



HAL
open science

Développement d'un traitement non invasif des tumeurs hépatiques par ultrasons focalisés

Sophie Cambronero

► **To cite this version:**

Sophie Cambronero. Développement d'un traitement non invasif des tumeurs hépatiques par ultrasons focalisés. Médecine humaine et pathologie. Université Claude Bernard - Lyon I, 2022. Français. NNT : 2022LYO10234 . tel-04428212

HAL Id: tel-04428212

<https://theses.hal.science/tel-04428212v1>

Submitted on 31 Jan 2024

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.



THESE de DOCTORAT DE L'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

**Ecole Doctorale N° 205
Ecole Doctorale Interdisciplinaire Sciences Santé (EDISS)**

Discipline : Santé

Soutenue publiquement le 13/12/2022, par :
Sophie CAMBRONERO

Développement d'un traitement non invasif des tumeurs hépatiques par ultrasons focalisés

Devant le jury composé de :

PERNOT Mathieu	Directeur de Recherche	Physics for Medicine	Président
TER HAAR Gail	Professeure	ICR	Rapporteuse
CURIEL Laura	Professeure Associée	Calgary University	Rapporteuse
MILOT Laurent	Professeur Universitaire Praticien Hospitalier	Université Lyon 1	Examineur
DUPRE Aurélien	Praticien Hospitalier	Centre Léon Bérard	Examineur
MELODELIMA David	Directeur de Recherche	LabTAU	Directeur de thèse

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES	3
REMERCIEMENTS	5
INTRODUCTION GENERALE	9
CHAPITRE I. CONTEXTE MEDICAL ET TECHNOLOGIQUE DE L'ETUDE.....	11
1. PHYSIOLOGIE HEPATIQUE.....	12
2. LES CANCERS DU FOIE.....	13
2.1 <i>Tumeurs hépatiques primaires</i>	13
2.2 <i>Tumeurs hépatiques secondaires</i>	16
2.3 <i>Conclusion</i>	18
3. ULTRASONS THERAPEUTIQUES	19
3.1 <i>Introduction</i>	19
3.2 <i>Génération</i>	19
3.3 <i>Propagation ultrasonore</i>	21
3.4 <i>Effets biologiques sur les tissus</i>	23
3.5 <i>Ultrasons focalisés de haute intensité</i>	26
3.6 <i>Applications des HIFU pour les tumeurs hépatiques</i>	30
4. TRANSDUCTEURS HIFU A GEOMETRIE TORIQUE CROISEE.....	34
4.1 <i>Géométrie torique croisée</i>	34
4.2 <i>Focalisation naturelle torique</i>	35
4.3 <i>Etat de l'art de la technologie</i>	36
5. CONCLUSION CHAPITRE I.....	41
CHAPITRE II. NOUVELLES APPLICATIONS HEPATIQUES AVEC LE DISPOSITIF TORIQUE PEROPERATOIRE	
MFOCUS 43	
1. TRAITEMENT PEROPERATOIRE DU CONFLUENT CAVO-SUS HEPATIQUE AVEC UN TRANSDUCTEUR HIFU TORIQUE. ETUDE <i>IN</i>	
<i>VIVO</i> SUR UN MODELE PORCIN.	44
1.1 <i>Contexte médical et épidémiologie</i>	44
1.2 <i>Matériel et méthode</i>	46
1.3 <i>Résultats</i>	49
1.4 <i>Discussion</i>	56
2. PREMIERES APPLICATIONS NON INVASIVES POUR LE TRAITEMENT HIFU DES TISSUS HEPATIQUES AVEC UN TRANSDUCTEUR	
TORIQUE	58
2.1 <i>Contexte médical</i>	58
2.2 <i>Matériel et méthode</i>	59
2.3 <i>Résultats</i>	65
2.4 <i>Discussion</i>	70
3. CONCLUSION DU CHAPITRE II	72
CHAPITRE III. DEVELOPPEMENT D'UN SYSTEME DE CIBLAGE DES TRAITEMENTS HIFU NON INVASIFS	74
1. CONTEXTE	75
2. DESCRIPTION ET MISE EN PLACE D'UN NOUVEAU SYSTEME DE CIBLAGE	76
2.1 <i>Principe</i>	76
2.2 <i>Développement de l'appareillage d'alignement</i>	81
3. APPLICATION POUR LE DEVELOPPEMENT D'UN TRAITEMENT HIFU DU SYNDROME TRANSFUSEUR-TRANSFUSE.....	84
3.1 <i>Contexte médical</i>	84
3.2 <i>Matériel et méthode</i>	86
3.3 <i>Résultats</i>	88
4. APPLICATION POUR LE TRAITEMENT NON INVASIF DES TUMEURS CANINES DE LA VESSIE	91
4.1 <i>Contexte médical</i>	91

4.2	<i>Matériel et méthode</i>	92
4.3	<i>Résultats</i>	93
5.	DISCUSSION GENERALE.....	95
6.	CONCLUSION DU CHAPITRE III	97
CHAPITRE IV. DEVELOPPEMENT D'UNE SONDE HIFU TORIQUE DEDIEE AU TRAITEMENT NON INVASIF DES TUMEURS HEPATIQUES.....		98
1.	INTRODUCTION.....	99
2.	DEFINITION DES CARACTERISTIQUES DU TRANSDUCTEUR	99
2.1	<i>Contraintes anatomiques</i>	99
3.	PREMIERE DEFINITION DES CARACTERISTIQUES GEOMETRIQUES DU TRANSDUCTEUR.....	101
3.1	<i>Méthode</i>	101
3.2	<i>Caractéristiques retenues</i>	104
4.	ELARGISSEMENT DU VOLUME TRAITÉ PAR FOCALISATION MULTI-TORIQUE.....	105
4.1	<i>Principe de focalisation multi-torique</i>	105
4.2	<i>Application du principe de focalisation multi-torique au transducteur TONUS</i>	108
4.3	<i>Optimisation du dépôt de pression en focalisation multi-torique</i>	110
4.4	<i>Caractéristiques du transducteur TONUS</i>	117
4.5	<i>Discussion</i>	121
5.	REALISATION DU PROTOTYPE	121
5.1	<i>Imagerie</i>	121
5.2	<i>Conception mécanique</i>	123
5.3	<i>Conception électronique</i>	128
5.4	<i>Adaptation d'impédance</i>	131
6.	CONCLUSION.....	134
CHAPITRE V. CARACTERISATION DU DISPOSITIF TONUS ET PREMIERE APPLICATION PRECLINIQUE.....		136
1.	CARACTERISATION DU DISPOSITIF	137
1.1	<i>Calibration de la sonde HIFU</i>	137
1.2	<i>Mesure de champs de pression</i>	140
1.3	<i>Conclusion et discussion</i>	148
2.	ETUDE NUMERIQUE EN VUE DES PREMIERES APPLICATIONS PRECLINIQUES SUR MODELE PORCIN	148
2.1	<i>Matériel et Méthode</i>	149
2.2	<i>Résultats</i>	149
2.3	<i>Conclusion</i>	152
3.	ESSAIS PRELIMINAIRES <i>IN VITRO</i>	152
3.1	<i>Matériel et méthode</i>	152
3.2	<i>Résultats</i>	153
4.	ESSAIS <i>IN VIVO</i>	157
4.1	<i>Matériel et méthode</i>	157
4.2	<i>Résultats</i>	159
4.3	<i>Discussion</i>	162
5.	CONCLUSION CHAPITRE V.....	163
	CONCLUSION GENERALE	164
	REFERENCES DE L'AUTEUR SUR LE SUJET	166
	BIBLIOGRAPHIE.....	168
	RESUME.....	177
	ABSTRACT	177

