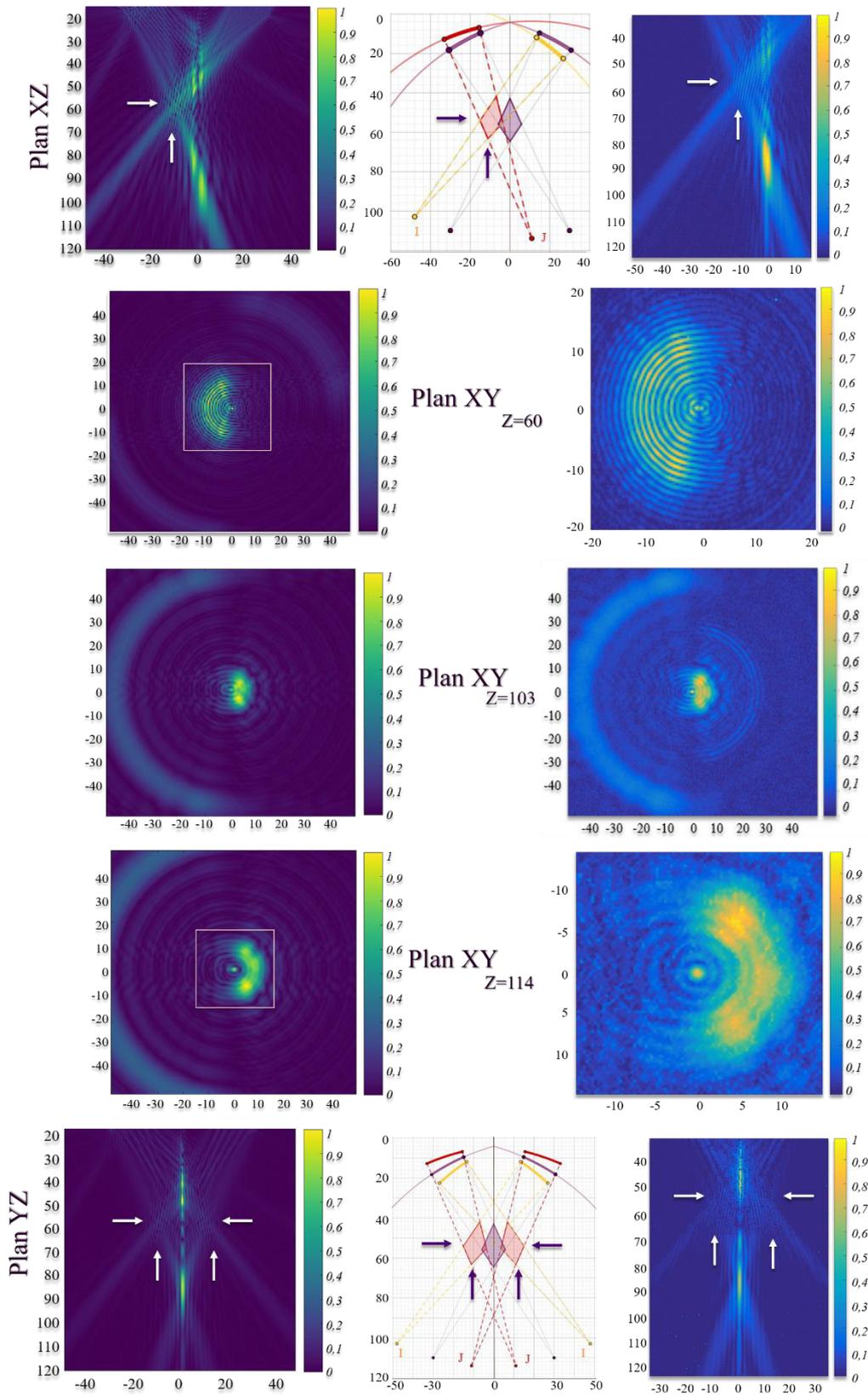


Figure IV.39. Les figures sur quadrillage au centre illustrent géométriquement le motif de focalisation, les figures à gauche représentent les résultats de simulations numériques et enfin celles de droite les résultats des champs de pression mesurés. Sur les tracés géométriques les courbes en surépaisseur mauves représentent le transducteur physique, les courbes en surépaisseur rouge représentent un héli-tore (demi-transducteur virtuel), les courbes en surépaisseur orange représentent l'autre héli-tore (demi-transducteur virtuel), le quadrilatère mauve la zone de recouvrement initiale (focalisation naturelle) et enfin le quadrilatère rouge le profil de la couronne obtenue par la solution. Dans les plans XY ($z=60$ et $z=114$), les résultats des champs de pression mesurés correspondent aux espaces simulés délimités par les carrés roses. Sur les résultats des simulations numériques et des mesures de pression, la pression a été normalisée dans chaque plan par rapport au maximum.

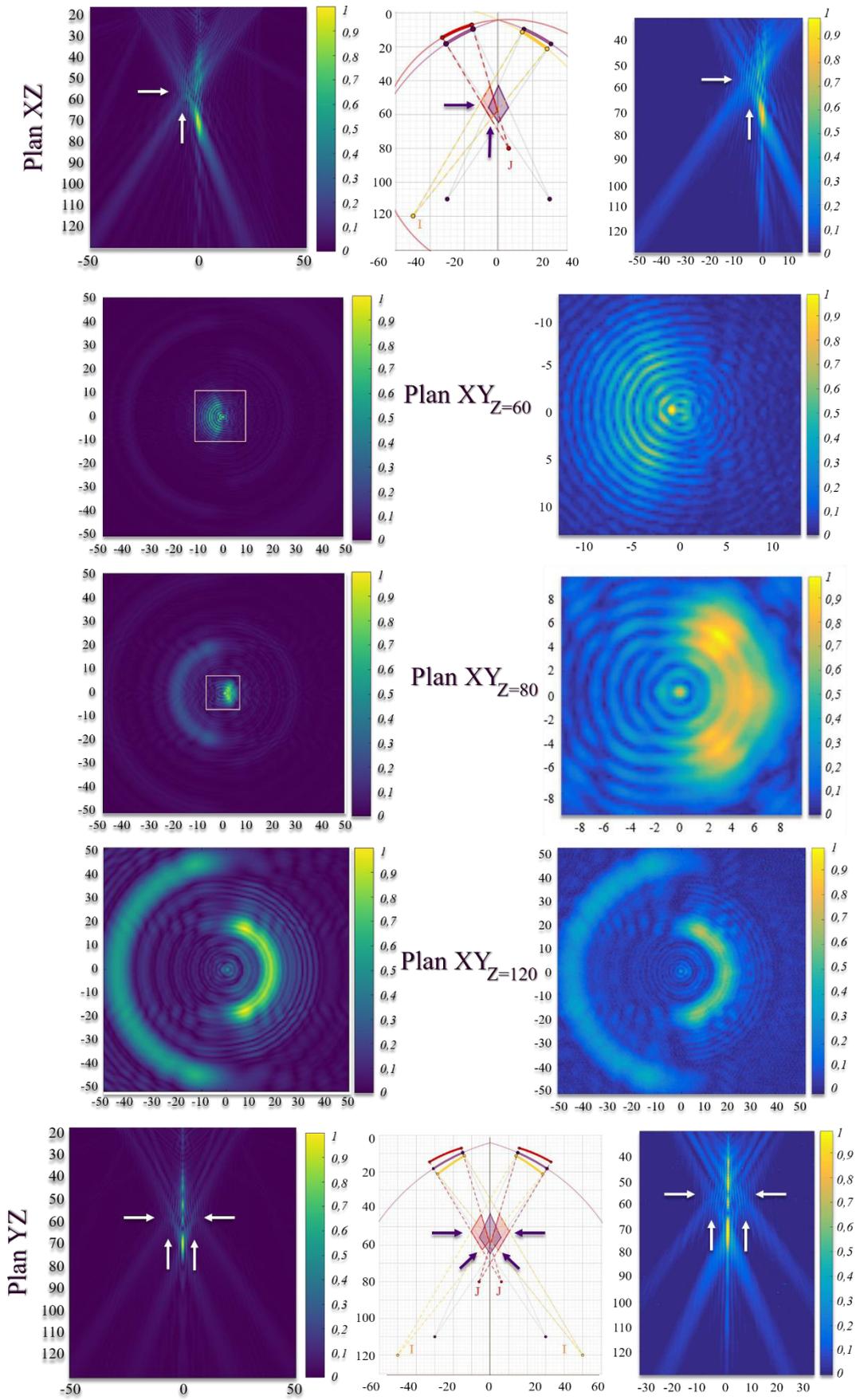


Figure IV.40. Les figures sur quadrillage au centre illustrent géométriquement le motif de focalisation, les figures à gauche représentent les résultats de simulations numériques et enfin celles de droite les résultats des champs de pression mesurés. Sur les tracés géométriques les courbes en surépaisseur mauve représentent le transducteur physique, les courbes en surépaisseur rouge représentent un héli-toroïde (demi-transducteur virtuel), les courbes en surépaisseur orange représentent



l'autre héli-tore (demi-transducteur virtuel), le quadrilatère mauve la zone de recouvrement initiale (focalisation naturelle) et enfin le quadrilatère rouge le profil de la couronne obtenue par la solution. Dans les plans XY ($z=60$ et $z=80$), les résultats des champs de pression mesurés correspondent aux espaces simulés délimités par les carrés roses. Sur les résultats des simulations numériques et des mesures de pression, la pression a été normalisée dans chaque plan par rapport au maximum.

3. Conclusion

Les champs de pression réalisés dans l'eau afin de caractériser ce nouveau transducteur ultrasonore multiéléments ont montré que les effets de focalisation obtenus sont proches de ceux prédits numériquement. Le champ de pression en focalisation naturelle montre la formation d'un cercle focal d'environ 60 mm de rayon. Comme attendu une zone de forte pression est présente au niveau de la zone de recouvrement à une profondeur de 60 mm. Grâce à l'utilisation de la focalisation électronique, il est possible de modifier la localisation et le diamètre de l'anneau focale ayant pour conséquence de modifier la localisation et la largeur de la zone de recouvrement. Grâce à l'application de la focalisation multi-torique il est possible de créer une focalisation sur deux demi-anneaux distincts de façon à créer une zone de recouvrement à distance de l'axe acoustique (Z) du transducteur, ayant pour conséquence la création d'un dépôt de pression en forme de couronne. Les dimensions des champs à mesurer étaient importantes sur cette géométrie, le temps de réalisation des mesures était directement proportionnel à ces dernières et donc supérieures à 17h. Les mesures ont donc été réalisées uniquement sur la génération des demi-couronnes. Il serait nécessaire de réaliser les focalisations symétriques à l'axe acoustique afin de compléter les séquences et voir la formation d'une couronne complète. Les 96 éléments fonctionnant en un réseau annulaire de 24 éléments ou bien en un double réseau demi-annulaire de 12 éléments qui composent le transducteur permettent de créer un dépôt de pression en différentes zones de l'espace permettant d'envisager d'augmenter sensiblement le volume des lésions HIFU.

Conclusion du quatrième chapitre

Dans ce chapitre une étude numérique a été mise en place afin de déterminer les caractéristiques du nouveau transducteur ultrasonore de thérapie dédié au traitement des cancers du sein. La géométrie retenue reste basée sur l'enveloppe interne d'un tore, mais dont les caractéristiques étaient repensées pour une utilisation extracorporelle et en tenant compte des spécificités du tissu mammaire, en particulier son atténuation. Le motif de focalisation obtenu est un anneau de 60 mm de diamètre situé à 110 mm avec un point focal sur l'axe acoustique. Entre cet anneau situé dans le plan focal et le transducteur, une zone de recouvrement est présente avec un maximum de pression situé sur l'axe acoustique à 60 mm de profondeur.

Ensuite, dans le dessein de déterminer quel modèle de sonde d'imagerie serait le plus adapté pour guider le traitement dans le cadre de cette application, une étude radiologique a été menée en collaboration avec le service de radiologie du centre Léon Bérard. Le traitement étant totalement non invasif, à terme ce dernier sera plus susceptible d'être appliqué en radiologie interventionnelle plus que dans le cadre d'un bloc opératoire. De plus, la qualité de guidage d'un traitement est indispensable au bon déroulement des traitements et à l'acceptation en routine clinique par les utilisateurs. L'étude a été menée dans le cadre des dépistages organisés des cancers du sein sur 21 patientes. Le modèle de sonde échographique BK Medical 18L5s a été retenu car son encombrement était compatible avec le transducteur HIFU, les images présentaient une résolution supérieure à celle des sondes échographiques utilisées sur les précédentes sondes toriques et enfin toutes les masses suspectes ont pu être visualisées, même celles présentant de petites dimensions. Enfin, s'agissant d'une barrette linéaire, son utilisation est plus simple en routine clinique puisqu'il s'agit de la même géométrie que celle de l'ensemble des sondes échographiques utilisées en sénologie.

L'intégralité de la conception électro-mécanique du dispositif a été réalisée au laboratoire, permettant d'avoir une maîtrise et une continuité entre les différentes pièces et la réalisation de multiples tests préalables indispensables au bon fonctionnement de l'ensemble. De plus, grâce à cette stratégie des développements plus complexes, comme le développement d'une circulation en vortex du fluide de refroidissement sur la face avant du transducteur, ont pu être réalisés tout en étant compatibles avec le délai restreint de fabrication. Au final, seules deux reprises, ont été nécessaires sur le dispositif. Une reprise électronique consistant à modifier la répartition de la masse du circuit secondaire afin de pallier un échauffement excessif lors des montées en puissance. Et une reprise mécanique au niveau du joint entre la pièce centrale (support de la sonde d'échographie) et le transducteur. Cette reprise s'est avérée nécessaire car le joint initial époxy de 0,2 mm réalisé par le fabricant s'est avéré poreux conduisant à une infiltration d'eau dans la sonde. Cette infiltration était responsable d'une oxydation de 50% des connecteurs puissances reliées à la carte électronique. Le reprise a été faite au laboratoire en retirant le joint et en réalisant un joint silicone. Des mesures de performance acoustique ont ensuite été réalisées montrant un rendement identique à 2% près. Le système de refroidissement développé a permis de limiter l'élévation de température du transducteur à un maximum de 35°C lors des mesures alors qu'il était généralement de 55°C sur les anciens modèles de sondes. Cet échauffement est dû au rendement imparfait du dispositif (de l'ordre de 50%). Un programme a été développé sur le système de pilotage IGT permettant en plus du contrôle des modes de focalisation, la mesure en direct sur chaque voie de la puissance transmise aux éléments. Le rendement étant connu, il est possible de connaître la puissance acoustique transmise au tissu biologique.

Enfin, des mesures de champs de pression ont été réalisées dans l'eau afin de confirmer les résultats obtenus lors de l'étude numérique. Les cartographies obtenues étaient proches de celles prédites par les simulations, permettant notamment de confirmer la localisation en profondeur du maximum de pression en focalisation naturelle. En effet, par rapport au transducteur précédent la zone de recouvrement débute à 25 mm du bord de la sonde avec un maximum situé à 40 mm de profondeur contre 8 mm pour le début de la zone de recouvrement et 25 mm de profondeur pour le maximum précédemment. D'autre part, les mesures ont permis de confirmer les capacités de déflexion électronique du faisceau ultrasonore en focalisation électronique multi-torique.

Le dispositif étant fonctionnel et compatible avec les deux systèmes de commandes utilisés précédemment, l'étape qui sera décrite dans le chapitre suivant avait pour but de mener les premières évaluations des performances thérapeutiques du dispositif sur des échantillons *in vitro* de boucherie et sur des pièces de mastectomie. L'objectif principal étant de pouvoir réaliser des lésions en focalisation naturelle située à 20 mm de profondeur et faisant au moins 20 mm de diamètre et de pouvoir enrichir les performances du transducteur grâce à l'application de la focalisation électronique classique et multi-torique. Les traitements devront être réalisés dans un temps d'insonification inférieur à la minute dans l'idéale et sans juxtaposition manuelle ou mécanique.



Chapitre V : Applications précliniques du dispositif en vue des traitements non invasifs des adénocarcinomes mammaires.

Introduction

Dans ce chapitre, le dispositif décrit précédemment a été mis en application lors d'expérimentations *in vitro* afin d'évaluer les performances thérapeutiques du nouveau transducteur. L'objectif clinique principal est le traitement des cancers du sein, sachant que les tumeurs possèdent des tailles variées pouvant aller du centimètre et atteindre dans de rares cas 5 cm de diamètre. Leur localisation est également variée, ces dernières peuvent être sous-cutanées comme situées en profondeur dans le tissu mammaire. Cependant, les tumeurs qui seraient privilégiées pour une thérapie HIFU sont des tumeurs prises en charge rapidement dans la croissance tumorale. L'objectif principal est donc de pouvoir traiter des tumeurs dont la taille est inférieure ou égale à 2 cm. Le traitement devra être réalisé sans juxtaposition manuelle ou déplacements mécaniques et idéalement le temps de traitement devra être situé autour de la minute. La lésion élémentaire produite naturellement par ce transducteur serait idéalement de forme sphérique, située à 2 cm de profondeur dans le tissu et de taille équivalente à la lésion élémentaire surfacique produite par la sonde précédente (20 mm de diamètre). Les lésions idéalement produites avec l'utilisation de la focalisation électronique permettront, quant à elles de créer des lésions de tailles supérieures à 2 cm de diamètre et des lésions situées entre 1 cm et 4 cm de profondeur tout en conservant un volume de traitement intéressant. Dans un premier temps, une étude numérique a été réalisée afin de déterminer des paramètres de traitements adaptés. Des essais *ex vivo* ont ensuite été menés sur tissu mammaire. Le tissu mammaire ne disposant pas de modèle animal satisfaisant, les essais ont été menés sur tissu mammaire humain provenant de pièces de mastectomies, tout comme l'avait été l'étude décrite dans le second chapitre. La géométrie torique ayant été développée à l'origine pour le traitement des métastases hépatiques, les performances du nouveau transducteur ont également été testées lors d'une étude *in vitro* sur du tissu hépatique.