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier tous les membres du jury pour le temps que vous avez consacré à la relecture et à l'évaluation de ces travaux malgré des emplois du temps bien chargés. Je remercie tout particulièrement le Dr. Pernot pour avoir pris la présidence de ce jury. Je remercie aussi mes rapporteuses, le Pr. ter Haar et le Dr. Curiel pour avoir relu avec une attention particulière ces travaux. Je remercie enfin le Pr. Milot et le Dr. Dupré pour avoir apporté leur expertise médicale lors de nos échanges. Sur une note plus personnelle, merci à Aurélien qui a été à nos côtés sur tous ces projets. J'ai pu apprécier au fil du temps à quelle point ton expertise chirurgicale était recherchée. Merci de t'être rendu accessible à moi en tous cas qui y connaissait peu de choses sur les aspects médicaux, cela a été un réel plaisir et honneur de pouvoir avancer à tes côtés.

Cette aventure de thèse était avant tout un travail d'équipe. Et si tous ces travaux ont vu le jour je le dois en partie grâce à vous tous et à votre soutien.

Je tiens à remercier chaleureusement David, mon directeur de thèse. Merci pour ton encadrement de qualité et pour m'avoir confié en partie ce projet sur 3 ans. On parle souvent du doctorant au moment des soutenances mais ces projets sont avant tout ceux des chercheurs et du coup le tien. En tous cas j'ai vraiment apprécié travaillé à tes côtés pendant ces quelques années. Tout au long de ces trois ans j'ai pu mesurer toute ta justesse, aussi bien humaine que scientifique, ta rigueur et l'ampleur de ton expérience à travers tous tes conseils avisés. J'éprouve beaucoup d'admiration pour le chercheur que tu es et j'espère tendre vers cela avec le temps. Merci aussi de nous avoir permis de travailler dans les meilleures conditions possibles et de m'avoir permis de participer si souvent aux grandes conférences internationales de notre domaine. Au-delà de la science et du chercheur, je tiens à te remercier pour l'immense humanité dont tu fais preuve. Comme tout un chacun ma vie personnelle de doctorante a été bouleversée par moment, et donc merci pour ton soutien et ta compréhension en ces moments difficiles mais aussi au quotidien. Merci aussi pour toutes nos discussions partagées tard le soir où on aura refait le monde.

Merci à nouveau pour tous ces supers collègues et amis que tu auras recrutés ! Et du coup quand je suis arrivée au LabTAU il y a 5 ans, j'ai commencé l'aventure avec Victor, Marine et Célia qui allaient très vite devenir mes premiers compagnons de galères ! Merci à Célia j'aurai fait non sans stress mes premières manip à l'ICE ! Merci à Marine pour m'avoir prise sous son aile au début, pour m'avoir transmis sa passion et sa détermination à toute épreuve. Merci pour nous fous rires en manip, aux cheveux qui trempent dans la cuve, merci pour le soutien et cet amour partagé des licornes à paillettes ! Et Victor si on ne t'avait pas on n'aurait jamais pu t'inventer. Merci en tous cas d'avoir été là pour ce début de thèse. Et puis, vous êtes tous partis et un autre Victor est arrivé. Alors c'est vrai qu'il était un peu différent mais toujours aussi poisseux comme l'autre Victor. Donc avec Victor, j'ai partagé plusieurs expériences pyromanes, qui étaient finalement mineure puisque le labo est toujours debout. Merci à Victor pour le meilleur pot de départ jamais dégusté au laboratoire ! Benoit nous a aussi rejoint, merci pour ton optimisme au quotidien et ton grain de folie. Merci du fond du cœur Adrien parce que même si on ne se connaissait pas trop au début ça a été un vrai soulagement de pouvoir passer ces derniers mois de thèse avec toi. Enfin, merci à Manon, qui nous a rejoint depuis peu et qui nous soutient d'ores et déjà dans toutes nos aventures au LabTAU.

Je remercie aussi tous les stagiaires : Tom Quellin, Marine Saillard, Antoine Michaud, Guillaume Vanstaavel, Rediet Asmamaw et Elorri Olhagaray que j'ai eu la chance d'encadrer au cours de ces trois ans. Merci à eux pour l'aide qu'ils auront apporté sur ce projet. Je tiens à remercier tout

particulièrement Guillaume et Elorri qui auront eu la tâche difficile de bobiner de nombreux transformateurs. Une attention spéciale pour Elorri qui aura été à mes côtés pour ces derniers mois de thèse.

Je remercie aussi la société EDAP TMS avec qui j'ai notamment eu la chance d'échanger aux cours de ces années. Merci aux messieurs Frédéric Pech, Nicolas Guillen, Jérémy Vincenot pour avoir suivi avec attention l'avancement de mes travaux au travers de mes nombreux rapports sur ces trois ans ; et une attention particulière pour Jérémy Vincenot et David Nury avec qui j'ai pu partager quelques expérimentations.

J'aimerais aussi exprimer mes remerciements à l'équipe de l'ICE avec qui j'ai eu la chance de collaborer étroitement aux cours de ces dernières années et avec qui on aura eu l'occasion d'assister à de nombreuses premières mondiales ensemble.

Je remercie également Cyril, directeur du laboratoire, pour m'avoir accueillie au sein de son établissement. Venir au LabTAU c'est intégrer une grande famille d'ultrasonnés. C'est une chance formidable de pouvoir travailler au quotidien avec des pointures des ultrasons dans une super ambiance mais surtout dans un environnement où l'entraide est le sentiment premier. Merci à Françoise pour m'avoir formé aux simulations et aux champs de pression. Merci à Soufiane pour m'avoir aidé à réaliser la CAO de toute la sonde et pour toutes ces heures passées ensemble sur cette étape de la conception. Des remerciements particuliers pour nos gestionnaires qui rendent chaque jour l'impossible possible et grâce à qui nos travaux avancent. Une attention spéciale pour Catherine qui a eu la chance ou devrais l'honneur, ou plutôt la malchance, de gérer 90% de mes commandes et missions. Merci à nos gestionnaires de se battre pour nous et pour leur soutien au quotidien.

Merci à Veinsound et à la DGRD, pour leur humour si particulier mais surtout pour leurs compétences en électronique et en informatique sans qui de nombreux bugs n'auraient pas disparus. Remerciement spécial à Loïc pour m'avoir montré à quel point coder avec le cul c'est génial, pour le meilleur simulateur de vol que le monde ait connu et pour ces duels dignes du Farwest.

Merci à mes co-bureau Alice, Gabrielle et Audrey pour leur soutien sans faille, pour les fous rires mais surtout pour les gros moments de rage partagés. Etre à vos côtés pendant ces années de thèse aura vraiment été un bonheur du quotidien et aura rendu la fin thèse plus douce. Merci à Alice, pour cette semaine de chasse à la souris euphorique qu'on aura partagé, à Gabrielle pour ses coups de gueule francs et sa maîtrise du plaquage et à Audrey avec qui j'ai partagé la souffrance de l'écriture.