I. Étude numérique

Dans l'idéal, le nouveau transducteur devrait permettre des traitements ultrasonores pouvant s'adapter à différentes localisations dans le tissu mammaire et couvrir un volume d'au moins 20 mm de diamètre. Une telle approche permettrait d'inclure des tumeurs de 15 mm de diamètre tout en assurant des marges de sécurité, **Figure V.1**. Ces tumeurs de petite taille seraient les plus indiquées pour espérer une prise en charge à visée curative avec un traitement par HIFU. L'étude numérique a donc consisté à estimer les paramètres acoustiques pouvant répondre à ces objectifs cliniques.

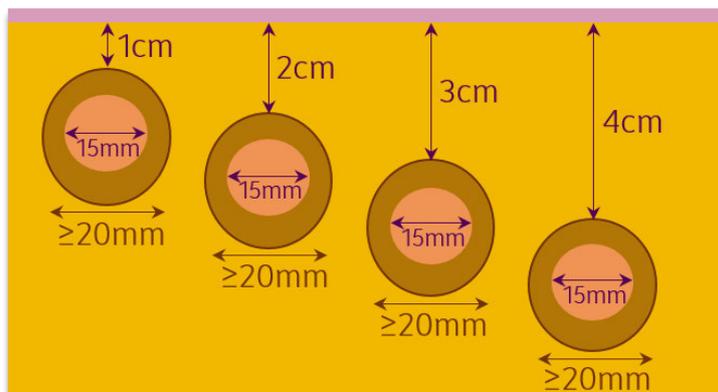


Figure V.1. Objectifs thérapeutiques du nouveau transducteur. En beige la cible thérapeutique et en orange le volume de traitement.

1. Matériel et méthode

Des paramètres de focalisation ont été déterminés via l'interface graphique et le générateur numérique de phase présentés dans le chapitre III pour permettre la visualisation des motifs de



focalisation instantanément tout en intégrant la possibilité d'utiliser la focalisation multi-torique. Après cette détermination graphique, ces paramètres étaient intégrés dans le logiciel de simulation CIVA médical (détaillé dans le chapitre II) afin d'obtenir des cartes de pression dans l'eau ainsi que des cartographies de pression et de temps équivalent à 43°C dans le tissu mammaire. Les paramètres des tissus acoustiques utilisés dans cette étude sont les mêmes que ceux décrits dans le chapitre II. En plus de la focalisation naturelle, dix séquences (zone focale, puissance acoustique, temps d'insonification) ont été retenues pour être testées lors d'études *ex vivo*. Il en résulte différents scénarios : l'utilisation de la focalisation électronique torique classique, l'utilisation de la focalisation électronique multi-torique selon le mode d'utilisation libre associé à de la focalisation électronique classique ou à la focalisation naturelle et enfin l'association du mode basculé de la focalisation multi-torique associée la focalisation électronique classique ou à la focalisation naturelle.

2. Résultats

La **Figure V.2** montre un exemple de champ de pression dans l'eau lors de l'utilisation d'une focalisation électronique torique classique utilisée pour la création d'une séquence de traitement. Cette figure montre également le champ de pression atténué dans le tissu mammaire et la lésion obtenue sous la forme du temps équivalent à 43°C. Dans ce cas de figure l'anneau focal est placé à 120 mm de profondeur et possède un diamètre de 60 mm. Il en résulte que le maximum de pression (P_{max}), se situe à 65 mm de profondeur (au lieu de 58 mm) et que le début de la zone de recouvrement se situe autour de 50 mm dans le tissu mammaire (au lieu de 41 mm). La lésion obtenue selon ces paramètres de focalisation et produite avec une puissance acoustique de 100 W appliquée durant 45 secondes débute à 25 mm de la peau et mesure 19 mm de grand axe par 8 mm de largeur.

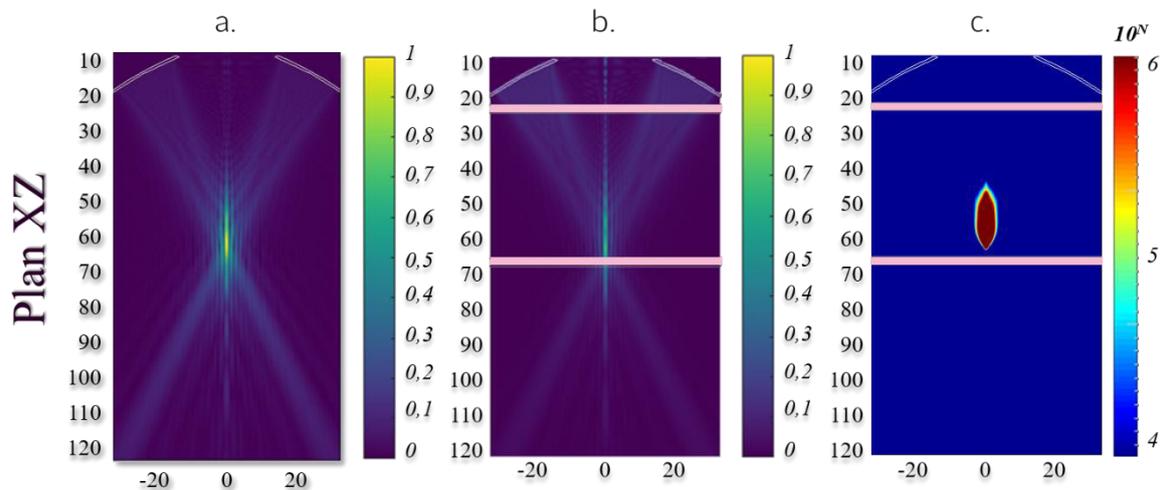


Figure V.2. Focalisation électronique sur un anneau focal de 60 mm de diamètre situé à 120 mm sur l'axe acoustique. (a) Champ de pression calculé dans l'eau. (b et c) Cartographies de pression et temps équivalent à 43°C ($10^N=t/43$) dans le tissu mammaire. Le temps équivalent à 43°C a été calculé pour une puissance acoustique de 100W et un temps d'application de 45 secondes.

La **Figure V.3** représente 3 focalisations utilisées lors d'une séquence de traitement faisant appel au principe breveté de focalisation multi-torique en mode de fonctionnement libre. Dans ce cas de figure deux focalisations multi-toriques permettent de créer une couronne de 20 mm de diamètre et placée à 60 mm de profondeur, **Figure V.3.1 et V.3.2**. Ces focalisations sont associées à une focalisation électronique classique avec l'anneau focal possédant un diamètre de 80 mm et placé à 126 mm de profondeur, **Figure V.3.3**. Dans cette configuration le maximum de pression se situe à 60 mm de profondeur. La lésion obtenue en enchainant les focalisations des **Figures V.3.1, V.3.2 et V.3.3**. durant 15 secondes chacune avec une puissance acoustique de 100 W débute à 16 mm de la peau et mesure 26 mm de grand axe par 14 mm de largeur.

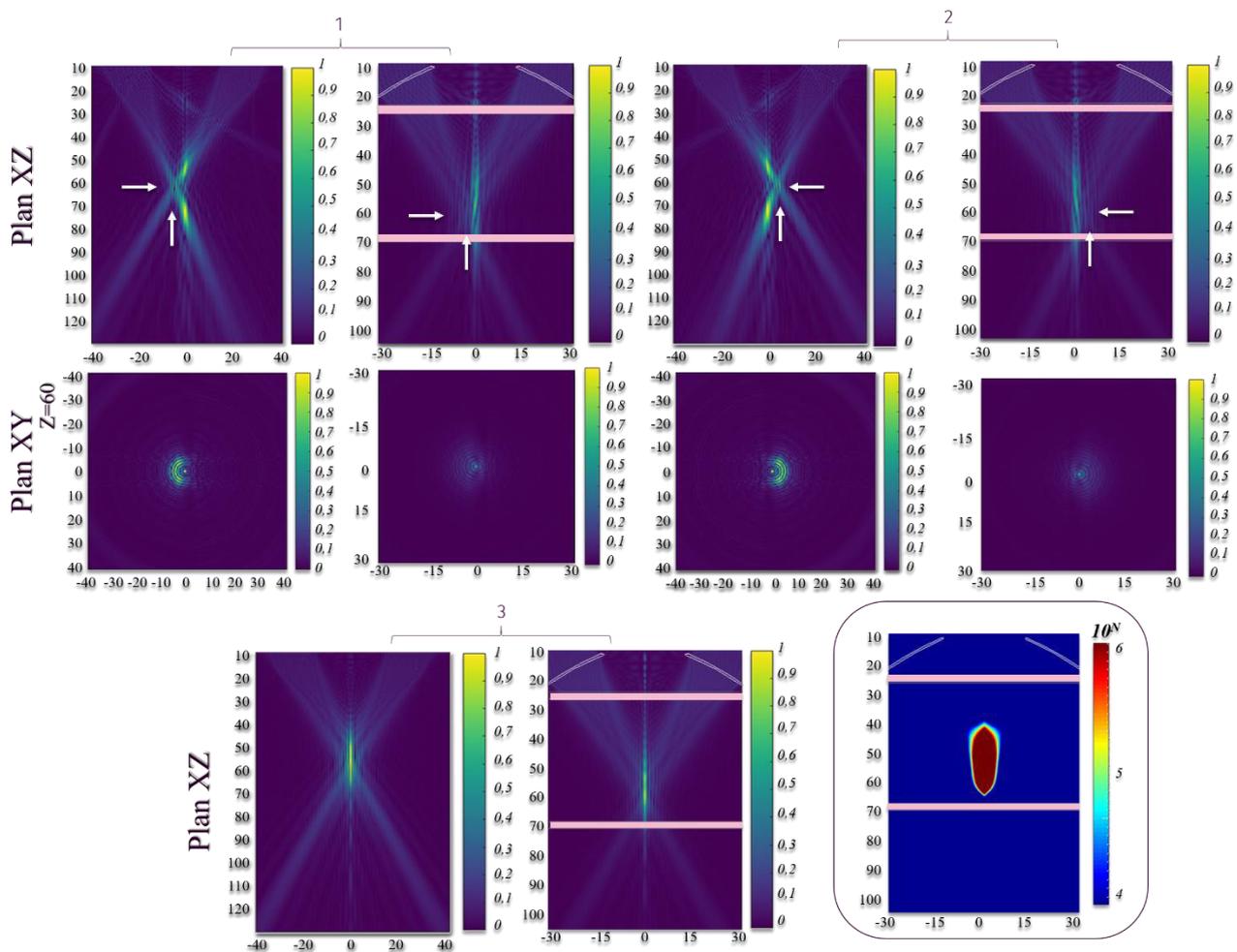


Figure V.3. Focalisation multi-torrique libre 1 et 2 associée à une focalisation électronique classique en 3. Pour chaque focale, le champ de pression calculée dans l'eau est sur la gauche et à droite se trouve le champ de pression atténué dans le tissu mammaire. En bas à droite, la cartographie encadrée représente la lésion simulée en temps équivalent à 43°C (selon $10^N=t43$) à la fin de l'exposition de ces 3 focales appliquées consécutivement à raison de 15 secondes par focale et une puissance acoustique de 100W.

La **Figure V.4** représente un autre ensemble de trois focales utilisant cette fois-ci le principe de focalisation multi-torrique selon le mode « basculé », c'est-à-dire en appliquant une matrice de rotation à des points focaux initiaux fixés préalablement. Ici, il s'agissait de la focalisation naturelle à laquelle une bascule de 3° et -3° a été associée afin d'élargir la lésion obtenue. Dans ce cas de figure les deux focalisations multi-torriques dites « basculées » permettent de créer une couronne de 15 mm de diamètre et placée à 60 mm de profondeur, **Figure V.4.a** et **V.4.c**. Ces focalisations sont associées à la focalisation naturelle du transducteur avec l'anneau focal possédant un diamètre de 60 mm et placé à 120 mm de profondeur, **Figure V.4.b**. La lésion obtenue en enchainant les focalisations des figures V.4.b, V.4.a et V.4.c durant 15 secondes chacune avec une puissance acoustique de 100 W débute à 14 mm de la peau et mesure 24 mm de grand axe par 11 mm de largeur.



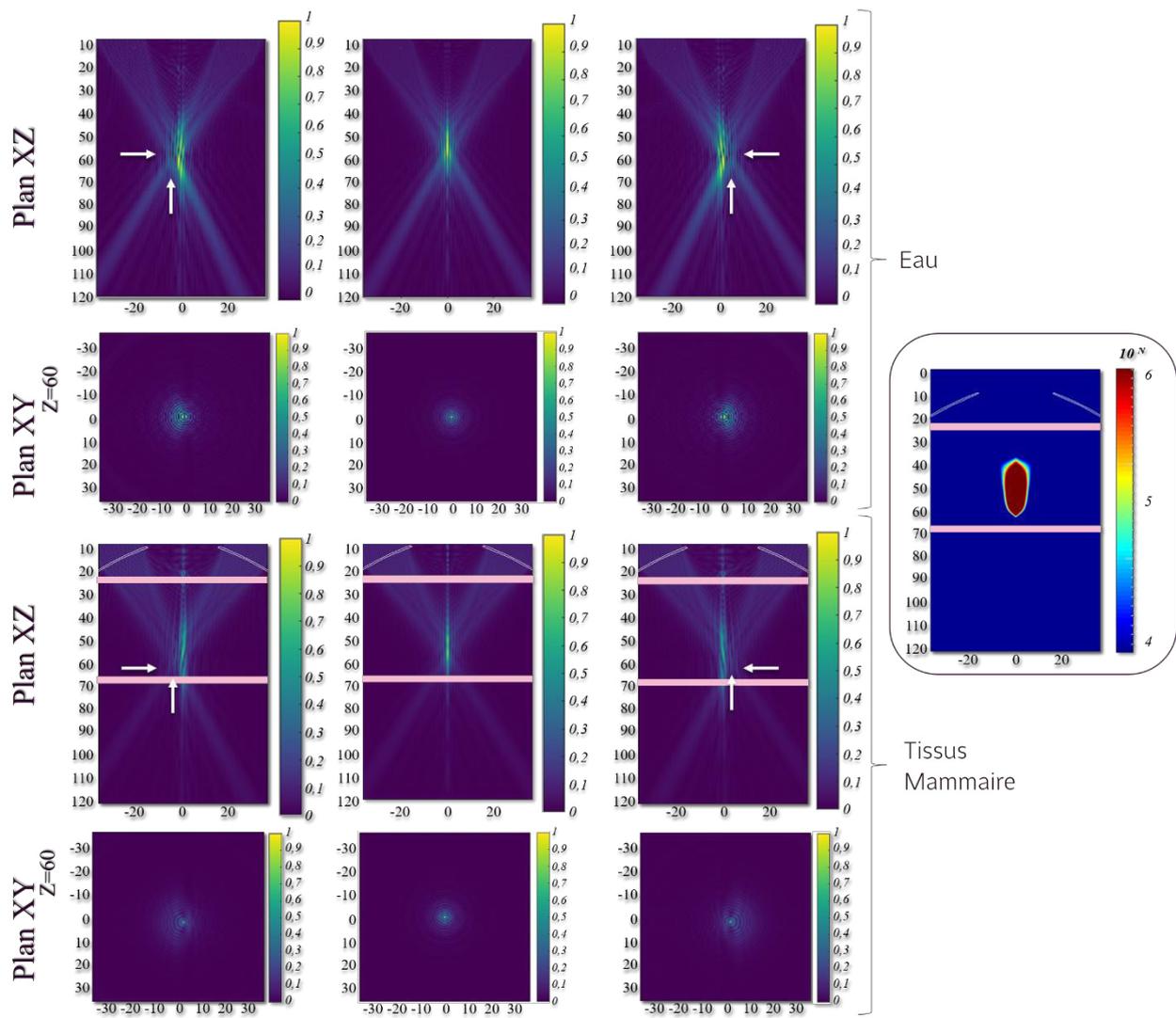


Figure V.4. La colonne centrale représente la focalisation naturelle entourée par sa bascule +3 et -3 ° . Les deux lignes supérieures correspondent aux champs de pression réalisés dans l'eau et les deux lignes inférieures aux champs de pression réalisés dans le tissu mammaire. À droite dans l'encadré se trouve la lésion simulée en temps équivalent à 43°C (selon $t_{43}=10^N$) obtenue après application de ces 3 focales consécutivement à une puissance acoustique de 100W pendant 15 secondes chacune.

La puissance et le temps de traitement ont été basés sur l'étude menée dans le chapitre II. Cependant, au vu des résultats des champs de pression dans le tissu mammaire en focalisation multi-torique il semblerait qu'une puissance supérieure soit nécessaire pour réussir à déposer la pression suffisante dans la zone de recouvrement désaxée. En effet, cette dernière se retrouve très fortement atténuée et une partie de la pression se trouve sur l'axe acoustique. Ces paramètres seront donc ajustés expérimentalement selon les résultats observés *in vitro*.

II. Essais préliminaires in vitro sur tissu hépatiques

Les performances thérapeutiques de la sonde développée pour des applications mammaires ont tout d'abord été testées sur des échantillons *in vitro* de foie de boucherie. Il s'agissait d'estimer les capacités du transducteur à créer des lésions HIFU à différentes profondeurs et de différentes dimensions. Durant ces essais une attention particulière était portée à la possibilité d'appliquer ces paramètres pour élargir les possibilités thérapeutiques cliniques actuelles pour le traitement des métastases hépatiques. Ainsi, une série d'expériences était menée pour tester la réalisation de 10 lésions HIFU différentes. La sonde HIFU du laboratoire utilisée actuellement en clinique de manière peropératoire pour traiter les métastases hépatiques a été conçue pour créer des lésions qui s'étendent depuis la capsule hépatique et jusqu'à 4 cm de profondeur. Cette première étude doit permettre de montrer la possibilité de créer des lésions plus en profondeur sans altérer les couches superficielles et donc de permettre un traitement plus conservateur. Les paramètres de traitements avaient donc pour but de créer des lésions à 10 ou 20 mm de profondeur et possédant idéalement des diamètres de 20 à 30 mm.

1. Matériel et méthode

Les expérimentations ont été réalisées sur du foie de génisse frais. Le même porte échantillon que celui conçu pour les expérimentations du chapitre II a été utilisé afin de maintenir les échantillons de foie. La préparation des échantillons consistait à découper le foie de génisse afin d'obtenir des échantillons de taille compatible avec le support et à procéder au dégazage de ces derniers. Pour cela, les échantillons étaient placés dans un cristalliseur rempli d'eau dégazée puis installés sous une cloche au sein de laquelle le vide était fait (0,5 bar) pendant 30 minutes. Cette étape préliminaire avait pour but d'éliminer les bulles éventuellement présentes dans le réseau veineux de l'échantillon. Ensuite, le cristalliseur contenant les échantillons était entièrement plongé dans la cuve d'eau dégazée des expérimentations, ainsi le contact avec l'air était limité au maximum. Une fois sous l'eau, les échantillons étaient installés dans le porte échantillon. L'eau de la cuve était ensuite portée à 37°C à l'aide d'un thermostat Polystat 6 (Fisher Scientific, Hampton, USA) afin que l'échantillon atteigne cette même température. Un thermocouple aiguille 29/5 (Physitemp Instruments LLC, Clifton, USA) était inséré au cœur de l'échantillon afin de contrôler l'atteinte des 37°C. Le dispositif expérimental était le même que celui présenté dans la partie II.1.b de ce chapitre. La sonde était placée et fixée via un bras mécanique, la position en hauteur était fixée de façon à ce que l'enveloppe de couplage et de refroidissement soit en contact avec la surface de l'échantillon. D'une application, à l'autre la hauteur de l'enveloppe et donc son remplissage étaient constants. L'ensemble du montage est visible sur la **Figure V.5**. Les valeurs des retards appliqués entre les voies ont été calculées au préalable lors de l'étude numérique présentée dans la partie I de ce chapitre. Ces retards ont ensuite été intégrés au logiciel de contrôle de l'IGT ainsi que le mode de fonctionnement de chaque focale afin de créer les 10 séquences de traitements.



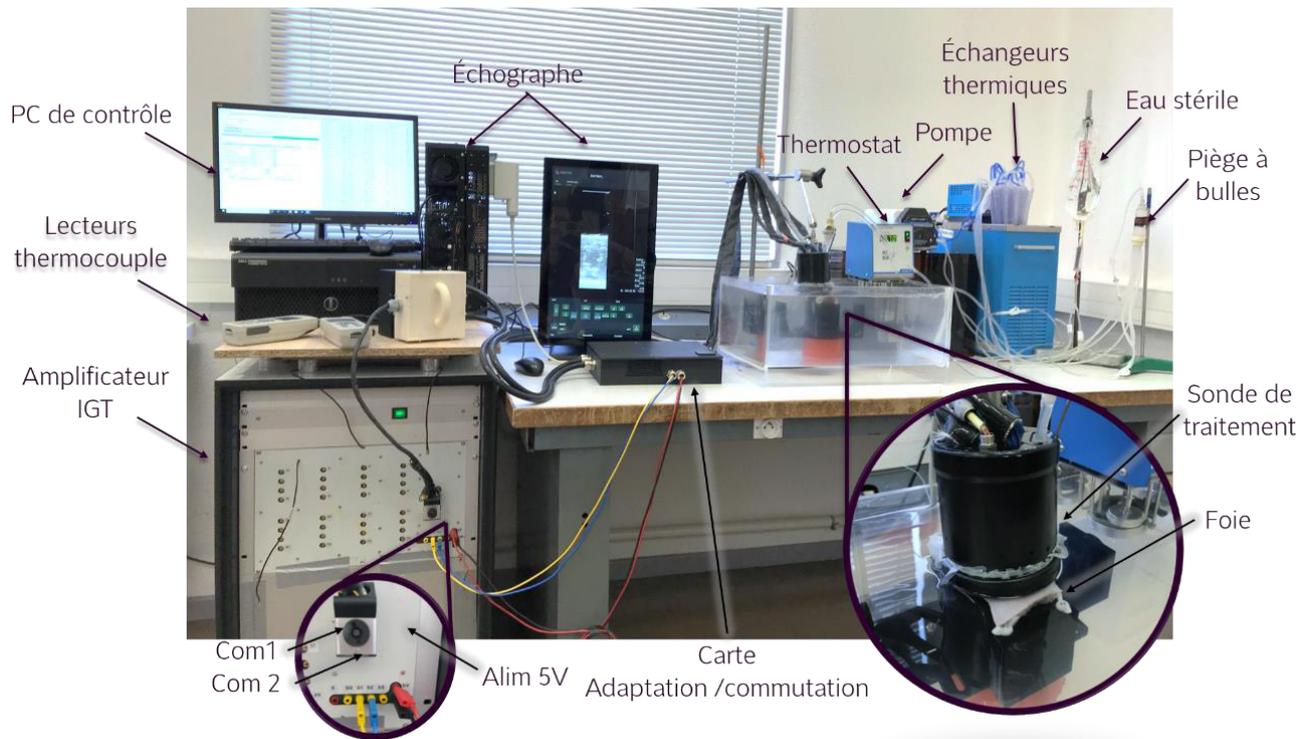


Figure V.5. Dispositif expérimental utilisé pour la réalisation de l'étude in vitro sur tissu hépatique.

Une fois le traitement terminé, l'échantillon était retiré, palpé puis disséqué en prenant soin de passer par le cœur de la lésion. La dissection était ensuite placée sur un fond disposant d'une échelle pour être photographiée et être mesurée au pied à coulisse digital. L'ensemble des paramètres appliqués pour obtenir les lésions présentées dans les résultats sont regroupés dans le **Tableau V.1**. Compte tenu du faible nombre d'échantillon et de l'absence d'étude de reproductibilité, les résultats seront présentés sous la forme de la valeur médiane et des valeurs extrêmes. La **Figure V.6** rappelle les deux modes de fonctionnement de la focalisation multi-torique.

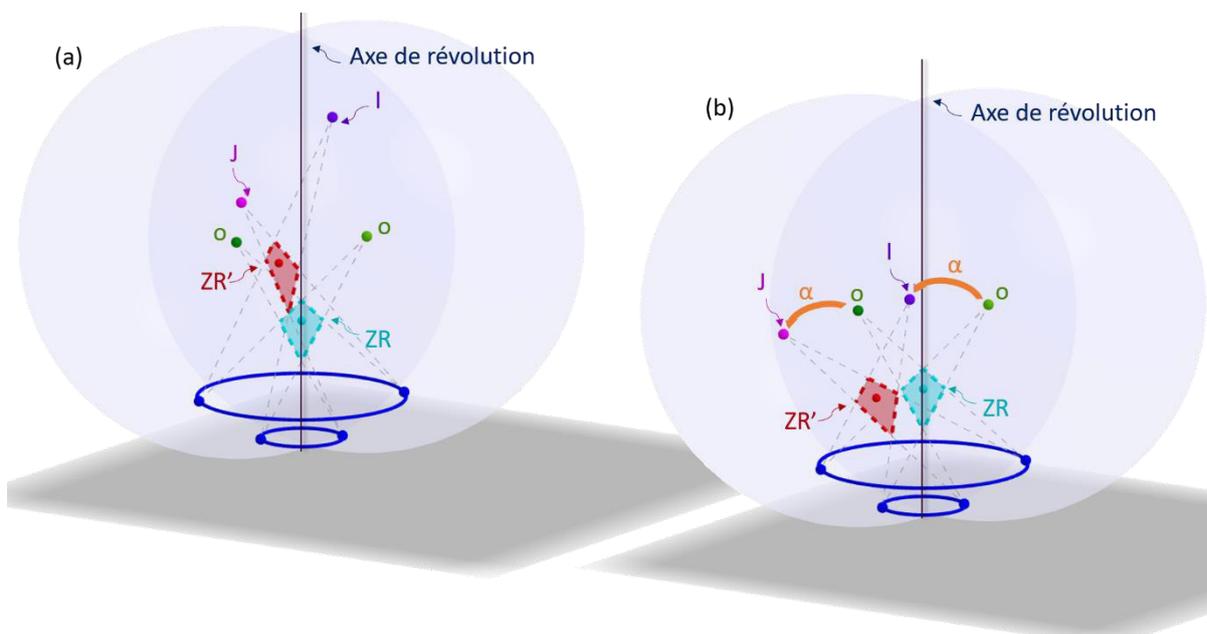


Figure V.6. Représentation schématique des deux modes de fonctionnement de la focalisation multi-torique. (a) Mode dit « libre » (b) Mode dit « basculé ».

	Consigne (Wac)	Type de focalisation	Temps d'application (sec)	Temps de traitement total (sec)
1	110	Naturelle	45	45
2	120	Multi.T Basculée	20	55
		Multi.T Basculée	20	
		Naturelle	15	
3	120	Multi.T libre	15	45
		Multi.T libre	15	
		Élec. Classique	15	
4	120	Multi.T libre	20	50
		Multi.T libre	20	
		Élec. Classique	10	
5	120	Multi.T libre	20	50
		Multi.T libre	20	
		Élec. Classique	10	
6	120	Multi.T libre	20	55
		Multi.T libre	20	
		Élec. Classique	15	
7	120	Multi.T libre	15	60
		Multi.T libre	15	
		Élec. Classique	15	
		Élec. Classique	15	
8	120	Multi.T libre	15	75
		Multi.T libre	15	
		Élec. Classique	15	
		Élec. Classique	15	
9	120	Élec. Classique	45	45
10	120	Élec. Classique	45	45

Tableau V.1. Paramètres appliqués lors des différents traitements effectués. « Multi.T Basculée » pour focalisation multi-torique selon le mode d'utilisation consistant à créer des demi-anneaux de focalisation passant par des nouveaux points définis par une rotation de points focaux d'un tore initial. « Multi. T libre » pour focalisation multi-torique selon le mode de fonctionnement libre de création de zone de recouvrement. Et enfin « Élec. Classique » pour focalisation électronique classique consistant à focaliser sur un anneau dont le diamètre et/ou la localisation de ce dernier ont été modifiés.

2. Résultats

Dix lésions HIFU ont pu être créées avec les paramètres d'insonification testés. Le **tableau V.2** décrit les paramètres de traitement effectivement délivrés en termes d'énergie, de puissance acoustique et de temps d'application. Les lésions étaient toutes palpables et, contrairement aux lésions dans les



tissus mammaires, facilement identifiables dans les tissus hépatiques. Les tissus traités apparaissaient plus clairs que les tissus non traités avec des zones parfois noircies aux points les plus intensément chauffés.

Échantillon n°	Énergie délivrée (kJ)	Puissance acoustique délivrée (W)	Durée d'insonification (s)
1	4,95	110	45
2	6,22	113	55
3	5,09	113	45
4	5,50	110	50
5	5,65	113	50
6	6,27	114	55
7	6,78	113	60
8	8,48	113	75
9	4,95	110	45
10	5,13	114	45

Tableau V.2. Paramètres des conditions de traitement effectives concernant les lésions obtenues dans le tissu hépatique.

Comme attendu, les paramètres de traitement sélectionnés ont permis de produire deux grandes familles de lésions HIFU. Quatre lésions HIFU ont pu être produites à environ 10 mm de profondeur, **Figure V.7**. Dans ces cas de figure la profondeur médiane était de 10,5 mm (10 – 13 mm). La médiane des dimensions mesurées pour ces lésions était de 22,3 mm (18,8 mm – 27,9 mm).

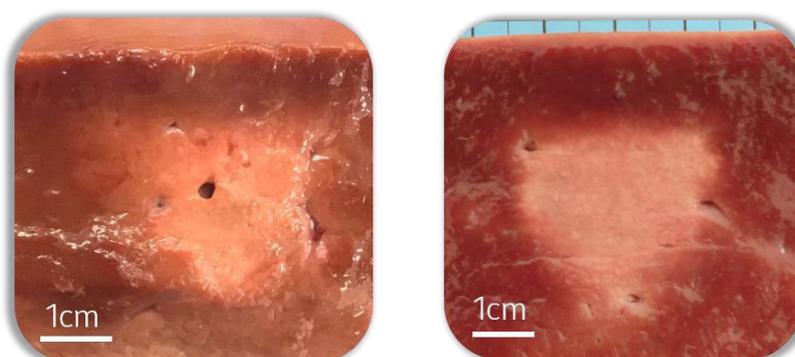


Figure V.7. Exemple de deux lésions HIFU (échantillons n°6 et7) produite dans des tissus hépatiques à 10 mm de la surface

De même, quatre lésions HIFU dont la focalisation naturelle ont pu être produites à environ 20 mm de profondeur, **Figure V.8.a**. Dans ces cas de figure la profondeur médiane était de 17,5 mm (17,0 – 19,4 mm). La médiane des dimensions mesurées pour ces lésions était de 21,8 mm (20,0 mm – 28,3 mm). Enfin, deux autres lésions HIFU ont été réalisées. La première était localisée à 28 mm de profondeur et avec un diamètre (correspondant à la moyenne de la profondeur et de la largeur de la lésion HIFU) de 23 mm, **Figure V.8.b**. La seconde lésion HIFU était localisée à 49 mm de profondeur avec un diamètre de 22 mm, **Figure V.8.c**.

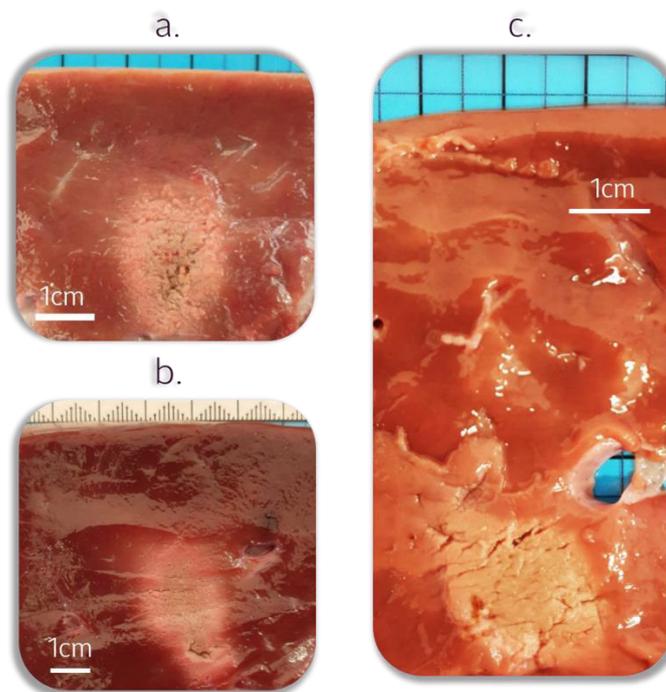


Figure V.8. Exemple de trois lésions HIFU (échantillons n°1, 9 et 10). (a) Lésion HIFU produite dans des tissus hépatiques à 20 mm de la surface en focalisation naturelle (b) Lésion HIFU produite dans des tissus hépatiques à 28 mm de la surface. (c) Lésion HIFU produite dans des tissus hépatiques à 49 mm de la surface

Ces dimensions permettent d'envisager le traitement d'une zone tumorale de 15 mm de diamètre avec des marges de sécurité en des temps compris entre 45 et 75 secondes tout en étant beaucoup plus conservateur que la sonde utilisée actuellement en clinique. L'ensemble des dimensions observées sont consignées dans le **tableau V.3** avec également les valeurs de volume lésionnel.

Échantillon n°	Tissu épargné (mm)	Profondeur (mm)	Largeur (mm)	Volume traité (cm ³)
1	17,0	23,0	18,0	9,1
2	9,8	18,6	19,0	3,4
3	17,0	24,0	16,0	6,1
4	18,0	29,0	17,0	8,4
5	19,4	38,0	18,6	13,2
6	11,0	23,1	22,0	11,2
7	10,0	21,0	23,0	11,1
8	13,0	26,0	29,7	22,9
9	28,0	27,0	19,3	10,0
10	49,0	22,0	22,0	8,0

Tableau V.3. Informations concernant les lésions obtenues.



3. Discussion

Les tissus hépatiques animaux, comme ici le foie de génisse, permettent d'évaluer de manière assez fiable les dimensions des lésions *in vitro* [115] qui peuvent être ensuite reproduites *in vivo* [173] et même en clinique [117]. De plus, contrairement aux tissus mammaires, les lésions sont facilement identifiables sur les pièces opératoires et même sur les images échographiques réalisées sur tissus vivants [113]. Cette étude ayant été menée en toute fin de thèse le temps imparti n'a pas permis de réaliser un travail plus abouti en termes d'évaluation de la reproductibilité des résultats. De même beaucoup d'investigations restent à mener pour identifier d'autres paramètres de traitement permettant d'élargir davantage la lésion produite. Toutefois ces résultats permettent d'ores et déjà d'envisager de nouvelles perspectives thérapeutiques sur les applications hépatiques. Une sonde torique peropératoire est actuellement en cours d'évaluation clinique dans le cadre du traitement des métastases hépatiques [113], [175]. Le dispositif actuel permet de cibler des métastases mesurant jusqu'à 3 cm de diamètre. La lésion HIFU produite s'étend, depuis la capsule hépatique jusqu'à 4 cm de profondeur et mesure 4 cm de diamètre. Les lésions obtenues avec le nouveau dispositif de traitement utilisant le principe de focalisation multi-torique permettent d'envisager de réaliser des traitements plus conservateurs et ciblés. Les lésions HIFU décrites dans ce travail pourraient traiter des métastases mesurant jusqu'à 15 mm de diamètre avec des marges de sécurité. Ces métastases pourraient être localisées à des profondeurs comprises entre 10 et 50 mm. Des études complémentaires permettront d'évaluer plus en détail les nouvelles possibilités thérapeutiques puis de les valider lors d'essais précliniques *in vivo*.