Merci au chicos et chicas du Labo de façon générale qui incluent forcément mes co bureau mais aussi Tom, Myléva, Jade, Elodie, les Tristans, Andrew et vous tous ! Merci à vous tous pour ces soirées et moments mémorables, nos voyages en conf à travers le monde, pour votre soutien parce que même si on rigole beaucoup on se porte ensemble dans les moments difficiles.

Merci au groupe d'amis Anglophone Andrew, Whitney, Sarah, Jonny, Shama, Rolf, Aida, Ana, Etienne, Lizette and Erik, Tobi and Sonia. Initialement des amis d'Ivan, merci de m'avoir accepté au sein de votre groupe au sein duquel l'anglais est maître malgré le fait qu'on soit 3 français dans le groupe mais du coup mon anglais n'aura jamais été aussi bon ! Merci pour les fous rires, les WE et pour avoir partagé votre culture anglosaxonne et nord américaine avec moi.

Merci à mes meilleurs amis Justin, Pierre, Marion et Nabellou. Merci à Justin en direct de l'Australie pour les coups de main en prépa et tous ces débats sur où acheter les meilleurs yaourt strachatella au prix le plus bas à Grenoble. Merci à Pierre à l'âme de bricoleur qui m'aura sauvée de diverses situations ! A nos gouters partagés le jeudi après-midi au retour du sport et à tous ces exos de maths et chimie

qu'on aura fini à 2h du matin en prépa. Merci à Marion, ma coloc, que j'ai aussi rencontré en prépa. Je me rappelle très bien de ce premier jour où je t'ai vue en prépa, très souriante, très bavarde mais Marion est surtout infiniment solaire. Merci parce qu'on se sera soutenue à travers vents et marrées tout au long de ces années. Je suis très touchée de pouvoir être ton amie, de pouvoir graviter autour de ton soleil et de partager tous ces beaux moments de vie que tu traverses en ce moment ! Merci à ma Nabellou, ma meilleure amie depuis le berceau avec qui j'aurai tout vécu et avec qui je partage tout. Nabellou c'est un peu la sœur que je n'ai jamais eu, ma vie sans toi ne serait sûrement pas la même. On a eu la chance de pouvoir partir toutes les deux à l'aventure à l'autre bout du monde et j'espère que ce n'est que le début d'une longue série !

A Ivan mon partenaire depuis des années. Je dis partenaire parce qu'on est vraiment des âmes jumelles, et qu'on partage presque tout. Merci pour ton amour sans faille au quotidien et ton soutien inconditionnel. Si j'ai pu faire cette thèse c'est en grande partie parce que tu m'as porté sur une partie du chemin. Merci pour m'avoir supporté malgré la mauvaise humeur passagère et de m'avoir écouté si attentionnément ! Alors la vie n'aura pas toujours été clémente mais on se sera portés et relevés ensemble. Merci pour tout ce qu'on s'est apporté mutuellement. Malheureusement je pense que je t'ai laissé la notion qu'on peut toujours travailler plus. Merci pour m'avoir apporté cet équilibre et pour tous ces coins du monde qu'on aura visité ensemble. J'aimerais aujourd'hui témoigner de l'admiration que j'ai pour toi. Je vois quelqu'un dont l'optimisme surpasse tous les échecs et qui avance quoiqu'il arrive. J'espère en tous cas que ton avenir et le notre seront à la hauteur de ton ambition. Merci encore pour tout ptit chat.

Et enfin, merci à ma famille, par qui tout commence il y a 28 ans. Merci à vous pour votre présence si précieuse dans ma vie. Merci à mon frère, pour me montrer à sa façon si singulière son affection. En clair, il m'aura souvent embêté mais qui aime bien châtie bien. Et vu tout ce que j'ai été châtié, je pense que je suis ta personne préférée sur terre ! A mes tatas adorées que j'aime fort qui sont un peu mon fanclub, merci pour m'avoir suivie à distance mais toujours porté dans vos cœurs et supporté malgré les kilomètres qui nous séparent. A mimi notre chat, enfin plutôt celui des voisins avec qui j'ai partagé une semaine d'écriture à la campagne ! A mes parents chéris que j'aime de tout mon cœur. Merci pour votre amour inconditionnel, pour avoir toujours cru en moi. Si j'ai pu en arriver là c'est parce que j'ai pu réaliser mes études dans les meilleures conditions possibles. Merci pour toutes ces belles valeurs que vous m'avez transmises. Merci pour votre soutien même si je ne suis jamais à court d'idée pour vous faire suer un peu. Merci aussi pour tous ces tup, 10 ans que ça dure, j'espère que ça durera encore longtemps !

INTRODUCTION GENERALE

Les ultrasons sont des ondes mécaniques dont la fréquence de plus de 20 000 Hz est inaudible par l'oreille humaine. Les ondes ultrasonores se propagent par la mise en vibration des molécules du milieu dans lequel elles évoluent. Ces ondes sont générées par des matériaux dits piézoélectriques dont la particularité est de se contracter et se dilater lorsqu'ils sont soumis à un champ électrique sinusoïdal. Paul Langevin fut le premier à utiliser l'effet piézoélectrique pendant la première Guerre Mondiale pour la mise au point du SONAR (Sound Navigation And Ranging). Ce nouveau principe permit la détection des sous-marins par la réflexion des ondes ultrasonores sur ces derniers. Suite au succès de cette première application qui peut être considérée comme la première échographie, un réel engouement naît pour le développement de transducteurs et de nouvelles applications dans le domaine médical. C'est pourtant à l'aspect thérapeutique et non de diagnostic des ultrasons que la communauté scientifique s'intéresse en premier. Plusieurs études mettent en évidence les effets biologiques thermiques et de destruction tissulaire associés des ultrasons dans les années 1920 [1]. On parle d'ultrasons focalisés de haute intensité ou HIFU (High Intensity Focused Ultrasound), leur acronyme anglo-saxon. Le Dr. Lynn en sera le précurseur dès 1942 avec la première description de lésions HIFU tissulaires en fonction des paramètres d'insonification. Ces essais seront suivis des essais précliniques et cliniques des frères Francis et William Fry qui réaliseront entre 1955 et 1970 les premiers traitements HIFU dans le cerveau, en particulier pour la maladie de Parkinson. Ces premiers traitements HIFU ne s'imposeront pas dans l'arsenal thérapeutique face à la maladie par manque de contrôle et de guidage des traitements. Le développement pour l'imagerie ultrasonore n'arrivera que plus tard, dans les années 70, et mènera à de nombreuses applications popularisées de nos jours telles que le Doppler et l'échographie. Les thérapies par ultrasons deviendront une réalité clinique à partir des années 80 avec la lithotritie, une méthode de destruction des calculs rénaux par effets mécaniques des ultrasons. Depuis l'amélioration du guidage des procédures par imagerie ultrasonore ou résonance magnétique, les applications des HIFU sont multiples, notamment en oncologie pour la destruction localisée des tumeurs. Historiquement, les applications cliniques ont d'abord porté sur le traitement des cancers de la prostate dans les années 90. Aujourd'hui, les HIFU sont largement étendus au traitement des tumeurs diverses, dont les tumeurs hépatiques.