III. Application au traitement des cancers du sein

Les paramètres identifiés lors du travail sur les simulations numériques ont pu être testés *ex vivo* sur des pièces de mastectomie dans les mêmes conditions que celles décrites dans le chapitre II. L'objectif était également similaire, à savoir d'être en mesure de créer une lésion HIFU de forme sphérique dans les tissus mammaires à 2 cm de profondeur. La lésion HIFU devait idéalement mesurer 2 cm de diamètre.

1. Matériel et méthode

a) Échantillons

L'étude a été menée entre Juillet et Septembre 2020 en collaboration avec le département de chirurgie du centre Léon Bérard et notamment avec le Dr. Chopin. Pour être éligible les patientes devaient être âgées de 18 ans révolus, ne pas être enceintes, avoir un état clinique satisfaisant (statut de performance ECOG - Eastern Co-operative Oncology Group – de 0 ou 1) et avoir été diagnostiquées d'un cancer du sein non inflammatoire, unilatéral et unifocal. Un consentement éclairé des patientes était recueilli. Les expérimentations ont été réalisées sur un volume de tissu mammaire sain provenant des pièces des mastectomies. Afin d'éviter toute interférence avec les analyses histologiques réalisées pour la prise en charge des patientes, les échantillons étaient prélevés par l'anatomopathologiste à distance de la tumeur. Ainsi, pour favoriser le prélèvement, la taille du foyer ainsi que le volume mammaire étaient pris en compte dans l'inclusion des patientes. Les échantillons étaient prélevés en veillant à préserver la peau en regard de la glande mammaire. Sur cette période, 6 inclusions ont été réalisées mais l'étude n'a finalement pu être menée que sur une de ces inclusions. Les 5 autres ne répondaient plus aux critères d'inclusion après résection par les chirurgiens, soit en raison d'un volume insuffisant pour produire une lésion HIFU, soit en raison d'absence de surface cutanée sur l'échantillon. Compte tenu du volume de la pièce retenue, trois lésions ont pu être réalisées sur cette dernière. En effet, il s'agissait d'une mastectomie prophylactique contro-latérale. Ce geste consiste à retirer le second sein de la patiente bien qu'il ne contienne pas de zone tumorale identifiée. Le plus souvent ce

geste chirurgical est pratiqué sur des patientes porteuses d'une mutation génétique. Dans ce cas de figure, le service d'anatomopathologie retirait la zone aréolaire et la pièce était entièrement incluse dans l'étude. Ainsi, il a été possible de découper deux échantillons dans cette dernière, dont un permettant l'application de deux traitements HIFU.

b) Traitement HIFU

Le dispositif de commande utilisé était le même que celui décrit dans la partie II.3 du chapitre III. L'amplificateur de puissance IGT de 32 voies était contrôlé par un PC et connecté à la sonde de traitement par les câbles puissances et les câbles de commutations des signaux. Ce système permettait de délivrer une puissance maximale de 15W électrique par voie et était programmable en phase avec une résolution de 5° permettant d'appliquer le principe de focalisation électronique. L'amplificateur de puissance comprenait également une sortie 0-5V permettant d'alimenter la carte électronique de la sonde de traitement et 2 sorties en façade connectées à un démultiplexeur interne, permettant d'adresser les signaux aux éléments en fonction du mode d'utilisation. Le logiciel de pilotage spécialement développé pour cette application permettait de gérer la fréquence, la puissance, les phases générées et d'adresser les signaux au transducteur en fonction du mode de fonctionnement (mode normal : focalisation naturelle et focalisation électronique classique, mode brevet : focalisation électronique multi-torique). Le système permettait également de mesurer la puissance électrique émise et réfléchiée pour chaque voie des amplificateurs de puissance. Ainsi, connaissant le rendement du dispositif, il était possible de connaître la puissance acoustique transmise au tissu mammaire. La sonde d'échographie placée au centre du transducteur HIFU était connectée à un échographe BK 3000 (version du logiciel BK 5000, BK Medical, Herlev, Danemark). L'eau contenue dans l'enveloppe de couplage était entraînée en circuit fermé par une pompe péristaltique et refroidit via 8 échangeurs thermiques plongés dans un refroidisseur contenant de l'eau à 2°C, permettant ainsi le maintien de la température du transducteur à des valeurs inférieures à 60°C durant les traitements.

Aucune phase n'a été appliquée sur les traitements effectués sur cette pièce, l'objectif était d'obtenir une lésion en focalisation naturelle. Les échantillons étaient maintenus dans un porte échantillon développé spécifiquement pour l'étude et plongés dans une cuve d'eau dégazée chauffée à $37,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$ à l'aide d'un thermostat Polystat 6 (Fisher Scientific, Hampton, USA). Un thermocouple aiguille 29/5 (Physitemp Instruments LLC, Clifton, USA) était inséré au cœur de l'échantillon afin de s'assurer que sa température était de 37°C au moment des insonifications. L'échantillon mammaire était maintenu entre les deux mâchoires du porte échantillon, en veillant à ne pas le compresser. La pièce était préalablement redécoupée afin de faire correspondre les dimensions de l'échantillon à celle du support. Grâce à la sonde échographique disposée au centre du transducteur, la sonde HIFU était placée afin de centrer la lésion dans l'échantillon. Une image échographique était réalisée avant l'insonification. La **Figure V.9** montre le dispositif expérimental. Aucune phase n'a été appliquée sur les traitements effectués sur cette pièce, l'objectif était dans un premier temps d'observer une lésion en focalisation naturelle et si, dans ces conditions, la lésion obtenue était déjà proche des critères cliniques recherchés. Les paramètres des traitements appliqués lors des trois insonifications HIFU sont regroupés dans le **Tableau V.4**.

	Puissance acoustique (W)	Temps de traitement (sec)
Traitement 1	110	45
Traitement 2	130	45
Traitement 3	130	60

Tableau V.4. Paramètres consignés lors de l'application des traitements de l'étude.



Une nouvelle image échographique était réalisée juste après l'insonification. Les échantillons étaient ensuite inspectés visuellement afin de vérifier l'intégrité de la surface cutanée. La présence de l'ablation était confirmée par palpation et inspection visuelle après dissection de l'échantillon. Les ablations HIFU au sein du tissu mammaire étaient difficilement visibles en raison de leurs couleurs voisines de celles du tissu mammaire non traité. Les dissections étaient réalisées en prenant soin de passer par le centre de l'ablation palpable. Chaque échantillon était ensuite placé sur un fond contenant un quadrillage échelonné pour réaliser des photographies. La dimension des ablations était mesurée grâce à un pied à coulisse digital en s'aidant de la palpation pour déterminer la frontière de la zone traitée. Le plus grand et le plus petit axe de la zone traitée étaient mesurés. Le diamètre de l'ablation HIFU retenu était la moyenne des dimensions de ces deux axes.

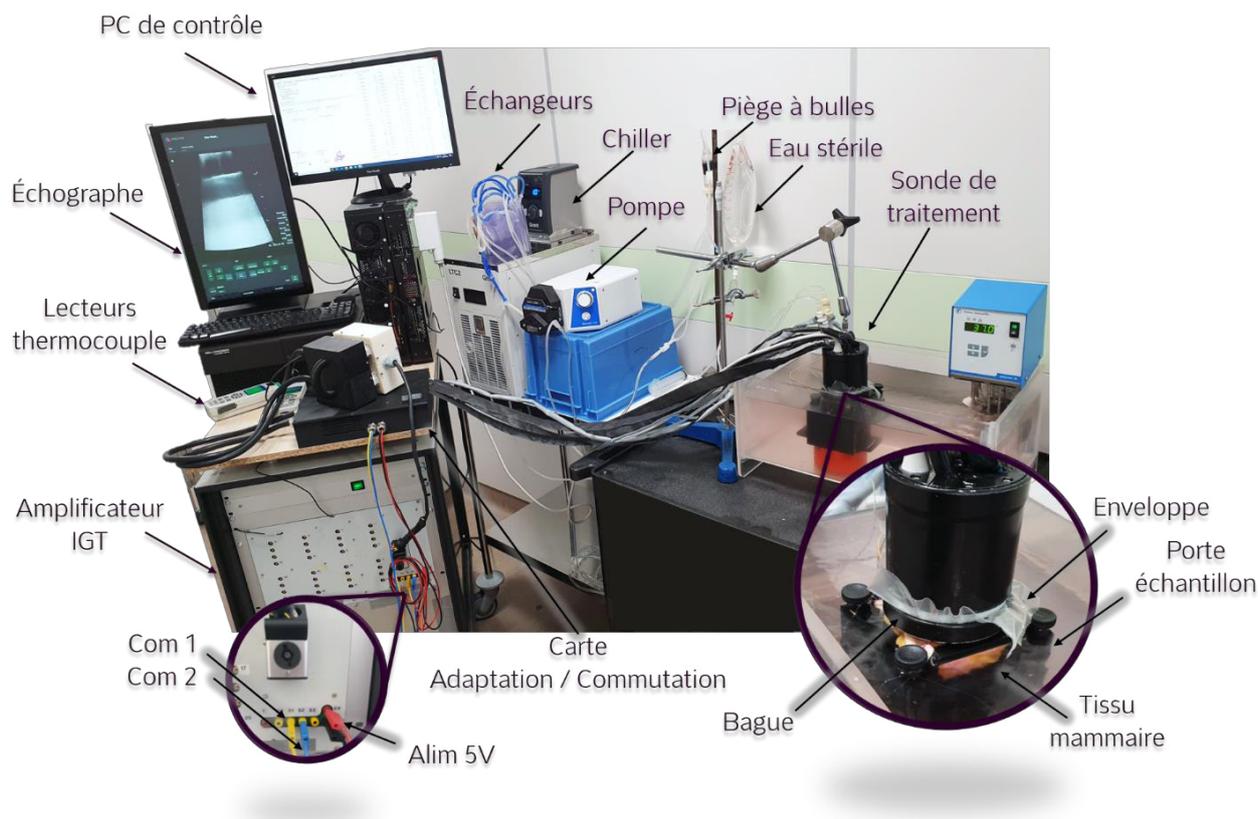


Figure V.9. Photographie du montage permettant l'application du traitement HIFU.

2. Résultats

Trois lésions HIFU ont pu être créées avec les trois insonifications réalisées. Le **tableau V.5** décrit les paramètres de traitement effectivement délivrés en termes d'énergie, de puissance acoustique et de temps d'application.

	Distance sonde-tissus (mm)	Énergie (kJ)	Préelle (Wac)	Durée d'insonification (s)
Traitement 1	12,0	5,22	116	45
Traitement 2	13,4	5,81	129	45
Traitement 3	12,0	7,86	131	60

Tableau V.5. Paramètres des conditions de traitement effectives concernant les lésions obtenues dans le tissu mammaire.

Les surfaces cutanées des échantillons post traitement sont présentées sur la ligne supérieure de la **Figure V.10**. Les dissections passant par le cœur des lésions sont visibles sur la ligne inférieure de cette même figure. Comme lors de l'étude présentée dans le chapitre II, les lésions HIFU étaient difficilement observables mais palpables, permettant ainsi une délimitation et une estimation fiable de leurs dimensions. Une image échographique de l'échantillon n°3 post traitement est également présentée sur la droite de la figure. Une région hyperéchogène est visible bien que les dimensions (16 mm de diamètre) soient relativement éloignées de celles observées macroscopiquement (22,9 mm de diamètre). De même, il est difficile sur ces images d'identifier clairement les contours de la lésion HIFU. Cette hyperéchogénéicité ne semble pas être uniquement due à de l'ébullition mais bien à une modification structurale due à la lésion. Toutefois le temps imparti à l'expérimentation ne permettait pas d'observer ces images suffisamment longtemps pour conclure sur ce point.

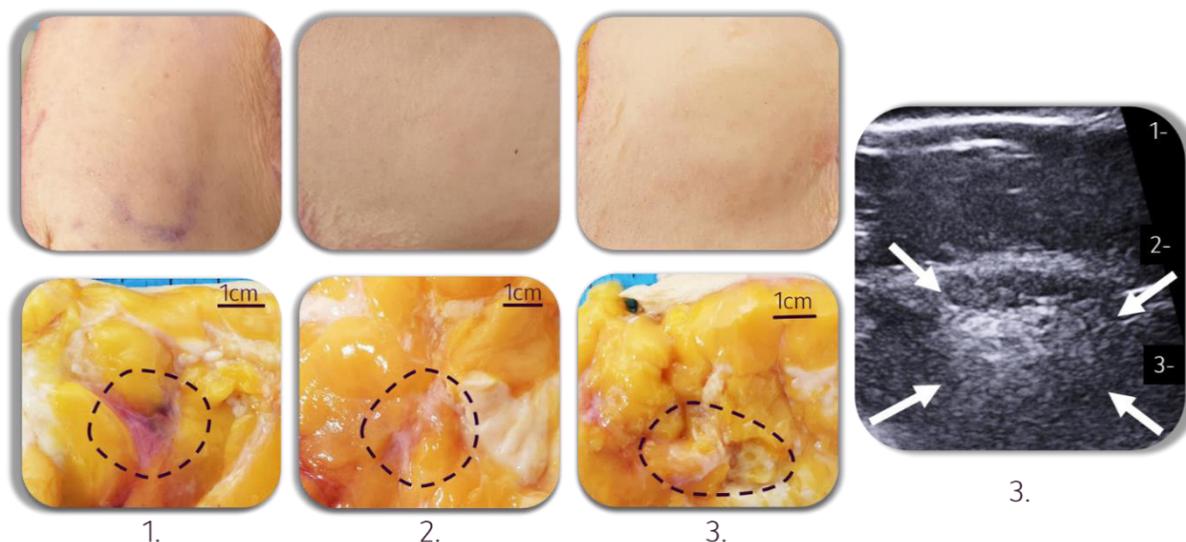


Figure V.10. Résultats obtenus en focalisation naturelle avec le nouveau transducteur des échantillons 1,2 et 3. La ligne supérieure représente la surface cutanée post traitement et en regard sur la ligne inférieure se trouve les dissections des échantillons avec les lésions délimitées. Sur la droite se trouve l'image échographique post traitement correspondant à l'échantillon 3, la lésion est pointée par les flèches.

Le **tableau V.6** décrit les dimensions des trois lésions HIFU observées dans le tissu mammaire. Comme attendu les lésions sont placées en profondeur dans le tissu, à des profondeurs comprises entre 25 et 27 mm. La localisation en profondeur permettait de préserver l'intégrité de la peau et du tissu intermédiaire. Le diamètre moyen des lésions HIFU était compris entre 17 et 23 mm. Ainsi, de manière très rapide (60 secondes d'insonification) il était possible d'obtenir une lésion HIFU satisfaisant les critères cliniques souhaités.

Échantillon n°	Tissu épargné (mm)	Diamètre moyen (mm)	Volume traité (cm ³)
1	26,6	16,7	2,44
2	24,8	18,0	3,05
3	27,0	22,9	6,25

Tableau V.6. Paramètres des conditions de traitement effectives concernant les lésions obtenues dans le tissu

3. Discussion

Comme observé dans le chapitre II, les résultats des simulations numériques diffèrent des lésions obtenues expérimentalement. Les diamètres des lésions obtenues expérimentalement étaient approximativement deux fois plus grands que ceux estimés numériquement. Ces différences sont très



probablement liées à l'hétérogénéité des tissus mammaires alors que le modèle numérique utilisé considère des tissus homogènes et isotropes. Comme précédemment les observations macroscopiques et la palpation des échantillons montrent une hétérogénéité dans l'architecture des tissus mammaires. Les échantillons présentent tous une structure lobulaire avec parfois la présence de zones fibrotiques. Les lésions obtenues semblent également évoquer une capacité d'isolation thermique importante pour le tissu mammaire. Le caractère grasseux du tissu traité peut conduire, à la suite de l'élévation de température provoquée par les HIFU, à une diffusion moindre de la chaleur, augmentant ainsi le volume d'ablation. Enfin, le concept de temps équivalent à 43°C est également critiquable car les valeurs utilisées sont celles provenant d'observations sur le tissu hépatique alors que le tissu mammaire est composé de glande et de graisse pour lesquels ces valeurs ne sont pas documentées de manière précise.

Les simulations numériques des lésions HIFU s'avérant approximatives les champs de pression estimés dans l'eau et dans le tissu ont été les sources privilégiées d'information pour définir des paramètres de traitement. Cette approche permettait d'avoir un niveau de confiance relativement important sur la localisation de l'énergie déposée. La valeur de l'énergie nécessaire pour obtenir une lésion était ensuite ajustée expérimentalement en variant les valeurs de la puissance acoustique et du temps d'exposition. Une attention particulière était portée à ne pas dépasser un temps d'insonification de 60 secondes afin d'envisager l'application clinique du traitement qui consisterait à tenir la sonde manuellement. Cette étape a permis de créer les toutes premières lésions HIFU avec ce transducteur spécifiquement développé pour cette application. Bien que très préliminaires les résultats sont encourageants puisqu'ils montrent la possibilité de créer une lésion HIFU de 20 millimètres de diamètre et située à 26 millimètres en profondeur sous la peau. Cette lésion était obtenue en 60 secondes, au moyen d'une unique insonification réalisée en focalisation naturelle, et sans avoir à déplacer la sonde de traitement. Les lésions étaient produites de façon totalement non invasive en préservant l'intégrité de la peau. Comme cela avait été démontré avec la génération de sonde précédente, l'hétérogénéité du tissu ne semble pas altérer la focalisation torique. Cela peut s'expliquer par le fait même que la nature géométrique du tore cherche à défocaliser l'onde ultrasonore en profondeur pour créer une zone de dépôt de chaleur plus large dans le tissu. Ce résultat peut permettre d'envisager le traitement d'adénocarcinomes mammaires mesurant jusqu'à 15 millimètres de diamètre avec des marges de sécurité essentielles à l'efficacité et à la sécurité du traitement. Cette lésion a été obtenue sans recourir à une focalisation électronique, il est donc tout à fait envisageable d'obtenir des lésions plus volumineuses en utilisant le principe de focalisation hémi-torique. Ces essais seront conduits sur les prochaines pièces de mastectomie qui seront incluses.

Cette étude a cependant plusieurs limites. La première est le très faible nombre d'échantillons inclus à ce jour qui ne permet de tirer aucune conclusion mais d'avoir de premiers indicateurs. Comme précédemment, cette étude est pour l'instant menée sur des parties saines du tissu mammaire, la tumeur étant conservée par le service d'anatomopathologie. Ceci sera réalisé prochainement lors d'une étude *ex vivo*, avant de mener un essai clinique. Enfin, les images échographiques acquises avant et après l'insonification ne permettent pas de contourner précisément les lésions HIFU. La nouvelle sonde échographique intégrée au dispositif HIFU présente une meilleure résolution et une visualisation plus nette de la zone hyperéchogène produite mais qui n'est pas corrélée aux dimensions de la lésion observée macroscopiquement. Cette hyperéchogénéité ne semble pas être due uniquement aux phénomènes d'ébullition produits par l'échauffement mais les observations étaient trop limitées dans le temps pour en être certain. Le temps d'utilisation des pièces opératoires étant strictement encadré par le service d'anatomopathologie. L'imagerie élastographique passive [71] est une approche qui est envisagée pour améliorer la visibilité de l'ablation HIFU bien que les premières mises en œuvre non décrites dans ce chapitre n'aient pas apporté de résultats probants pour l'instant.

Conclusion du cinquième chapitre

Les résultats exposés dans ce cinquième chapitre ont montré que deux applications liées à l'utilisation du nouveau transducteur seraient possibles : le traitement des cancers du sein et celui des métastases hépatiques. Dans le cadre des cancers du sein, l'objectif de ce travail est de proposer une alternative au geste chirurgical afin de réduire les séquelles physiques et psychologiques des patientes et de proposer une solution aux patientes en impasse thérapeutique en raison d'une contre-indication à la chirurgie. Dans le cadre des traitements des métastases hépatiques, l'intérêt serait de permettre un traitement plus conservateur que celui réalisé actuellement.

La focalisation naturelle du nouveau transducteur permet la création d'une lésion de 19 mm de diamètre située à une profondeur de 26 mm en moins d'une minute de traitement dans le tissu mammaire (moyennes des trois traitements réalisés). En raison d'une unique inclusion sur la période de l'étude, seule la focalisation naturelle a pu être appliquée sur ce tissu. La sonde de guidage placée au centre du dispositif permet de visualiser plus précisément une zone hyperéchogène correspondant à la lésion obtenue à la fin de l'application du traitement. Ces travaux représentent la première étape de l'élaboration d'un traitement HIFU non invasif pour traiter les cancers du sein à l'aide de ce nouveau transducteur.

L'association du nouveau transducteur à la focalisation multi-torique désaxée permet en 75 secondes la création d'un volume important de coagulation (23 cm³) à 13 mm de profondeur dans le tissu hépatique. La focalisation électronique classique de cette nouvelle géométrie permet également à elle seule de créer un volume de coagulation important (jusqu'à 10 cm³) et jusqu'à 5 cm de profondeur dans le tissu en 45 secondes. Le fait de pouvoir focaliser aussi profondément pourrait également ouvrir une utilisation extracorporelle hépatique mais implique cependant la prise en compte d'un grand nombre de contraintes supplémentaires, notamment anatomiques. Les ultrasons devront être transmis au tissu hépatique sans entraîner de destruction sur la paroi abdominale ou les organes environnants. La présence des côtes et des mouvements respiratoires devront également être pris en considération. Ces travaux représentent donc les prémises d'une approche extracorporelle pour cette application.



Perspectives

Les résultats obtenus au cours des protocoles *in vitro* ont démontré l'intérêt du nouveau dispositif thérapeutique associé à la focalisation multi-torique désaxée dans le cadre des traitements des cancers du sein ainsi que sa possible application aux métastases hépatiques.

La mise en place d'une nouvelle étude pré-clinique *ex vivo* visant à traiter des échantillons mammaires porteurs de la tumeur sera tout d'abord entreprise. Cette étude est en cours de construction en collaboration avec l'équipe d'oncologie, d'anatomopathologie et de chirurgie du centre Léon Bérard. Les inclusions pourraient concerner des tumeurs de petites tailles (≤ 15 mm) et viser à traiter 100% du tissu tumoral ou de traiter partiellement une tumeur de volume plus important. Cette approche repose sur le fait que pour de petites tumeurs homogènes, le matériel cellulaire prélevé lors d'une biopsie est suffisant pour orienter la prise en charge thérapeutique des patientes. Une analyse histologique permettra de valider la destruction du volume tumoral ciblé.

Un protocole clinique visant à succéder cette étude est également en construction en partenariat avec l'ensemble des acteurs concernés : chirurgien, service de recherche clinique, radiologues et anatomopathologistes du centre Léon Bérard. L'objectif envisagé est la démonstration de la faisabilité d'un traitement HIFU chez environ 12 patientes nécessitant une chirurgie du sein (tumorectomie ou mastectomie sur tumeur unifocale ou multifocale). Cette étape permettra notamment d'objectiver l'ergonomie de la sonde et la faisabilité du repérage de la zone à traiter ; la durée de réalisation de chacune des étapes de mise en œuvre du dispositif ; la possibilité de réaliser des lésions HIFU en profondeur dans le tissu mammaire ; l'absence de lésion sur les tissus de voisinage. Cette étape préliminaire est indispensable avant d'envisager d'utiliser ce dispositif pour la destruction par HIFU des lésions mammaires de tailles limitées (T1) et ainsi s'intégrer dans la démarche actuelle de désescalade thérapeutique dans la prise en charge du cancer du sein. L'utilisation d'une technique de destruction focalisée de tumeur mammaire pourrait s'envisager à but thérapeutique pour remplacer à terme le geste chirurgical d'exérèse tumoral, en permettant aux patientes un traitement en consultation externe, sans les complications ou séquelles associées à l'anesthésie générale et aux gestes chirurgicaux invasifs. Afin de permettre de minimiser les aléas thérapeutiques associés à la prise en charge chirurgicale, l'utilisation de ce transducteur torique pourrait être particulièrement intéressante, sous réserve que le traitement puisse être réalisé de manière rapide, sans recours à une anesthésie générale tout en permettant un bon ciblage de la zone à traiter. Les patientes seront sédattées lors du traitement HIFU et le positionnement en décubitus latéral sera privilégié.

En cas de succès sur une telle étape, l'emploi du dispositif pourrait permettre d'envisager un traitement possible des cancers du sein de petite taille, le plus souvent découvert lors des examens de dépistage organisé du cancer du sein. En effet, l'incidence des petites tumeurs infiltrantes est en augmentation dans la population ciblée par le dépistage mammographique, avec une proportion croissante de tumeur de moins de 10 mm. Dans ces cas de figure, la biopsie préalable au traitement est suffisante pour décider des traitements adjuvants sans avoir besoin de la pièce opératoire, ce qui rend une alternative non chirurgicale crédible. L'évaluation comparative de l'efficacité du traitement pourra ensuite être réalisée dans le cadre d'une étude de phase III randomisée contrôlée versus chirurgie plus ou moins les autres techniques de destruction focalisée comme, par exemple, la cryothérapie. La stratégie de traitement employée sera la même que celle décrite dans ces travaux. À savoir, la lésion HIFU devra traiter des tumeurs mammaires dont la taille n'excède pas 20 mm de diamètre et dont la localisation dans le tissu se trouve comprise entre 1 cm et 4 cm de profondeur. Lors de l'utilisation du dispositif, une fois ce dernier placé de façon optimale pour le traitement, le praticien pourra décider de maintenir la sonde manuellement ou d'avoir recours au bras mécanique

de fixation pourra conserver cette position sur toute la durée du traitement. Ce bras sera le même que celui utilisé lors des expérimentations *ex vivo*.

Néanmoins, le dispositif utilisé lors des études présentées est un prototype de laboratoire et ses caractéristiques ne répondent pas aux contraintes imposées dans le cadre d'un protocole clinique. De ce fait, des modifications devront être apportées (comme, par exemple, la modification de la peinture qui recouvre le boîtier de la sonde et des gaines d'une portion des câbles) et différents tests de sécurité devront être réalisés, notamment ceux de compatibilité électromagnétique, pour permettre une utilisation clinique du prototype. Une version plus fonctionnelle des câbles a également été pensée en intégrant la carte électronique, en bout de câble au niveau du connecteur puissance. Cette amélioration pourrait être implantée pour l'utilisation clinique. De par le critère non invasif de cette nouvelle approche, les contraintes réglementaires seront moins lourdes (ISO13485, ISO10993, BSEN60601-1) que celles imposées au dispositif précédent utilisé en per opératoire. Finalement, les contraintes réglementaires applicables au nouveau dispositif sont celles appliquées aux sondes d'échographies percutanées sur peau saine. Outre la biocompatibilité des matériaux en contact de la peau, le protocole sanitaire sur ces dispositifs consista en un essuyage humide de la sonde et du câble à l'aide d'un chiffon à usage unique imprégné de Détergent-Désinfectant (DDSS) compatible avec les recommandations du fabricant et de laisser sécher. Sur la première phase de l'essai, compte tenu du contexte aseptique une gaine de protection stérile à usage unique, ainsi que l'usage d'accessoires stérilisés serait envisagé. Concernant le dispositif de commande, le nouveau dispositif est compatible avec le dispositif MSONic et ce dernier est déjà validé pour une utilisation clinique.

Concernant l'application au traitement des métastases hépatiques, des essais *in vitro* introduisant la présence de la paroi abdominale de porc sur le foie pourront être réalisés de façon complémentaire à l'étude réalisée dans le cadre de ce manuscrit. Cela permettra d'introduire des tissus intermédiaires (peau, graisse, muscle) semblables à la paroi abdominale humaine afin d'investiguer la faisabilité d'une application extracorporelle. Le nouveau dispositif sera également introduit lors d'un protocole préclinique *in vivo* réalisé sur un modèle porcin programmé dans le cadre de l'application extracorporelle d'un traitement HIFU et ayant pour objectif de réaliser des lésions sur tissu hépatique sain avec le dispositif précédent.



Conclusion générale

Les innovations technologiques représentent un enjeu majeur pour la médecine moderne. À l'image des pathologies qui continuent de progresser et d'apparaître, la technologie se doit de progresser pour accompagner au mieux les praticiens dans leur quotidien. Mais avant tout et surtout, les innovations technologiques sont au service des patients, en leur offrant une solution là où les approches conventionnelles étaient en impasse, en leur offrant une approche moins mutilante tout en assurant leur guérison lorsque cela est possible. Dans ce contexte, les thérapies ultrasonores et notamment la thérapie par HIFU constituent une voie de recherche très prometteuse pour diverses applications médicales. Ces travaux s'inscrivent dans le traitement non invasif des tumeurs solides par HIFU, plus particulièrement le traitement des cancers du sein. L'élaboration d'un traitement non invasif permettant de créer un volume de coagulation large revient à allier deux principes physiques contradictoires qu'est le principe de focalisation permettant d'épargner les tissus intermédiaires et de concentrer l'énergie, allié au principe de défocalisation en cherchant à élargir la zone de dépôt d'énergie à distance. Ce paradoxe est finalement l'origine même d'un transducteur à géométrie torique. En effet, l'augmentation du volume traité et donc la réduction du temps de traitement possible par l'utilisation d'un transducteur à géométrie torique vient finalement de la création d'une zone focale plus large, dans un sens un transducteur torique défocalise le faisceau HIFU. L'objectif de ce projet de thèse était le développement et l'utilisation d'un dispositif de thérapie torique ayant pour objectif clinique de traiter les cancers du sein. Un second objectif était de développer une nouvelle solution technologique permettant d'augmenter le volume traité par un transducteur torique sans avoir recours à des temps de traitement supérieurs à la minute pour permettre une utilisation manuelle du dispositif. Cette solution technologique devait également permettre le traitement sans nécessiter de déplacements mécaniques.

Dans un premier temps, un dispositif thérapeutique torique développé pour une utilisation peropératoire a été utilisé. Une étude *ex vivo* sur 30 échantillons de tissu mammaire sain provenant de mastectomie a été menée afin de déterminer les propriétés acoustiques de ce tissu. Le recours à la focalisation électronique classique a permis de créer des lésions situées à environ 20 mm de profondeur dans les tissus et faisant 20 mm de diamètre avec un temps de traitement inférieur à la minute. Les lésions ont été confirmées par des analyses histologiques et observées grâce à la méthode d'élastographie passive. Ce travail a permis de confirmer la faisabilité d'un traitement HIFU non invasif à l'aide d'un transducteur torique et à également soulevé certaines limites du dispositif existant notamment liées à la nature même de la géométrie torique de ce dernier conçu pour réaliser des lésions de volume importante en surface.

Basée sur les conclusions de cette première étude, une solution en rupture technologique a été développée dans le but d'élargir le volume traité sans impliquer de temps de traitements supérieurs à la minute ou encore l'introduction de déplacements mécaniques. Cette solution brevetée consiste en une focalisation électronique particulière du faisceau HIFU, une focalisation multi-torique, permettant de désaxer le dépôt de pression de l'axe acoustique et de pouvoir ainsi élargir davantage la zone traitée. Après une phase de calculs théoriques permettant à la solution de voir le jour, une étude numérique a été menée afin d'observer le résultat sur des champs de pression. Une conception électronique a également été réalisée afin de pouvoir utiliser cette nouvelle solution sur le dispositif de traitement existant. Les champs simulés numériquement ont ensuite été validés par des mesures expérimentales de champs de pression. Enfin, des premières expérimentations *in vitro* ont pu être menées. À énergie égale, l'application de la solution a permis d'augmenter le volume traité de 133% en moyenne sur les traitements réalisés.

Le développement et la conception d'un nouveau dispositif thérapeutique basé sur une nouvelle géométrie torique ont ensuite été entrepris. À la suite d'une étude numérique les caractéristiques du nouveau transducteur ont pu être définies. Une étude radiologique sur 21 patientes a également été

menée afin de sélectionner la sonde de guidage échographique la plus adaptée à l'application pour être intégrée au centre du nouveau transducteur. Des mesures anatomiques ont également pu être réalisées lors de cette étude ainsi qu'une réflexion sur le positionnement des patientes lors des futurs traitements. La totalité de la conception électro-mécanique du dispositif a ensuite pu être réalisée. Diverses améliorations ont été implémentées, comme un nouveau système de refroidissement visant à induire un vortex avec le fluide refroidit en face avant du transducteur pour assurer un refroidissement homogène et le plus efficace possible de ce dernier. Le nouveau dispositif a ensuite été caractérisé en fréquence et en puissance. Les champs de pression simulés numériquement avec ce nouveau transducteur ont ensuite été validés par des mesures expérimentales.

Le nouveau dispositif a ensuite pu être utilisé dans le cadre de deux applications thérapeutiques : le traitement des cancers du sein et celui des métastases hépatiques. Une étude numérique visant à déterminer les paramètres de focalisation adaptés aux objectifs thérapeutiques a été réalisée et deux études *in vitro* ont été menées. La première étude a été menée sur du tissu mammaire humain, confirmant l'intérêt du nouveau transducteur grâce à des résultats en focalisation naturelle prometteurs. Des lésions mesurant environ 20 mm de diamètre situées entre 20 et 30 mm de profondeur ont pu être créées en moins d'une minute de traitement. La sonde échographique intégrée à ce nouveau dispositif HIFU a permis de visualiser la zone traitée sous la forme d'une région hyperéchogène. Le nouveau transducteur a également été utilisé *in vitro* sur des tissus hépatiques en focalisation électronique classique ainsi qu'en focalisation multi-torique désaxée. Les résultats obtenus montrent la possibilité de créer des lésions mesurant au moins 20 mm de diamètre à des profondeurs comprises entre 10 mm et 50 mm dans le tissu hépatique avec un temps de traitement compris entre 45 et 75 secondes. Ces résultats ouvrent la possibilité d'une approche extracorporelle pour cette application.

La prochaine étape de ce projet de thèse consistera à porter en clinique l'approche thérapeutique non invasive des traitements des cancers du sein basé sur le nouveau dispositif. Une étape intermédiaire consistera à réaliser une étude *in vitro* complémentaire visant à traiter des tumeurs au sein d'échantillons mammaires. Concernant l'application au traitement des métastases hépatiques, la prochaine étape vise à utiliser le nouveau dispositif dans le cadre d'un essai préclinique *in vivo* sur un modèle porcin après une phase de tests *in vitro* plus aboutie.



Références de l'auteur sur le sujet

Brevet :

« Appareil de thérapie pour le traitement de tissus par l'amission d'ondes ultrasonores focalisées croisées déportées. », Marine Sanchez, David Melodelima, Jérémy Vincenot. Brevet déposé le 2 avril 2020 n° FR 20 03282 (brevet co-déposé avec la société EDAP-TMS).

Publications :

Sanchez. M, Barrere. V, Treilleux. I, Chopin. N, Melodelima. D. Development of a noninvasive HIFU treatment for breast adenocarcinomas using a toroidal transducer based on preliminary attenuation measurements. (2020) submitted to Ultrasonics.