Les travaux de thèse présentés dans ce manuscrit décrivent le développement et la conception d'un transducteur HIFU dédié au traitement non invasif des tumeurs hépatiques. Le premier chapitre décrira le contexte médical et technologique de l'étude. Après avoir présenté les différents aspects médicaux relatifs aux tumeurs primaires et aux métastases hépatiques, les modalités de traitements cliniques actuelles des patients atteints de ce type de tumeur seront décrites. Les ultrasons focalisés ainsi que leurs applications thérapeutiques seront ensuite abordés. Enfin, une nouvelle génération de transducteur HIFU à géométrie torique pour le traitement peropératoire des métastases hépatiques sera introduite ainsi que l'état de l'art clinique et préclinique de cette nouvelle technologie de rupture. Le chapitre 2 présentera une ouverture des perspectives de traitement pour les tumeurs hépatiques avec ce même dispositif. Dans un premier temps, les résultats d'une étude préclinique pour le traitement peropératoire des métastases située au niveau du confluent cavo-sus-hépatique, évaluant la faisabilité d'un traitement sur une zone complexe de la structure hépatique et la tolérance du traitement à moyen terme, seront décrits. Puis, une deuxième étude préclinique sera présentée sur la faisabilité et la tolérance à court terme d'un traitement HIFU non invasif avec le dispositif torique peropératoire. Ce dispositif n'étant pas initialement conçu pour une application non invasive, ces limites en terme de ciblage et de performance acoustique seront décrites et solutionnées dans les chapitres

suivants. Le chapitre 3 sera dédié au développement et à la mise en place d'un système de ciblage précis des traitements HIFU non invasifs sur des structures à risque. Cette solution, faisant l'objet d'un dépôt de brevet, sera évaluée sur deux études précliniques : l'une sur le traitement du syndrome transfuseur transfusé (STT) chez un modèle de guenons gestantes et l'autre sur le traitement des tumeurs du trigone vésical chez le modèle porcin en vue d'une application en clinique vétérinaire. Le chapitre 4 fera l'objet du développement d'un nouveau transducteur HIFU torique dédié au traitement HIFU non invasif des tumeurs hépatiques. La conception et l'assemblage de ce nouveau transducteur breveté, de par sa découpe spécifique pour l'optimisation de la focalisation électronique multi-torique, seront donc présentés. Enfin, le chapitre 5 présentera une première évaluation des performances acoustiques du nouveau dispositif avec les tous premiers essais précliniques chez le modèle porcin.

CHAPITRE I.
CONTEXTE MEDICAL ET
TECHNOLOGIQUE DE L'ETUDE

1. PHYSIOLOGIE HEPATIQUE

Le foie est l'organe le plus volumineux du corps humain. Il pèse en moyenne 1,5 Kg chez l'adulte et est situé dans la partie supérieure droite de l'abdomen sous le diaphragme (**Figure I.1**). Le foie est divisé en deux sous unités séparées par le ligament falciforme : les lobes droit et gauche. La capsule de Glisson enveloppe le foie, il s'agit d'une membrane fibreuse qui contient le seul réseau nerveux de cet organe permettant de véhiculer la sensation de douleur.

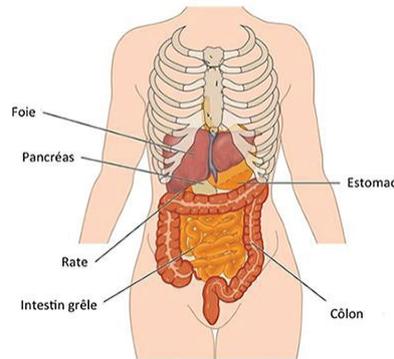


Figure I.1: Anatomie humaine et localisation du foie dans l'abdomen.
Image provenant du site internet www.centre-hepato-biliaire.org

D'un point de vue physiologique, le foie est une glande composée de cellules, appelées hépatocytes, qui remplissent des fonctions endocrine et exocrine. De façon générale, cet organe assure le contrôle de la glycémie sanguine, la synthèse de protéines, la sécrétion de la bile ainsi que tout le processus de détoxification du corps. Ainsi, la régulation du taux de glycémie sanguin s'effectue par stockage et production de glucose. Lors du processus de digestion, les hépatocytes accumulent le glucose en le transformant en glycogène tout en assurant l'assimilation de vitamines et minéraux. Lorsque le taux de glycémie descend sous un certain seuil, les cellules hépatiques reconvertissent le glycogène en glucose afin de le libérer dans le sang. Une autre fonction du foie est la sécrétion de la bile, un liquide de couleur jaunâtre impliqué dans la digestion des graisses mais assurant également le transport de substances lipidiques solubles dans l'intestin. Enfin, le foie filtre le sang de l'organisme. Il permet de dégrader les substances toxiques en produits non toxiques qui seront évacués par les urines ou les selles. A titre d'exemple, lors de l'ingestion d'alcool, le liquide circulera dans le système digestif jusqu'à atteindre le foie où les molécules seront dégradées. Malgré ce procédé, des composés tels que l'éthanol et l'acétaldéhyde restent toxiques pour les cellules hépatiques et peuvent altérer leur fonctionnement.

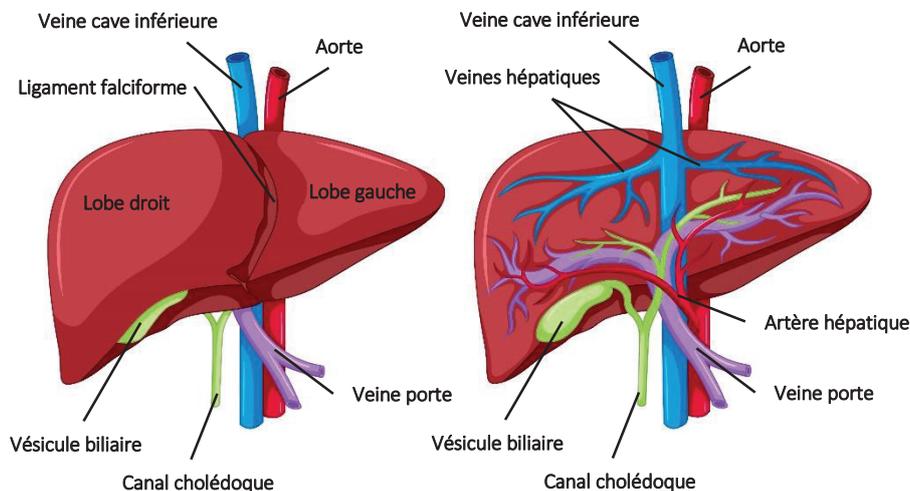


Figure I.2: Réseau veineux, artériel et biliaire du foie.

De par sa fonction de détoxification, le foie est l'organe le plus vascularisé de l'organisme. Il contient plus de 10% du volume sanguin total et a la capacité de filtrer 1,4L de sang chaque minute. L'irrigation du foie se fait par l'artère hépatique et la veine porte (**Figure I.2**). Ces deux réseaux sanguins se séparent en vaisseaux de plus en plus petits qui se répandent à travers le parenchyme hépatique afin d'échanger avec les hépatocytes. L'artère hépatique assure les apports en oxygène et en nutriments nécessaires au fonctionnement des cellules hépatiques ; tandis que le réseau portal transporte le sang à filtrer. Après cet échange, les hépatocytes relâchent le sang filtré dans les veines hépatiques. Ces milliers de ramifications se regroupent alors en trois veines ; appelées veines sus-hépatiques. Ces dernières se jettent dans la veine cave inférieure assurant ainsi le retour veineux du foie. Le foie peut être subdivisé en 8 segments indépendants possédant leur propre système vasculaire et biliaire (**Figure I.3**). Chaque segment possède sa propre veine sus-hépatique et son propre pédicule glissonnien par lequel arrivent sa propre artère hépatique ainsi que sa veine porte et sa voie biliaire. Cette segmentation est utile à l'intervention chirurgicale puisqu'elle permet la résection d'un segment dysfonctionnel sans altérer le fonctionnement de l'organe.

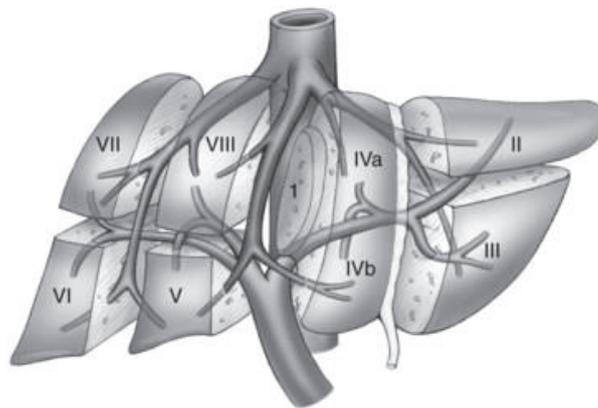


Figure I.3 : Segmentation hépatique.

Le spectre des pathologies du foie est varié, allant des hépatites virales (hépatites A, B et C) ; aux affections cancéreuses. Sous l'intitulé « tumeurs du foie » on distingue deux types de tumeurs hépatiques détaillées dans le paragraphe suivant : les tumeurs primaires et secondaires.

2. LES CANCERS DU FOIE

2.1 TUMEURS HEPATIQUES PRIMAIRES

a. Epidémiologie

Les tumeurs primaires du foie se développent directement au sein du parenchyme hépatique. Elles sont séparées en trois catégories (**Figure I.4**) : le carcinome hépatocellulaire (CHC), qui représente environ 75% à 85 % des cas, et le cholangiocarcinome intrahépatique (environ 10% à 15% des cas) ainsi que d'autres formes plus rarissimes (carcinome fibrolamellaire, hémangioendothéliome épithélioïde hépatique) [2, 3].

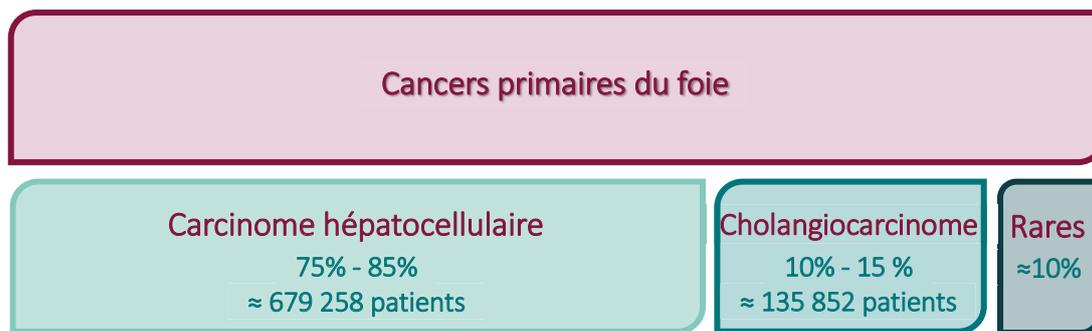


Figure I.4 : Les différents cancers primaires hépatiques et leur épidémiologie.

Le CHC se développe majoritairement dans un parenchyme hépatique cirrhotique. La tumeur se développe donc sur un organe dont les hépatocytes présentent un fonctionnement anormal. L'origine du cholangiocarcinome diffère puisqu'il prend naissance dans les voies biliaires ou la vésicule. Ce type de tumeur peut ensuite envahir les voies biliaires jusqu'à l'obstruction et également infiltrer le parenchyme hépatique.

Le centre de recherche international contre le cancer (IARC) est une référence mondiale dans la diffusion des données épidémiologiques relatives au cancer, notamment grâce au suivi des variations géographiques et des tendances chronologiques des maladies (Figure I.5). Selon cette source, en 2020, le cancer primaire du foie arrive au 6ème rang des cancers les plus fréquents dans le monde [4] avec 905 677 nouveaux cas (273 357 et 632 320 chez les femmes et les hommes respectivement) tout âge confondu ; soit 4.7% de l'incidence totale. Le nombre de nouveaux cas a fortement diminué depuis les années 80, notamment grâce à la diffusion du vaccin contre l'hépatite B. Cependant, il reste encore le troisième cancer le plus mortel mondialement avec 830 180 (252 658 et 577 522 chez les femmes et les hommes respectivement) morts comptabilisés en 2020 tout âge confondu. Ainsi, sur près de 900 000 patients diagnostiqués chaque année, environ 92% décèdent des suites de la maladie avec 830 180 décès recensés en 2020.

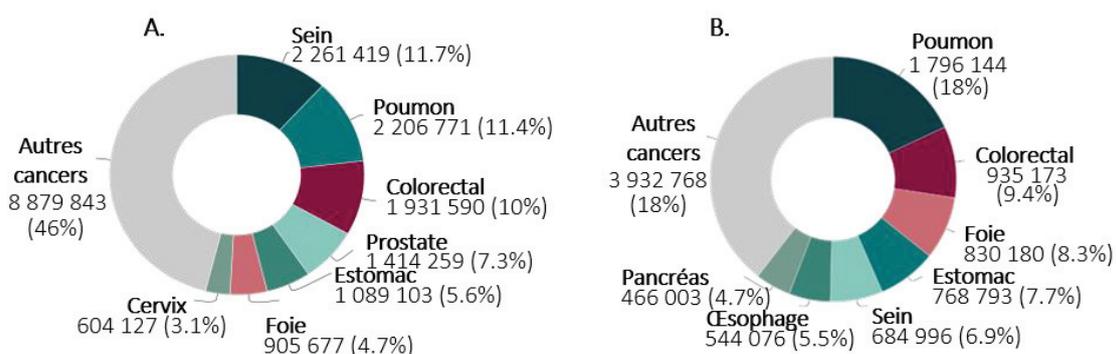


Figure I.5 : Incidence (A.) et mortalité (B.) du cancer colorectal et du cancer hépatique primaire à travers le monde.