Barrere. V, Sanchez. M, Cambronero. S, Dupre. A, Rivoire. M, Melodelima. D. Evaluation of ultrasonic attenuation in primary and secondary human liver tumors and its potential effect on HIFU treatment. (2020) submitted to Ultrasound in Medicine & Biology.

Caloone. J, Barrere. V, Sanchez. M, Cambronero. S, Huissoud. C, Melodelima. D. High-Intensity Focused Ultrasound Using a Toroidal Transducer as an Adjuvant Treatment for Placenta Accreta: A Preliminary Ex Vivo Study. (2019) IRBM, 40, 228–234.

Communications lors de congrès nationaux et internationaux :

M. Sanchez, V. Barrere, N. Chopin, D. Melodelima. "Treatment of breast tumors using a Toroidal HIFU transducer: Preliminary experiments using human samples from mastectomies". International Society for Therapeutic Ultrasound (ISTU) 2018, Nashville, États-Unis. Présentation poster.

M. Sanchez, V. Barrere, N. Chopin, D. Melodelima. "Preclinical HIFU treatment of human breast tissues recovered from mastectomies using a toroidal transducer". Focused Ultrasound Foundation (FUS) 2018, Reston, États-Unis. Présentation poster.

M. Sanchez, V. Barrere, N. Chopin, D. Melodelima. "Traitement des tumeurs mammaires par HIFU en utilisant un transducteur torique. Résultats préliminaires sur tissu humain". Actes du congrès EDISS (École Inter-Disciplinaire-Sciences et Santé) 2018, Lyon, France. Présentation orale.

M. Sanchez, V. Barrere, N. Chopin, D. Melodelima. "Treatment of breast tumors using a toroidal HIFU transducer. Preliminary experiments in human samples". IEEE Ultrasonics Symposium 2018, Kobe, Japon. Présentation orale.

M. Sanchez, V. Barrere, N. Chopin, D. Melodelima. Development of a HIFU treatment of breast tumors using a toroidal transducer. Preliminary experiments in human samples. International Society for Therapeutic Ultrasound (ISTU) 2019, Barcelone, Espagne. Présentation poster.

M. Sanchez, V. Barrere, N. Chopin, D. Melodelima. "Development of a HIFU treatment for treating breast tumors. Preliminary experiments in human samples." Actes du congrès RITS (Recherche en Imagerie et Technologies pour la Santé) 2019, Tours, France. Présentation Orale.

M. Sanchez, V. Barrere, N. Chopin, D. Melodelima. "Development of a toroidal HIFU transducer for fast, large and selective ablation of breast tumors. Preliminary experiments in human samples". IEEE Ultrasonics symposium 2019, Glasgow, Écosse. Présentation orale.

M. Sanchez, D. Melodelima. "Enlarging HIFU ablations created using a toroidal transducer by depositing the energy at distance from the acoustic axis with a minimal number of elements". IEEE Ultrasonics symposium 2020, Las Vegas, États-unis. (Participation virtuelle) Présentation poster.

Prix :

Prix de la meilleure présentation orale obtenu en 2018 lors du congrès EDISS.

Bourse de participation obtenue pour une présentation orale au congrès IEEE IUS en 2018.



Références bibliographiques

- [1] D'Orsi CJ, Sickles EA, Mendelson EB, Morris EA, et al., *ACR BI-RADS® Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System*. Reston, VA, American College of Radiology, 2013.
- [2] F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram, R. L. Siegel, L. A. Torre, et A. Jemal, « Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries », *CA Cancer J Clin*, vol. 68, n° 6, p. 394-424, 2018, doi: 10.3322/caac.21492.
- [3] « Cancer of the Breast (Female) - Cancer Stat Facts », *SEER*. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html> (consulté le avr. 27, 2020).
- [4] « Rapport - Volume 1 - Tumeurs solides - Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - juillet 2019 - Ref : RATSINCNAT19 ». <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Rapport-Volume-1-Tumeurs-solides-Estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-metropolitaine-entre-1990-et-2018-juillet-2019> (consulté le avr. 27, 2020).
- [5] S. H. Giordano, D. S. Cohen, A. U. Buzdar, G. Perkins, et G. N. Hortobagyi, « Breast carcinoma in men », *Cancer*, vol. 101, n° 1, p. 51-57, 2004, doi: 10.1002/cncr.20312.
- [6] N. Liu, K. J. Johnson, et C. X. Ma, « Male Breast Cancer: An Updated Surveillance, Epidemiology, and End Results Data Analysis », *Clin. Breast Cancer*, vol. 18, n° 5, p. e997-e1002, 2018, doi: 10.1016/j.clbc.2018.06.013.
- [7] A. J. Abdelwahab Yousef, « Male Breast Cancer: Epidemiology and Risk Factors », *Semin. Oncol.*, vol. 44, n° 4, p. 267-272, 2017, doi: 10.1053/j.seminoncol.2017.11.002.
- [8] B. P et L. B, *World Cancer Report 2008*. .
- [9] J. V. Lacey et al., « Breast cancer epidemiology according to recognized breast cancer risk factors in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial Cohort », *BMC Cancer*, vol. 9, p. 84, mars 2009, doi: 10.1186/1471-2407-9-84.
- [10] A. Nkondjock et P. Ghadirian, « Facteurs de risque du cancer du sein », *médecine/sciences*, vol. 21, n° 2, p. 175-180, févr. 2005, doi: 10.1051/medsci/2005212175.
- [11] « Depistage_du_cancer_du_sein_impact_sur_les_trajctoire_de_soins_mel_20180608.pdf ». .
- [12] « Haute Autorité de santé », p. 34, 2014.
- [13] « Livret d'information sur le dépistage organisé du cancer du sein - Ref: LIVSEIN17 ». <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Livret-d-information-sur-le-depistage-organise-du-cancer-du-sein> (consulté le avr. 28, 2020).
- [14] « questions_reponses_cancer_sein_2014-05-19_09-02-15_41.pdf ». Consulté le: avr. 28, 2020. [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-05/questions_reponses_cancer_sein_2014-05-19_09-02-15_41.pdf.
- [15] « Dépistage du cancer du sein en France : identification des femmes à haut risque et modalités de dépistage », *Haute Autorité de Santé*. https://www.has-sante.fr/jcms/c_1741170/fr/depistage-du-cancer-du-sein-en-france-identification-des-femmes-a-haut-risque-et-modalites-de-depistage (consulté le avr. 28, 2020).
- [16] « VIDAL - Cancer du sein - Traitements ». https://www.vidal.fr/recommandations/4034/cancer_du_sein/traitements/#d5724e2941 (consulté le juin 03, 2020).
- [17] « VIDAL - Liste des substances indexées/a ». <https://www.vidal.fr/substances/Substances-A.htm> (consulté le juin 03, 2020).
- [18] « HERCEPTIN (trastuzumab), anticorps monoclonal - Traitement du cancer du sein précoce HER2+ », *Haute Autorité de Santé*. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2637981/fr/herceptin-trastuzumab-anticorps-monoclonal-traitement-du-cancer-du-sein-precoce-her2 (consulté le juin 03, 2020).
- [19] « Thérapies ciblées - Cancer du sein ». <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Therapies-ciblees> (consulté le févr. 23, 2020).
- [20] « Traitement ciblé pour le cancer du sein - Société canadienne du cancer », *www.cancer.ca*. <https://www.cancer.ca:443/fr-ca/cancer-information/cancer-type/breast/treatment/targeted-therapy/?region=on> (consulté le juin 03, 2020).

- [21] E. Senkus *et al.*, « Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up », *Annals of Oncology*, vol. 26, p. v8-v30, sept. 2015, doi: 10.1093/annonc/mdv298.
- [22] « Les traitements des cancers du sein - Ref : GUISEIN13 | Institut National Du Cancer ». <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Les-traitements-des-cancers-du-sein> (consulté le déc. 21, 2016).
- [23] « Ablation chirurgicale des ganglions lymphatiques axillaires dans le cancer du sein ». [/fr/CD004561/BREASTCA_lablation-chirurgicale-des-ganglions-lymphatiques-axillaires-dans-le-cancer-du-sein](http://www.e-cancer.fr/CD004561/BREASTCA_lablation-chirurgicale-des-ganglions-lymphatiques-axillaires-dans-le-cancer-du-sein) (consulté le févr. 11, 2020).
- [24] S. Zurrida *et al.*, « Radioguided Sentinel Node Biopsy to Avoid Axillary Dissection in Breast Cancer », *Ann Surg Oncol*, vol. 7, n° 1, p. 28-31, janv. 2000, doi: 10.1007/s10434-000-0028-7.
- [25] D. N. Krag *et al.*, « Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial », *Lancet Oncol.*, vol. 11, n° 10, p. 927-933, oct. 2010, doi: 10.1016/S1470-2045(10)70207-2.
- [26] M. Kaufmann, M. Morrow, G. von Minckwitz, et J. R. Harris, « Locoregional treatment of primary breast cancer », *Cancer*, vol. 116, n° 5, p. 1184-1191, 2010, doi: 10.1002/cncr.24874.
- [27] « Prise en charge thérapeutique du carcinome lobulaire in situ », *REVUE GENESIS*. <https://www.revuegenesis.fr/prise-en-charge-therapeutique-du-carcinome-lobulaire-in-situ/> (consulté le févr. 23, 2020).
- [28] « VIDAL - Cancer du sein - Prise en charge ». https://www.vidal.fr/recommandations/4034/cancer_du_sein/prise_en_charge/ (consulté le févr. 23, 2020).
- [29] L. Meyer et A. Ringberg, « A prospective study of psychiatric and psychosocial sequelae of bilateral subcutaneous mastectomy », *Scand J Plast Reconstr Surg*, vol. 20, n° 1, p. 101-107, 1986, doi: 10.3109/02844318609006302.
- [30] C. Ho Quoc et E. Delay, « [Breast reconstruction after mastectomy] », *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, vol. 42, n° 1, p. 29-39, févr. 2013, doi: 10.1016/j.jgyn.2012.09.019.
- [31] L. Meyer et K. Aspegren, « Long-term psychological sequelae of mastectomy and breast conserving treatment for breast cancer », *Acta Oncol*, vol. 28, n° 1, p. 13-18, 1989, doi: 10.3109/02841868909111174.
- [32] R. C. Tait *et al.*, « Persistent Post-Mastectomy Pain: Risk Factors and Current Approaches to Treatment », *J Pain*, vol. 19, n° 12, p. 1367-1383, 2018, doi: 10.1016/j.jpain.2018.06.002.
- [33] E. Masson, « Reconstruction mammaire après mastectomie », *EM-Consulte*. <https://www.em-consulte.com/article/783827/alertePM> (consulté le avr. 29, 2020).
- [34] G. M. Kiebert, J. C. de Haes, et C. J. van de Velde, « The impact of breast-conserving treatment and mastectomy on the quality of life of early-stage breast cancer patients: a review », *J. Clin. Oncol.*, vol. 9, n° 6, p. 1059-1070, juin 1991, doi: 10.1200/JCO.1991.9.6.1059.
- [35] C. A. Wong et L. Bramwell, « Uncertainty and anxiety after mastectomy for breast cancer », *Cancer Nurs*, vol. 15, n° 5, p. 363-371, oct. 1992.
- [36] F. E. F. Thiessen, W. A. A. Tjalma, et T. Tondou, « Breast reconstruction after breast conservation therapy for breast cancer », *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, vol. 230, p. 233-238, nov. 2018, doi: 10.1016/j.ejogrb.2018.03.049.
- [37] K. B. Clough, C. Nos, A. Fitoussi, B. Couturaud, C. Inguenault, et I. Sarfati, « Séquelles esthétiques du traitement conservateur des cancers du sein : une classification pour les reconstructions après tumorectomie », *Annales de Chirurgie Plastique Esthétique*, vol. 53, n° 2, p. 88-101, avr. 2008, doi: 10.1016/j.anplas.2008.01.001.
- [38] E. Delay, J. Gosset, G. Toussoun, T. Delaporte, et M. Delbaere, « Séquelles thérapeutiques du sein après traitement conservateur du cancer du sein », *Annales de Chirurgie Plastique Esthétique*, vol. 53, n° 2, p. 135-152, avr. 2008, doi: 10.1016/j.anplas.2007.10.004.
- [39] M. Reich, « Cancer et image du corps : identité, représentation et symbolique », *L'information psychiatrique*, vol. Volume 85, n° 3, p. 247-254, 2009.
- [40] « Tumorectomie - forum cancer du sein sur lesImpatientes.com ». <http://www.lesimpatientes.com/forum.asp?cid=4&id=106> (consulté le mars 05, 2020).



- [41] « Forum cancer du sein », *Ligue contre le cancer*. <https://www.ligue-cancer.net/forums/cancer-du-sein?page=5> (consulté le mars 05, 2020).
- [42] B. Radecka et M. Litwiniuk, « Breast cancer in young women », *Ginekol. Pol.*, vol. 87, n° 9, p. 659-663, 2016, doi: 10.5603/GP.2016.0062.
- [43] « Les répercussions de la chirurgie », *CHUV*. <https://www.chuv.ch/fr/centredusein/cse-home/patients-et-familles/le-cancer-du-sein/les-traitements/la-chirurgie/les-repercussions/> (consulté le févr. 11, 2020).
- [44] J. H. Rowland, K. A. Desmond, B. E. Meyerowitz, T. R. Belin, G. E. Wyatt, et P. A. Ganz, « Role of breast reconstructive surgery in physical and emotional outcomes among breast cancer survivors », *J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 92, n° 17, p. 1422-1429, sept. 2000, doi: 10.1093/jnci/92.17.1422.
- [45] M. Takada et M. Toi, « Cryosurgery for primary breast cancers, its biological impact, and clinical outcomes », *Int. J. Clin. Oncol.*, vol. 24, n° 6, p. 608-613, juin 2019, doi: 10.1007/s10147-019-01448-4.
- [46] « Cryosurgery for Primary Breast Cancers, Its Biological Impact, and Clinical Outcomes - PubMed ». https://pubmed-ncbi-nlm-nih.gov.proxy.insermbiblio.inist.fr/30982153/?from_term=Cryosurgery+of+breast+cancer.+&from_pos=1 (consulté le juin 03, 2020).
- [47] M. S. Sabel *et al.*, « Cryoablation of early-stage breast cancer: work-in-progress report of a multi-institutional trial », *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 11, n° 5, p. 542-549, mai 2004, doi: 10.1245/ASO.2004.08.003.
- [48] Netgen, « Chirurgie minimalement invasive du cancer du sein », *Revue Médicale Suisse*. <https://www.revmed.ch/RMS/2004/RMS-2485/23867> (consulté le juin 03, 2020).
- [49] A. N. Mirza *et al.*, « Radiofrequency ablation of solid tumors », *Cancer J*, vol. 7, n° 2, p. 95-102, avr. 2001.
- [50] M. Noguchi, M. Earashi, H. Fujii, K. Yokoyama, K. Harada, et K. Tsuneyama, « Radiofrequency ablation of small breast cancer followed by surgical resection », *J Surg Oncol*, vol. 93, n° 2, p. 120-128, févr. 2006, doi: 10.1002/jso.20398.
- [51] S. E. Singletary *et al.*, « Radiofrequency ablation of early-stage invasive breast tumors: an overview », *Cancer J*, vol. 8, n° 2, p. 177-180, avr. 2002, doi: 10.1097/00130404-200203000-00011.
- [52] S. S. Jeffrey *et al.*, « Radiofrequency ablation of breast cancer: first report of an emerging technology », *Arch Surg*, vol. 134, n° 10, p. 1064-1068, oct. 1999, doi: 10.1001/archsurg.134.10.1064.
- [53] F. Izzo *et al.*, « Radiofrequency ablation in patients with primary breast carcinoma: a pilot study in 26 patients », *Cancer*, vol. 92, n° 8, p. 2036-2044, oct. 2001, doi: 10.1002/1097-0142(20011015)92:8<2036::aid-cnrc1542>3.0.co;2-w.
- [54] K. Dowlatshahi, M. Fan, V. E. Gould, K. J. Bloom, et A. Ali, « Stereotactically guided laser therapy of occult breast tumors: work-in-progress report », *Arch Surg*, vol. 135, n° 11, p. 1345-1352, nov. 2000, doi: 10.1001/archsurg.135.11.1345.
- [55] T. L. Huston et R. M. Simmons, « Ablative therapies for the treatment of malignant diseases of the breast », *The American Journal of Surgery*, vol. 189, n° 6, p. 694-701, juin 2005, doi: 10.1016/j.amjsurg.2005.03.011.
- [56] G. Mauri *et al.*, « Technical success, technique efficacy and complications of minimally-invasive imaging-guided percutaneous ablation procedures of breast cancer: A systematic review and meta-analysis », *Eur Radiol*, vol. 27, n° 8, p. 3199-3210, août 2017, doi: 10.1007/s00330-016-4668-9.
- [57] Y. Watanabe *et al.*, « Development of a second-generation radiofrequency ablation using sintered MgFe(2)O(4) needles and alternating magnetic field for human cancer therapy », *Biomed Mater Eng*, vol. 19, n° 2-3, p. 101-110, 2009, doi: 10.3233/BME-2009-0569.
- [58] H. I. Vargas *et al.*, « Focused microwave phased array thermotherapy for ablation of early-stage breast cancer: results of thermal dose escalation », *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 11, n° 2, p. 139-146, févr. 2004, doi: 10.1245/aso.2004.03.059.