b. Prise en charge

Pour la majorité des patients ayant déjà été diagnostiqués d'une cirrhose, un examen échographique et un dosage d'AFP sont recommandés tous les 6 mois afin de surveiller une éventuelle évolution cancéreuse. Ces patients font face à des perspectives de traitement réduites. La résection chirurgicale est le plus souvent inenvisageable car la cirrhose diminue significativement les fonctions hépatiques au point de contre indiquer une anesthésie générale. La greffe hépatique est à ce jour la solution offrant le meilleur taux de survie sur le long terme [5]. La transplantation hépatique permet alors de remplacer

le foie cirrhotique et comportant du tissu tumoral par un organe sain provenant d'un donneur. Malheureusement l'accessibilité à la greffe est très limitée, notamment par le manque de greffons. La transplantation hépatique intervient en dernier recours, la durée de vie des greffons étant de 5 à 10 ans en l'absence de rejet. Enfin, la qualité de vie du receveur s'en retrouve également réduite de par la prise de traitements médicamenteux antirejet immunodépresseurs, et une hygiène alimentaire très stricte. Pour pallier à cette limitation et retarder la greffe, des techniques alternatives de thérapie ciblée pour détruire les tumeurs ont été développées en plus des méthodes de chimiothérapie et radiothérapie. On en recense deux principales : l'ablation radiofréquence (RFA), et la chimioembolisation transartérielle (TACE).

La radiothérapie, historiquement utilisée en routine clinique pour le traitement de nombreux cancers, est rarement utilisée pour les tumeurs du foie. La limitation thérapeutique de la radiothérapie réside dans le risque élevé de complications (toxicité hépatique, entérite locale, jaunisse, perte d'appétit), et en particulier sur une population de patients présentant généralement une insuffisance hépatique due à la cirrhose. De plus, les difficultés de ciblage liées notamment aux mouvements respiratoires mettent également en danger les organes environnants comme le duodénum et l'estomac, connus pour ne supporter que de faibles doses d'irradiation. Les dernières décennies ont été entre autre marquées par des améliorations de ciblage et de fractionnement du nombre de session. Cette nouvelle approche appelée radiothérapie stéréotaxique repose sur des systèmes complexes de recalages des mouvements respiratoires et sur une délivrance de doses élevées (8 à 20 Gy) par fraction. Il a été estimé que la radiothérapie stéréotaxique était à l'origine d'un taux d'abandon de transplantation hépatique de 16,7% dû à un taux de contrôle local élevé [6, 7]. Cette technique, encore peu comparée aux méthodes de RFA et TACE, pourrait permettre de retarder la greffe hépatique. Elle reste cependant peu utilisée dû à une absence de consensus sur la méthode, les doses à appliquer et l'innocuité pour le foie et les organes environnants [8, 9]. Plus récemment, la protonthérapie qui permet d'irradier de manière plus sélective semble prometteuse. Des essais de Phase III sur 144 patients comparant la RFA à la protonthérapie montrent une équivalence d'efficacité sur la survie à deux ans sans progression avec une bonne tolérance [10].

L'injection locale de chimiothérapie (TACE) a été développée quelques années après l'embolisation de l'artère hépatique par l'injection de 5-fluorouracil en 1972. L'embolisation est une intervention mini-invasive qui consiste à obstruer une veine ou une artère. Associée à une injection d'agents chimiothérapeutiques, elle permet alors une destruction localisée des cellules tumorales. C'est par l'artère hépatique que les tumeurs sont alimentées. Ainsi, la TACE repose sur deux principes : bloquer l'alimentation de la tumeur en embolisant les branches de l'artère hépatique assurant l'irrigation sanguine de la tumeur ; et injecter localement un agent de chimiothérapie qui devient alors la seule source d'alimentation de la tumeur et mènera à la destruction de celle-ci [11]. La TACE est une technique couramment pratiquée pour le carcinome hépatocellulaire de stade moyen qui permet de retarder la transplantation hépatique [11]. Il a été montré par Pompili et al. qu'un taux nécrose complète était atteint pour 27% à 57% des patients traités par TACE. Egalement, cette même équipe a reporté que la TACE réalisée chez des patients ayant passé entre 6 mois et 12 mois sur liste d'attente de greffons avait permis une amélioration du taux de survie post transplantation [12]. La TACE n'est toutefois pas envisageable pour des patients avec plusieurs tumeurs et/ou des tumeurs présentant une invasion vasculaire.

Enfin, l'ablation par radiofréquence est à ce jour la technique qui s'est imposée comme le traitement de référence pour l'hépatocarcinome [13-15]. Cette technique est une approche de destruction localisée des tumeurs au moyen d'une aiguille. Cette aiguille est introduite, sous guidage échographique

ou IRM par un radiologue, par perforation à travers les tissus sains jusqu'à ce que l'extrémité atteigne le centre de la tumeur (**Figure I.6**). Un courant alternatif est alors généré au niveau de l'extrémité. Le courant va induire une agitation ionique et ainsi un échauffement local du tissu. Au sein de la tumeur la température monte à 90°C. Les cellules tumorales sont ainsi détruites par nécrose de coagulation. Il est possible de modifier la zone de destruction en ajustant la profondeur de l'aiguille, le nombre d'électrodes à l'extrémité, le temps de traitement et l'amplitude du courant appliqué.

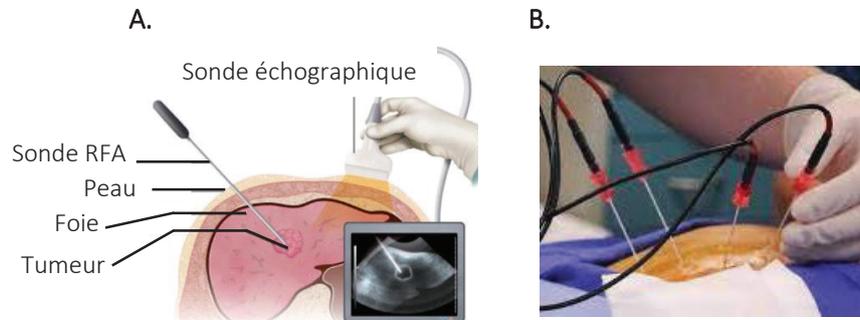


Figure I.6 : (A.) Schéma d'un traitement par ablation radiofréquence; (B.) photographie.

L'ablation radiofréquence est souvent utilisée dans le dessein de retarder la greffe hépatique. Si le temps d'attente pour une transplantation hépatique dépasse les 6 mois, il est impératif de ralentir la progression tumorale. Certaines études ont reporté que, pour des tumeurs de moins de 3,5 cm de diamètre, la RFA pouvait allonger de 4,5 à 8,2 mois le temps d'attente en vue d'une greffe sans augmenter le risque de métastase ou de décès [16-18]. Cependant, il était estimé que pour environ 38% des patients traités par RFA en attendant une transplantation hépatique, le traitement radiofréquence n'avait pas permis un contrôle efficace de la maladie [19]. Egalement, des études reportent la difficulté d'estimer le pourcentage de tumeur effectivement traité. En effet, Panaro et al. ont reporté un pourcentage de tumeur traité de 82,6% selon les examens d'imagerie réalisés 3 semaines post traitement contre 74% selon les analyses pathologiques [20]. L'ablation radiofréquence est associée à des risques, bien que peu fréquents (environ 7% des patients traités par RFA [21]), d'altération des fonctions hépatiques, d'hémorragies et d'infection. Plus récemment, l'ablation radiofréquence est pratiquée avec deux électrodes ou plus contre une seule à l'origine. Cet ajustement de procédure permet d'être moins sensible à la dissipation de chaleur et d'éviter de perforer directement la tumeur pour ne pas répandre de cellules tumorales le long du chemin d'insertion de l'aiguille afin de limiter la récurrence tumorale [16].

2.2 TUMEURS HEPATIQUES SECONDAIRES

a. Epidémiologie

Les tumeurs secondaires, plus connues sous le nom de métastases hépatiques, sont des masses de cellules tumorales implantées dans un foie sain. Contrairement aux tumeurs hépatiques primaires les métastases hépatiques se développent depuis un cancer primaire situé dans un autre organe dont les cellules malignes vont ensuite migrer dans le foie par les voies sanguines. Le foie étant un organe de filtrage, il est en général le point d'accroche privilégié des cellules tumorales présentes dans le sang. Les cellules malignes s'implantent dans le parenchyme hépatique pour former *in fine* une nouvelle masse tumorale : la métastase. Dans la plupart des cas de métastases hépatiques, le cancer principal est d'origine colorectale.

Selon l'IARC, le cancer colorectal a la troisième plus forte incidence sur le plan mondial avec 10% de l'incidence totale, derrière les cancers du sein et du poumon. En effet, on dénombreait en 2020 près de 1 931 590 nouveaux cas (865 630 et 1 065 960 chez les femmes et les hommes respectivement) dans le monde, âge et sexe confondus [4]. Il est surtout répandu dans l'hémisphère nord du globe (Figure I.7). En revanche, il est le deuxième cancer le plus mortel avec 935 173 décès recensés en 2020 (419 536 et 515 637 chez les femmes et les hommes respectivement), âge et sexe confondus.

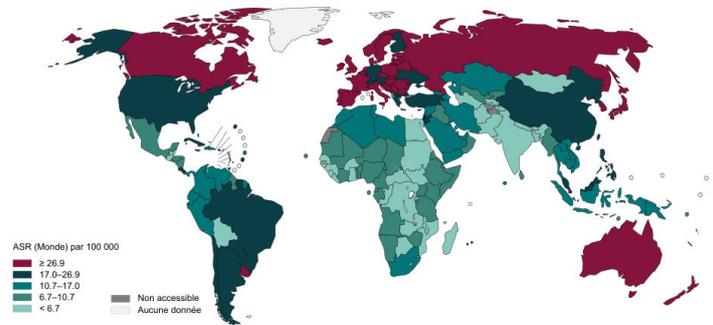


Figure I.7 : Incidence standardisée du cancer colorectal à travers le monde.

Sur tous ces patients atteints d'un cancer colorectal, on estime que 50% seront sujets à développer des métastases hépatiques au cours de leur maladie [22].

b. Prise en charge

A ce jour, le seul traitement à visée curative pour les métastases hépatiques est la résection chirurgicale avec un taux de survie 5 ans post chirurgie d'environ 50% [23, 24]. Cependant, moins de 20% des patients diagnostiqués sont considérés éligibles à la résection chirurgicale. Un patient est considéré éligible à condition de pouvoir effectuer une résection des métastases avec des marges de sécurité et que le volume de parenchyme hépatique restant soit suffisant pour assurer les fonctions hépatiques postopératoires (environ 20% à 30%) [23]. Cependant, selon le nombre de tumeurs et/ou leur localisation et l'état général du patient pour supporter une anesthésie, cette option thérapeutique localisée peut être inenvisageable. Typiquement, les tumeurs localisées proches de structures vasculaires comme le confluent cavo-sus-hépatique sont une contre-indication à la résection chirurgicale. Au cas par cas, les thérapies ciblées présentées dans le paragraphe 2.1.b de chapitre peuvent être envisagées pour les patients non éligibles à la chirurgie [25].

L'ablation radiofréquence peut également être envisagée dans le cadre des métastases hépatiques. Elle est recommandée pour le traitement localisé de métastases isolées de moins de 3 cm de diamètre. Pour ce type de tumeur, des taux de morbidité de 5% contre 15% pour la résection chirurgicale ont été reportés. La RFA présente également des taux de survie similaires à ceux de la chirurgie [26].

L'ablation par micro-ondes est également une approche de traitement local mini-invasive. De façon analogue à la procédure radiofréquence, une sonde interstitielle est insérée par perforation jusqu'à la tumeur. Le procédé de destruction thermique est en revanche différent. Dans le cas des micro-ondes, des ondes électromagnétiques dans le spectre des micro-ondes comprises entre 900 MHz et 250 GHz sont générées par l'antenne de la sonde interstitielle et font entrer en vibration les molécules d'eau. Cette vibration continue augmente l'énergie cinétique des molécules se traduisant par une augmentation locale de la température [27]. Selon la taille de la tumeur à traiter une ou plusieurs sondes

peuvent être utilisées. Des études récentes démontrent une ablation complète obtenue chez 97,8 % des patients [28] avec des taux de récurrence faibles (16% des patients) pour des métastases de moins de 3 cm de diamètre. De façon analogue à la RFA, la récurrence est plus élevée pour les tumeurs de plus de 3 cm de diamètre proches du diaphragme ou de larges structures vasculaires [28]. Qin et al ont également reporté la présence de complications majeures (épanchement pleural et hémorragie intra-hépatique) et mineures (thrombose portale) pour des patients au diamètre de tumeur supérieur à 17,8±8,2 mm.

La cryothérapie est une autre technique de traitement local qui, contrairement à la RFA ou aux micro-ondes, génère une destruction tissulaire par le froid. Une ou plusieurs aiguilles sont introduites par perforation jusqu'à la tumeur. L'expansion d'un gaz, habituellement du nitrogène ou de l'argon, sous pression génère une température d'environ -185°C à la pointe de l'aiguille. Le froid se répand ensuite dans le tissu par diffusion thermique créant ainsi une boule de glace dont le diamètre dépend du flux de gaz qui circule dans l'aiguille et du temps d'application [29]. De nombreuses études reportent des taux de succès très variables, allant de 33% à 100%. De façon analogue aux autres techniques de destructions localisées, cette variabilité s'explique en partie par la taille de tumeur (taux de succès proches de 33% pour des métastases de plus de 4 cm de diamètre) et une difficulté de monitoring du suivi des effets thermiques et de l'évolution de la boule de glace car seule la face supérieure du glaçon est visible par guidage échographique. Les taux de complication varient entre 15% et 42% selon le type ; ce taux était reporté égal à 16% pour les hémorragies par Aghayev et al. Cette procédure est également associée à des risques d'infection et d'épanchement pleural.