- [59] R. A. Gardner *et al.*, « Focused microwave phased array thermotherapy for primary breast cancer », *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 9, n° 4, p. 326-332, mai 2002, doi: 10.1007/bf02573866.
- [60] K. Dowlatshahi, D. S. Francescatti, et K. J. Bloom, « Laser therapy for small breast cancers », *Am. J. Surg.*, vol. 184, n° 4, p. 359-363, oct. 2002, doi: 10.1016/s0002-9610(02)00942-x.
- [61] S. E. Harms, « Percutaneous ablation of breast lesions by radiologists and surgeons », *Breast Dis*, vol. 13, p. 67-75, 2001, doi: 10.3233/bd-2001-13109.
- [62] L. Tafra, S. J. Smith, J. E. Woodward, K. L. Fernandez, K. T. Sawyer, et R. T. Grenko, « Pilot trial of cryoprobe-assisted breast-conserving surgery for small ultrasound-visible cancers », *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 10, n° 9, p. 1018-1024, nov. 2003, doi: 10.1245/aso.2003.04.002.
- [63] W. Zhou *et al.*, « US-guided percutaneous microwave coagulation of small breast cancers: a clinical study », *Radiology*, vol. 263, n° 2, p. 364-373, mai 2012, doi: 10.1148/radiol.12111901.
- [64] M. van den Bosch, B. Daniel, V. Rieke, K. Butts-Pauly, E. Kermit, et S. Jeffrey, « MRI-guided radiofrequency ablation of breast cancer: preliminary clinical experience », *J Magn Reson Imaging*, vol. 27, n° 1, p. 204-208, janv. 2008, doi: 10.1002/jmri.21190.
- [65] M. C. L. Peek, M. Ahmed, A. Napoli, S. Usiskin, R. Baker, et M. Douek, « Minimally invasive ablative techniques in the treatment of breast cancer: a systematic review and meta-analysis », *Int J Hyperthermia*, vol. 33, n° 2, p. 191-202, mars 2017, doi: 10.1080/02656736.2016.1230232.
- [66] H. Furusawa *et al.*, « Magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery of breast cancer: reliability and effectiveness », *J. Am. Coll. Surg.*, vol. 203, n° 1, p. 54-63, juill. 2006, doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2006.04.002.
- [67] W. T. Richards et A. L. Loomis, « THE CHEMICAL EFFECTS OF HIGH FREQUENCY SOUND WAVES I. A PRELIMINARY SURVEY », *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 49, n° 12, p. 3086-3100, déc. 1927, doi: 10.1021/ja01411a015.
- [68] G.f.s., « The physical and biological effects of high-frequency sound-waves of great intensity: R. W. Wood and A. L. Loomis. (Phil. Mag., Sept., 1927) », *Journal of the Franklin Institute*, vol. 205, n° 1, p. 151-153, janv. 1928, doi: 10.1016/S0016-0032(28)92379-0.
- [69] J. G. Lynn et T. J. Putnam, « Histology of Cerebral Lesions Produced by Focused Ultrasound », *Am. J. Pathol.*, vol. 20, n° 3, p. 637-649, mai 1944.
- [70] M. Correia, T. Deffieux, S. Chatelin, J. Provost, M. Tanter, et M. Pernot, « 3D elastic tensor imaging in weakly transversely isotropic soft tissues », *Phys Med Biol*, vol. 63, n° 15, p. 155005, 25 2018, doi: 10.1088/1361-6560/aacfaf.
- [71] V. Barrere, D. Melodelima, S. Catheline, et B. Giammarinaro, « Imaging of Thermal Effects during High-Intensity Ultrasound Treatment in Liver by Passive Elastography: A Preliminary Feasibility in Vitro Study », *Ultrasound in Medicine & Biology*, vol. 46, n° 8, p. 1968-1977, août 2020, doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2020.03.019.
- [72] D. Hsieh et M. S. Plesset, « Theory of Rectified Diffusion of Mass into Gas Bubbles », *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 33, n° 2, p. 206-215, févr. 1961, doi: 10.1121/1.1908621.
- [73] J.-L. Mestas, P. Lenz, et D. Cathignol, « Long-lasting stable cavitation », *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 113, n° 3, p. 1426-1430, févr. 2003, doi: 10.1121/1.1538198.
- [74] P. N. T. Wells, *Biomedical ultrasonics*. London ; New York: Academic Press, 1977.
- [75] K. Hynynen, « The threshold for thermally significant cavitation in dog's thigh muscle in vivo », *Ultrasound Med Biol*, vol. 17, n° 2, p. 157-169, 1991, doi: 10.1016/0301-5629(91)90123-e.
- [76] E. L. Carstensen et H. G. Flynn, « The potential for transient cavitation with microsecond pulses of ultrasound », *Ultrasound Med Biol*, vol. 8, n° 6, p. L720-724, 1982, doi: 10.1016/0301-5629(82)90134-x.
- [77] « Dependence of ultrasonic attenuation and absorption in dog soft tissues on temperature and thermal dose: The Journal of the Acoustical Society of America: Vol 102, No 1 ». <https://asa.scitation.org/doi/abs/10.1121/1.419737> (consulté le mai 07, 2020).
- [78] « Lele: Thresholds and mechanisms of ultrasonic damage... - Google Scholar ». https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Thresholds%20and%20mechanisms%20of%20ultrasonic%20damage%20to%20%E2%80%98organized%E2%80%99%20animal%20tissues&author=PP.%20Lele&publication_year=1977 (consulté le mai 08, 2020).



- [79] S. A. Sapareto et W. C. Dewey, « Thermal dose determination in cancer therapy », *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 10, n° 6, p. 787-800, juin 1984, doi: 10.1016/0360-3016(84)90379-1.
- [80] 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 », *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 102, n° 1, p. 628-634, juill. 1997, doi: 10.1121/1.419737.
- [81] G. C. van Rhoon, T. Samaras, P. S. Yarmolenko, M. W. Dewhurst, E. Neufeld, et N. Kuster, « CEM43°C thermal dose thresholds: a potential guide for magnetic resonance radiofrequency exposure levels? », *Eur Radiol*, vol. 23, n° 8, p. 2215-2227, août 2013, doi: 10.1007/s00330-013-2825-y.
- [82] K. Hynynen et B. A. Lulu, « Hyperthermia in cancer treatment », *Invest Radiol*, vol. 25, n° 7, p. 824-834, juill. 1990, doi: 10.1097/00004424-199007000-00014.
- [83] J. Y. Chapelon, J. Margonari, F. Vernier, F. Gorry, R. Ecochard, et A. Gelet, « In vivo effects of high-intensity ultrasound on prostatic adenocarcinoma Dunning R3327 », *Cancer Res.*, vol. 52, n° 22, p. 6353-6357, nov. 1992.
- [84] J. E. Kennedy, « High-intensity focused ultrasound in the treatment of solid tumours », *Nat. Rev. Cancer*, vol. 5, n° 4, p. 321-327, 2005, doi: 10.1038/nrc1591.
- [85] T. Hostiou *et al.*, « Salvage high-intensity focused ultrasound for locally recurrent prostate cancer after low-dose-rate brachytherapy: oncological and functional outcomes », *BJU Int.*, vol. 124, n° 5, p. 746-757, 2019, doi: 10.1111/bju.14838.
- [86] W. J. Fry et F. Dunn, « ULTRASOUND: ANALYSIS AND EXPERIMENTAL METHODS IN BIOLOGICAL RESEARCH », in *Special Methods*, Elsevier, 1962, p. 261-394.
- [87] S. Li et P.-H. Wu, « Magnetic resonance image-guided versus ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound in the treatment of breast cancer », *Chin J Cancer*, vol. 32, n° 8, p. 441-452, août 2013, doi: 10.5732/cjc.012.10104.
- [88] A. C. Schmitz, D. Gianfelice, B. L. Daniel, W. P. T. M. Mali, et M. a. a. J. van den Bosch, « Image-guided focused ultrasound ablation of breast cancer: current status, challenges, and future directions », *Eur Radiol*, vol. 18, n° 7, p. 1431-1441, juill. 2008, doi: 10.1007/s00330-008-0906-0.
- [89] F. Bruno *et al.*, « An experience-based review of HIFU in functional interventional neuroradiology: transcranial MRgFUS thalamotomy for treatment of tremor », *Radiol Med*, vol. 125, n° 9, p. 877-886, sept. 2020, doi: 10.1007/s11547-020-01186-y.
- [90] Y.-S. Park, N. Y. Jung, Y. C. Na, et J. W. Chang, « Four-year follow-up results of magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor », *Mov. Disord.*, vol. 34, n° 5, p. 727-734, 2019, doi: 10.1002/mds.27637.
- [91] O. Rouvière *et al.*, « Use of prostate systematic and targeted biopsy on the basis of multiparametric MRI in biopsy-naive patients (MRI-FIRST): a prospective, multicentre, paired diagnostic study », *Lancet Oncol.*, vol. 20, n° 1, p. 100-109, 2019, doi: 10.1016/S1470-2045(18)30569-2.
- [92] O. Rouvière *et al.*, « Prostate cancer ablation with transrectal high-intensity focused ultrasound: assessment of tissue destruction with contrast-enhanced US », *Radiology*, vol. 259, n° 2, p. 583-591, mai 2011, doi: 10.1148/radiol.11101489.
- [93] « State of the Technology - Focused Ultrasound Foundation ». <https://www.fusfoundation.org/the-technology/state-of-the-technology> (consulté le mai 11, 2020).
- [94] K. Hynynen *et al.*, « MR imaging-guided focused ultrasound surgery of fibroadenomas in the breast: a feasibility study », *Radiology*, vol. 219, n° 1, p. 176-185, avr. 2001, doi: 10.1148/radiology.219.1.r01ap02176.
- [95] L. G. Merckel *et al.*, « First clinical experience with a dedicated MRI-guided high-intensity focused ultrasound system for breast cancer ablation », *Eur Radiol*, vol. 26, n° 11, p. 4037-4046, 2016, doi: 10.1007/s00330-016-4222-9.
- [96] F. M. Knuttel *et al.*, « Early health technology assessment of magnetic resonance-guided high intensity focused ultrasound ablation for the treatment of early-stage breast cancer », *J Ther Ultrasound*, vol. 5, août 2017, doi: 10.1186/s40349-017-0101-3.

- [97] R. Deckers *et al.*, « Performance analysis of a dedicated breast MR-HIFU system for tumor ablation in breast cancer patients », *Phys Med Biol*, vol. 60, n° 14, p. 5527-5542, juill. 2015, doi: 10.1088/0031-9155/60/14/5527.
- [98] F. Wu *et al.*, « A randomised clinical trial of high-intensity focused ultrasound ablation for the treatment of patients with localised breast cancer », *Br. J. Cancer*, vol. 89, n° 12, p. 2227-2233, déc. 2003, doi: 10.1038/sj.bjc.6601411.
- [99] L.-W. Kuo *et al.*, « Development of an MRI-Compatible High-Intensity Focused Ultrasound Phased Array Transducer Dedicated for Breast Tumor Treatment », *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, vol. 65, n° 8, p. 1423-1432, août 2018, doi: 10.1109/TUFFC.2018.2841418.
- [100] M. C. L. Peek *et al.*, « High-intensity focused ultrasound in the treatment of breast tumours », *Ecancermedicalscience*, vol. 12, janv. 2018, doi: 10.3332/ecancer.2018.794.
- [101] L. G. Merckel *et al.*, « MR-guided high-intensity focused ultrasound ablation of breast cancer with a dedicated breast platform », *Cardiovasc Intervent Radiol*, vol. 36, n° 2, p. 292-301, avr. 2013, doi: 10.1007/s00270-012-0526-6.
- [102] C. Mougnot, M. Köhler, M. Tillander, C. Moonen, L. W. Bartels, et G. Ehnholm, « Large aperture transducer designed for MR-HIFU treatment of breast tumors », *AIP Conference Proceedings*, vol. 1481, n° 1, p. 250-253, oct. 2012, doi: 10.1063/1.4757343.
- [103] F. Wu, G. ter Haar, et W. R. Chen, « High-intensity focused ultrasound ablation of breast cancer », *Expert Rev Anticancer Ther*, vol. 7, n° 6, p. 823-831, juin 2007, doi: 10.1586/14737140.7.6.823.
- [104] F. Wu *et al.*, « "Wide local ablation" of localized breast cancer using high intensity focused ultrasound », *J Surg Oncol*, vol. 96, n° 2, p. 130-136, août 2007, doi: 10.1002/jso.20769.
- [105] « Cancer-du-sein-Du-diagnostic-au-suivi-20161129.pdf ». Consulté le: août 11, 2020. [En ligne]. Disponible sur: <https://ressources-aura.fr/wp-content/uploads/2018/07/Cancer-du-sein-Du-diagnostic-au-suivi-20161129.pdf>.
- [106] J. Ferlay *et al.*, « Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods », *Int. J. Cancer*, vol. 144, n° 8, p. 1941-1953, 15 2019, doi: 10.1002/ijc.31937.
- [107] M. Espié, A. S. Hamy, S. Eskenazy, C. Cuvier, et S. Giacchetti, « Épidémiologie du cancer du sein », *Le Sein*, vol. 1, p. 339-347, 2012.
- [108] G. Carioli, M. Malvezzi, T. Rodriguez, P. Bertuccio, E. Negri, et C. La Vecchia, « Trends and predictions to 2020 in breast cancer mortality in Europe », *The Breast*, vol. 36, p. 89-95, déc. 2017, doi: 10.1016/j.breast.2017.06.003.
- [109] F. M. Knuttel *et al.*, « Magnetic Resonance-Guided High Intensity Focused Ultrasound Ablation of Breast Cancer », *Adv. Exp. Med. Biol.*, vol. 880, p. 65-81, 2016, doi: 10.1007/978-3-319-22536-4_4.
- [110] M. C. L. Peek *et al.*, « Systematic review of high-intensity focused ultrasound ablation in the treatment of breast cancer », *Br J Surg*, vol. 102, n° 8, p. 873-882; discussion 882, juill. 2015, doi: 10.1002/bjs.9793.
- [111] A. Payne *et al.*, « In vivo evaluation of a breast-specific magnetic resonance guided focused ultrasound system in a goat udder model », *Med Phys*, vol. 40, n° 7, p. 073302, juill. 2013, doi: 10.1118/1.4811103.
- [112] IT'IS Foundation, « Tissue Properties Database V3.1 », 2016, doi: 10.13099/VIP21000-03-1.
- [113] A. Dupre *et al.*, « Evaluation of the Feasibility, Safety, and Accuracy of an Intraoperative High-intensity Focused Ultrasound Device for Treating Liver Metastases », *J Vis Exp*, n° 143, 09 2019, doi: 10.3791/57964.
- [114] W. A. N'Djin, D. Melodelima, F. Schenone, M. Rivoire, et J. Y. Chapelon, « Assisted hepatic resection using a toroidal HIFU device: an in vivo comparative study in pig », *Med Phys*, vol. 38, n° 4, p. 1769-1778, avr. 2011, doi: 10.1118/1.3551985.
- [115] J. Vincenot, D. Melodelima, F. Chavrier, A. Vignot, A. Kocot, et J.-Y. Chapelon, « Electronic beam steering used with a toroidal HIFU transducer substantially increases the coagulated volume », *Ultrasound Med Biol*, vol. 39, n° 7, p. 1241-1254, juill. 2013, doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2013.01.019.



- [116] Dupré et D. A. al et, « Evaluation of the Feasibility, Safety, and Accuracy of an Intraoperative High-intensity Focused Ultrasound Device for Treating Liver Metastases. - PubMed - NCBI ». <https://www-ncbi-nlm-nih-gov.proxy.insermbiblio.inist.fr/pubmed/30688290> (consulté le févr. 12, 2020).
- [117] A. Dupré *et al.*, « First clinical experience of intra-operative high intensity focused ultrasound in patients with colorectal liver metastases: a phase I-IIa study », *PLoS ONE*, vol. 10, n° 2, p. e0118212, 2015, doi: 10.1371/journal.pone.0118212.
- [118] D. Melodelima et M. D. al et, « Thermal ablation by high-intensity-focused ultrasound using a toroid transducer increases the coagulated volume. Results of animal experiments. - PubMed - NCBI ». <https://www-ncbi-nlm-nih-gov.proxy.insermbiblio.inist.fr/pubmed/19081666> (consulté le févr. 12, 2020).
- [119] D. Melodelima, W. A. N'Djin, J. Favre-Cabrera, H. Parmentier, M. Rivoire, et J. Y. Chapelon, « Thermal ablation produced using a surgical toroidal high-intensity focused ultrasound device is independent from hepatic inflow occlusion », *Phys Med Biol*, vol. 54, n° 20, p. 6353-6368, oct. 2009, doi: 10.1088/0031-9155/54/20/021.
- [120] D. Melodelima, W. A. N'Djin, H. Parmentier, S. Chesnais, M. Rivoire, et J.-Y. Chapelon, « Ultrasound surgery with a toric transducer allows the treatment of large volumes over short periods of time », *Appl. Phys. Lett.*, vol. 91, n° 19, p. 193901, nov. 2007, doi: 10.1063/1.2805113.
- [121] A. Payne *et al.*, « In vivo evaluation of a breast-specific magnetic resonance guided focused ultrasound system in a goat udder model », *Med Phys*, vol. 40, n° 7, p. 073302, juill. 2013, doi: 10.1118/1.4811103.
- [122] H. G. Nasief, I. M. Rosado-Mendez, J. A. Zagzebski, et T. J. Hall, « Acoustic Properties of Breast Fat », *J Ultrasound Med*, vol. 34, n° 11, p. 2007-2016, nov. 2015, doi: 10.7863/ultra.14.07039.
- [123] D. Melodelima, W. A. N'Djin, H. Parmentier, S. Chesnais, M. Rivoire, et J.-Y. Chapelon, « Thermal ablation by high-intensity-focused ultrasound using a toroid transducer increases the coagulated volume. Results of animal experiments », *Ultrasound Med Biol*, vol. 35, n° 3, p. 425-435, mars 2009, doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2008.09.020.
- [124] IT'IS Foundation, « Tissue Properties Database V4.0 ». IT'IS Foundation, 2018, doi: 10.13099/VIP21000-04-0.
- [125] H. T. O'Neil, « Theory of Focusing Radiators », *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 21, n° 5, p. 516-526, sept. 1949, doi: 10.1121/1.1906542.
- [126] null Chavier, null Chapelon, null Gelet, et null Cathignol, « Modeling of high-intensity focused ultrasound-induced lesions in the presence of cavitation bubbles », *J. Acoust. Soc. Am.*, vol. 108, n° 1, p. 432-440, juill. 2000, doi: 10.1121/1.429476.
- [127] H. H. Pennes, « Temperature of skeletal muscle in cerebral hemiplegia and paralysis agitans », *Arch Neurol Psychiatry*, vol. 62, n° 3, p. 269-279, sept. 1949, doi: 10.1001/archneurpsyc.1949.02310150016002.
- [128] W. A. N'Djin, J.-Y. Chapelon, et D. Melodelima, « An Ultrasound Image-Based Dynamic Fusion Modeling Method for Predicting the Quantitative Impact of In Vivo Liver Motion on Intraoperative HIFU Therapies: Investigations in a Porcine Model », *PLoS ONE*, vol. 10, n° 9, p. e0137317, 2015, doi: 10.1371/journal.pone.0137317.
- [129] M. de Bruijne, B. van der Holt, G. C. van Rhoon, et J. van der Zee, « Evaluation of CEM43 degrees CT90 thermal dose in superficial hyperthermia: a retrospective analysis », *Strahlenther Onkol*, vol. 186, n° 8, p. 436-443, août 2010, doi: 10.1007/s00066-010-2146-x.
- [130] J. L. Raymond, R. O. Cleveland, et R. A. Roy, « HIFU-induced changes in optical scattering and absorption of tissue over nine orders of thermal dose », *Phys Med Biol*, vol. 63, n° 24, p. 245001, déc. 2018, doi: 10.1088/1361-6560/aaed69.
- [131] M. Muller, J.-L. Gennisson, T. Deffieux, M. Tanter, et M. Fink, « Quantitative viscoelasticity mapping of human liver using supersonic shear imaging: preliminary in vivo feasibility study », *Ultrasound Med Biol*, vol. 35, n° 2, p. 219-229, févr. 2009, doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2008.08.018.
- [132] J. Bercoff, M. Tanter, et M. Fink, « Supersonic shear imaging: a new technique for soft tissue elasticity mapping », *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, vol. 51, n° 4, p. 396-409, avr. 2004, doi: 10.1109/tuffc.2004.1295425.

- [133] L. Sandrin *et al.*, « Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis », *Ultrasound Med Biol*, vol. 29, n° 12, p. 1705-1713, déc. 2003, doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2003.07.001.
- [134] L. Sandrin, M. Tanter, J.-L. Gennisson, S. Catheline, et M. Fink, « Shear elasticity probe for soft tissues with 1-D transient elastography », *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, vol. 49, n° 4, p. 436-446, avr. 2002, doi: 10.1109/58.996561.
- [135] M. Campillo et A. Paul, « Long-Range Correlations in the Diffuse Seismic Coda », *Science*, vol. 299, n° 5606, p. 547-549, janv. 2003, doi: 10.1126/science.1078551.
- [136] S. Catheline, N. Benech, J. Brum, et C. Negreira, « Time Reversal of Elastic Waves in Soft Solids », *Phys. Rev. Lett.*, vol. 100, n° 6, p. 064301, févr. 2008, doi: 10.1103/PhysRevLett.100.064301.
- [137] M. Fink, « Time Reversed Acoustics », *Physics Today*, vol. 50, n° 3, p. 34, janv. 2008, doi: 10.1063/1.881692.
- [138] T. Gallot, S. Catheline, P. Roux, J. Brum, N. Benech, et C. Negreira, « Passive elastography: shear-wave tomography from physiological-noise correlation in soft tissues », *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, vol. 58, n° 6, p. 1122-1126, juin 2011, doi: 10.1109/TUFFC.2011.1920.
- [139] G. Montaldo, M. Tanter, J. Bercoff, N. Benech, et M. Fink, « Coherent plane-wave compounding for very high frame rate ultrasonography and transient elastography », *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, vol. 56, n° 3, p. 489-506, mars 2009, doi: 10.1109/TUFFC.2009.1067.
- [140] null Chavier, null Chapelon, null Gelet, et null Cathignol, « Modeling of high-intensity focused ultrasound-induced lesions in the presence of cavitation bubbles », *J. Acoust. Soc. Am.*, vol. 108, n° 1, p. 432-440, juill. 2000, doi: 10.1121/1.429476.
- [141] R. M. Golub *et al.*, « Differentiation of breast tumors by ultrasonic tissue characterization », *J Ultrasound Med*, vol. 12, n° 10, p. 601-608, oct. 1993, doi: 10.7863/jum.1993.12.10.601.
- [142] F. T. D'Astous et F. S. Foster, « Frequency dependence of ultrasound attenuation and backscatter in breast tissue », *Ultrasound Med Biol*, vol. 12, n° 10, p. 795-808, oct. 1986, doi: 10.1016/0301-5629(86)90077-3.
- [143] F. S. Foster, M. Strban, et G. Austin, « The ultrasound macroscope: initial studies of breast tissue », *Ultrason Imaging*, vol. 6, n° 3, p. 243-261, juill. 1984, doi: 10.1177/016173468400600301.
- [144] P. D. Edmonds *et al.*, « Ultrasound tissue characterization of breast biopsy specimens », *Ultrason Imaging*, vol. 13, n° 2, p. 162-185, avr. 1991, doi: 10.1177/016173469101300204.
- [145] L. Landini, R. Sarnelli, et F. Squartini, « Frequency-dependent attenuation in breast tissue characterization », *Ultrasound Med Biol*, vol. 11, n° 4, p. 599-603, août 1985, doi: 10.1016/0301-5629(85)90031-6.
- [146] C. I. Lee, L. E. Chen, et J. G. Elmore, « Risk-Based Breast Cancer Screening: Implications of Breast Density », *Med Clin North Am*, vol. 101, n° 4, p. 725-741, juill. 2017, doi: 10.1016/j.mcna.2017.03.005.
- [147] K. J. Parker, « Ultrasonic attenuation and absorption in liver tissue », *Ultrasound Med Biol*, vol. 9, n° 4, p. 363-369, août 1983, doi: 10.1016/0301-5629(83)90089-3.
- [148] J. Ophir *et al.*, « Attenuation estimation in reflection: progress and prospects », *Ultrason Imaging*, vol. 6, n° 4, p. 349-395, oct. 1984, doi: 10.1177/016173468400600401.
- [149] M. L. Palmeri, K. D. Frinkley, K. G. Oldenburg, et K. R. Nightingale, « Characterizing acoustic attenuation of homogeneous media using focused impulsive acoustic radiation force », *Ultrason Imaging*, vol. 28, n° 2, p. 114-128, avr. 2006, doi: 10.1177/016173460602800204.
- [150] J. Chen, G. Y. Hou, F. Marquet, Y. Han, F. Camarena, et E. Konofagou, « Radiation-force-based estimation of acoustic attenuation using harmonic motion imaging (HMI) in phantoms and in vitro livers before and after HIFU ablation », *Phys Med Biol*, vol. 60, n° 19, p. 7499-7512, oct. 2015, doi: 10.1088/0031-9155/60/19/7499.
- [151] R. L. Clarke, N. L. Bush, et G. R. Ter Haar, « The changes in acoustic attenuation due to in vitro heating », *Ultrasound Med Biol*, vol. 29, n° 1, p. 127-135, janv. 2003, doi: 10.1016/s0301-5629(02)00693-2.
- [152] F. A. Duck, *Physical Properties of Tissues: A Comprehensive Reference Book*. Academic Press, 2013.



- [153] M. W. Dewhirst, B. L. Viglianti, M. Lora-Michiels, P. J. Hoopes, et M. Hanson, « THERMAL DOSE REQUIREMENT FOR TISSUE EFFECT: EXPERIMENTAL AND CLINICAL FINDINGS », *Proc SPIE Int Soc Opt Eng*, vol. 4954, p. 37, juin 2003, doi: 10.1117/12.476637.
- [154] L. M. Hinkelman, D. L. Liu, R. C. Waag, Q. Zhu, et B. D. Steinberg, « Measurement and correction of ultrasonic pulse distortion produced by the human breast », *J. Acoust. Soc. Am.*, vol. 97, n° 3, p. 1958-1969, mars 1995.
- [155] T. D. Mast, « Two- and three-dimensional simulations of ultrasonic propagation through human breast tissue », *Acoustics Research Letters Online*, vol. 3, n° 2, p. 53-58, avr. 2002, doi: 10.1121/1.1447722.
- [156] A. I. Farrer *et al.*, « Phase aberration simulation study of MRgFUS breast treatments », *Med Phys*, vol. 43, n° 3, p. 1374-1384, mars 2016, doi: 10.1118/1.4941013.
- [157] K. Okita *et al.*, « Effects of breast structure on high-intensity focused ultrasound focal error », *J Ther Ultrasound*, vol. 6, juin 2018, doi: 10.1186/s40349-018-0111-9.
- [158] W. A. N'Djin, D. Melodelima, H. Parmentier, S. Chesnais, M. Rivoire, et J. Y. Chapelon, « Utility of a tumor-mimic model for the evaluation of the accuracy of HIFU treatments. results of in vitro experiments in the liver », *Ultrasound Med Biol*, vol. 34, n° 12, p. 1934-1943, déc. 2008, doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2008.04.012.
- [159] B. Arnal, M. Pernot, et M. Tanter, « Monitoring of thermal therapy based on shear modulus changes: II. Shear wave imaging of thermal lesions », *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, vol. 58, n° 8, p. 1603-1611, août 2011, doi: 10.1109/TUFFC.2011.1987.
- [160] R. Platt *et al.*, « Perioperative antibiotic prophylaxis and wound infection following breast surgery », *J. Antimicrob. Chemother.*, vol. 31 Suppl B, p. 43-48, févr. 1993, doi: 10.1093/jac/31.suppl_b.43.
- [161] A. F. Vitug et L. A. Newman, « Complications in Breast Surgery », *Surgical Clinics of North America*, vol. 87, n° 2, p. 431-451, avr. 2007, doi: 10.1016/j.suc.2007.01.005.
- [162] E. Bastiaannet *et al.*, « Breast cancer in elderly compared to younger patients in the Netherlands: stage at diagnosis, treatment and survival in 127,805 unselected patients », *Breast Cancer Res. Treat.*, vol. 124, n° 3, p. 801-807, déc. 2010, doi: 10.1007/s10549-010-0898-8.
- [163] M. K. Mejdahl, K. G. Andersen, R. Gärtner, N. Kroman, et H. Kehlet, « Persistent pain and sensory disturbances after treatment for breast cancer: six year nationwide follow-up study », *BMJ*, vol. 346, p. f1865, avr. 2013, doi: 10.1136/bmj.f1865.
- [164] K. B. Clough, J. Cuminet, A. Fitoussi, C. Nos, et V. Mosseri, « Cosmetic sequelae after conservative treatment for breast cancer: classification and results of surgical correction », *Ann Plast Surg*, vol. 41, n° 5, p. 471-481, nov. 1998, doi: 10.1097/0000637-199811000-00004.
- [165] C. D'Aniello, L. Grimaldi, A. Barbato, B. Bosi, et A. Carli, « Cosmetic results in 242 patients treated by conservative surgery for breast cancer », *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg*, vol. 33, n° 4, p. 419-422, déc. 1999, doi: 10.1080/02844319950159136.
- [166] U. F. O. Themes, « Reconstruction of Partial Mastectomy Defects: Classifications and Methods », *Plastic Surgery Key*, sept. 23, 2016. <https://plasticsurgerykey.com/reconstruction-of-partial-mastectomy-defects-classifications-and-methods/> (consulté le mars 03, 2020).
- [167] E. Delay, J. Gosset, G. Toussoun, T. Delaporte, et M. Delbaere, « [Post-treatment sequelae after breast cancer conservative surgery] », *Ann Chir Plast Esthet*, vol. 53, n° 2, p. 135-152, avr. 2008, doi: 10.1016/j.anplas.2007.10.004.
- [168] M. A. Enien, N. Ibrahim, W. Makar, D. Darwish, et M. Gaber, « Health-related quality of life: Impact of surgery and treatment modality in breast cancer », *J Cancer Res Ther*, vol. 14, n° 5, p. 957-963, sept. 2018, doi: 10.4103/0973-1482.183214.
- [169] K. B. Clough, C. Nos, A. Fitoussi, B. Couturaud, C. Inguenault, et I. Sarfati, « [Partial reconstruction after conservative treatment for breast cancer: classification of sequelae and treatment options] », *Ann Chir Plast Esthet*, vol. 53, n° 2, p. 88-101, avr. 2008, doi: 10.1016/j.anplas.2008.01.001.
- [170] J. M. Hannoun-Levi, « [Treatment of breast and uterus cancer: physiological and psychological impact on sexual function] », *Cancer Radiother*, vol. 9, n° 3, p. 175-182, mai 2005, doi: 10.1016/j.canrad.2004.11.005.

- [171] J.-F. Aubry *et al.*, « The road to clinical use of high-intensity focused ultrasound for liver cancer: technical and clinical consensus », *J Ther Ultrasound*, vol. 1, p. 13, 2013, doi: 10.1186/2050-5736-1-13.
- [172] L. Curiel, F. Chavrier, R. Souchon, A. Birer, et J. Y. Chapelon, « 1.5-D high intensity focused ultrasound array for non-invasive prostate cancer surgery », *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, vol. 49, n° 2, p. 231-242, févr. 2002, doi: 10.1109/58.985707.
- [173] H. Parmentier *et al.*, « High-intensity focused ultrasound ablation for the treatment of colorectal liver metastases during an open procedure: study on the pig », *Ann. Surg.*, vol. 249, n° 1, p. 129-136, janv. 2009, doi: 10.1097/SLA.0b013e31818c70b6.
- [174] R. C. Preston, Éd., *Output Measurements for Medical Ultrasound*. London: Springer-Verlag, 1991.
- [175] A. Dupré *et al.*, « Efficacy of high-intensity focused ultrasound-assisted hepatic resection (HIFU-AR) on blood loss reduction in patients with liver metastases requiring hepatectomy: study protocol for a randomized controlled trial », *Trials*, vol. 18, n° 1, p. 57, 06 2017, doi: 10.1186/s13063-017-1801-2.



Résumé en Français

Les ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU) sont reconnus et couramment utilisés dans le domaine médical pour le traitement des tumeurs solides. Cette technique permet une destruction localisée des tissus biologiques par élévation de la température. Ce manuscrit décrit la conception et l'utilisation d'un système thérapeutique et d'une nouvelle solution de focalisation brevetée, ayant pour objectif principal le traitement non invasif des adénocarcinomes mammaires. Dans un premier temps, un dispositif existant destiné au traitement surfacique des métastases hépatiques et en cours d'évaluation clinique a été utilisé. Une étude *ex vivo* sur échantillons humains de tissu mammaire a permis de montrer la possibilité de déposer de la pression en profondeur de façon non invasive. Basé sur cette étude, le développement d'une nouvelle modalité de focalisation a été entrepris dans le but d'élargir le volume traité sans impliquer des temps de traitement supérieur à la minute et des déplacements mécaniques du dispositif. Cette modalité a permis d'augmenter de 30 % le volume traité par le dispositif existant sans augmenter le temps de traitement. Compte tenu des limites du dispositif existant et de la nouvelle solution à intégrer, un nouveau dispositif a été conçu et fabriqué dans le but de répondre aux besoins des traitements des adénocarcinomes mammaires. La focalisation naturelle de ce transducteur permet de déposer de la pression en profondeur. Si la nouvelle modalité de focalisation électronique est utilisée, un champ de pression élargi est émis, permettant ainsi d'augmenter le volume de traitement. Les performances de cette sonde de traitement ont été évaluées numériquement puis validées lors d'expérimentations préliminaires *in vitro* sur des tissus hépatiques et lors d'une étude *ex vivo* sur des échantillons humains de tissu mammaire. Ces travaux représentent la première étape de l'élaboration d'un traitement HIFU pour traiter les adénocarcinomes mammaires avec un dispositif HIFU non-invasif, guidé par échographie et utilisable manuellement.

Résumé en Anglais

High Intensity Focused Ultrasound (HIFU) is a technique commonly used in the medical field for the treatment of solid tumors. This therapeutic strategy allows for the localized destruction of biological tissue by temperature elevation. This manuscript describes the design and utilization of a therapeutic system and a novel, patented focalization technique for non-invasive treatment of mammary adenocarcinomas. In a first instance, an existing device that has been previously used for intraoperative treatment of hepatic metastases, and one that is currently undergoing clinical trials, was used. An *ex vivo* study on human mammary samples demonstrated the possibility of applying pressures on deep tissue layers in a non-invasive manner. Based on this study, the development of a new focalization modality was developed to provide larger treated volumes while yielding treatment times under a minute and eliminating the need for mechanical steering of the device. This new modality provided treated volumes 30% larger than those produced by the existing device with no changes to treatment time. Given the limitations of the existing device, in addition to the need of integrating the new focalization strategy, a new device was designed and specifically fabricated to meet the demands for treating mammary adenocarcinomas. The natural focalization of this novel transducer allows for depositing pressure deep in tissue. When the new focalization modality is used, a larger pressure field produces increased treated volumes. The performance provided by the novel probe was first characterized through modeling studies. These results were then validated through preliminary *in vitro* studies on hepatic tissues as well as in *ex vivo* studies on human mammary tissue samples. This work represents the first stage of development of a HIFU treatment for mammary adenocarcinomas using a novel, non-invasive and image-guided HIFU device that can be used manually.