2.3 CONCLUSION

Les différentes voies thérapeutiques mentionnées dans cette section d'introduction se sont fait leur place dans l'arsenal thérapeutique utilisé face aux tumeurs hépatiques. Les tumeurs primaires et secondaires sont deux pathologies complètement différentes d'un point de vue physiologique et la voie thérapeutique empruntée dépend du type de tumeur diagnostiquée. De par la diversité des thérapies proposées en routine clinique, on comprend alors la complexité de la prise en charge de ces dernières. La chirurgie demeure le seul traitement à visée curative, qu'il s'agisse d'une transplantation (cancer primaire) ou d'une résection hépatique (métastase hépatique) mais l'accessibilité est fortement restreinte avec seulement 20% des patients éligibles dans le cas des métastases hépatiques. Que ce soit pour les tumeurs hépatiques primaires ou secondaires, la survie à long terme est comprise entre 8% dans le cas des tumeurs primaires et 20% dans le cas des métastases hépatiques. Les thérapies ciblées telles que la RFA, la radiothérapie, les micro-ondes ou la cryoablation permettent à ces patients non éligibles de pouvoir bénéficier de traitements alternatifs. Cependant, ces techniques restent ionisantes (radiothérapie) ou invasives et peuvent présenter des risques d'infection, d'hémorragie ou d'épanchement pleural dus à la perforation. Le volume tumoral traité est limité et la visualisation du traitement difficile due à la présence de bulles ou à un faible contraste zone traitée/non traitée et surtout de l'effet de convection thermique induit par la perfusion sanguine. Enfin, il est important de noter qu'un nombre de tumeurs supérieur à quatre contre-indique l'utilisation de ces voies thérapeutiques principalement en raison du risque accru de dissémination à d'autres organes.

Dans ce contexte, il existe un besoin clinique de thérapies non invasives présentant moins d'effets secondaires, moins sensibles aux effets de convection thermique et totalement non invasives. Une telle approche, si elle démontrait son efficacité permettrait l'extension des possibilités de traitement à des patients qui jusqu'ici ne pouvaient bénéficier d'une thérapie réalisée avec une visée curative.

3. ULTRASONS THERAPEUTIQUES

3.1 INTRODUCTION

Les ultrasons sont des ondes mécaniques qui se propagent à des fréquences supérieures à 20 kHz (**Figure 1.8**), inaudibles pour l'oreille humaine. Les premières mises en application des ultrasons remontent à la première guerre mondiale par Paul Langevin en 1917. Ce dernier utilisa les ultrasons dans le but de détecter les sous-marins ennemis : c'est la création du SONAR (Sound Navigation and Ranging). Les premières applications thérapeutiques des ultrasons datant des années 50 aboutissent à une réalité clinique dans les années 80 grâce au progrès dans le domaine de l'imagerie médicale et en particulier de l'échographie avec tout d'abord le développement des thérapies par ultrasons pour la destruction des calculs rénaux, aussi appelée lithotritie. Les ultrasons focalisés de haute intensité seront ensuite utilisés pour leurs effets thermiques thérapeutiques sur le traitement du cancer de la prostate [30, 31]. D'autres applications émergent alors comme à titre d'exemple les ultrasons focalisés de basse intensité pour la délivrance de médicaments [32, 33], ou encore la neurostimulation [34, 35].

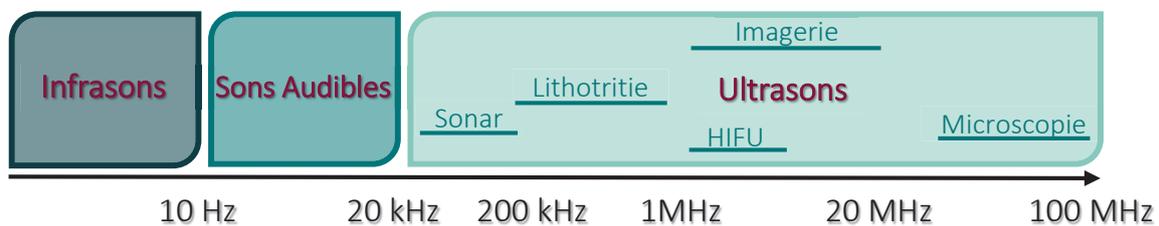


Figure 1.8 : Spectre d'applications des ultrasons selon la fréquence.

3.2 GENERATION

a. Effet piézoélectrique

La piézoélectricité est un phénomène présent à l'état naturel dans des matériaux cristallins qui présente une dissymétrie de répartition de leurs charges électriques. Ces derniers sont très nombreux mais les plus connus restent le quartz, la pérovskite et la tourmaline. Ce sont deux frères, Pierre et Jacques Curie, qui réaliseront en 1880 la première démonstration de l'effet piézoélectrique dit « direct » sur le quartz. La piézoélectricité est la capacité d'un matériau à se polariser sous l'application d'une contrainte mécanique et réciproquement de se déformer sous l'application d'un champ électrique. Ces deux effets, respectivement appelés direct et indirect, sont indissociables.

Les émetteurs d'ondes ultrasonores sont donc basés sur les propriétés de l'effet piézoélectrique indirect. Les premiers du genre étaient plus précisément composés d'une partie centrale en quartz avec deux électrodes conductrices à ses extrémités. Un signal sinusoïdal est ensuite appliqué aux bornes du transducteur. Par effet piézoélectrique le transducteur entre en vibration, c'est-à-dire qu'il se contracte et se dilate à la même fréquence que celle du signal d'excitation (**Figure 1.9**). Le mouvement créé à la surface du transducteur se propage de proche en proche en mettant le milieu de propagation en vibration générant ainsi une onde mécanique.

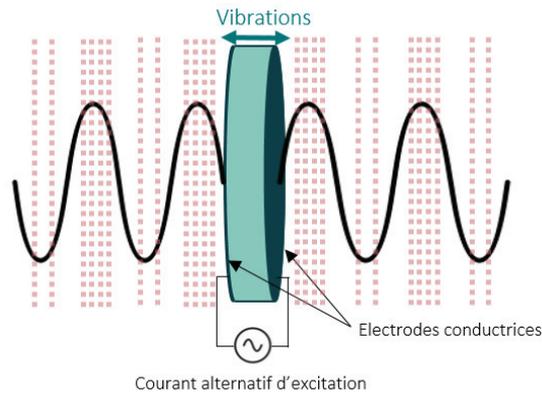


Figure I.9 : Principe de fonctionnement d'un transducteur piézoélectrique et propagation de l'onde ultrasonore dans le milieu.

b. Transducteurs ultrasonores et matériaux

Les matériaux cités ci-dessus ont cependant des coefficients de couplage électroacoustique très faibles. Ces coefficients peuvent être perçus comme un rendement puisqu'ils traduisent la capacité d'un matériau à convertir un courant électrique en énergie mécanique. Pour faire face à ces limitations, de nouveaux matériaux aux coefficients plus élevés ont été développés. La gamme de développement est large selon les applications mais trois types prédominent pour le domaine médical : les matériaux polymères, céramiques et piézocomposites.

Les polymères présentent des couplages électroacoustiques plus élevés mais modestes. Bien que leur utilisation soit très répandue de par leur faible coût de fabrication et leur simplicité d'usage, leur résistance à de fortes sollicitations en courant et température reste faible.

Les transducteurs à base de céramiques sont les plus couramment fabriqués et utilisés. La céramique est composée de grains soudés entre eux par frittage. Telle quelle la céramique ne présente pas d'effet piézoélectrique ; il faut passer par un procédé de polarisation du matériau. Ces dernières présentent un bon couplage électromagnétique, elles sont utilisables dans des conditions élevées de température et puissance. Cependant ces matériaux présentent des impédances acoustiques bien plus élevées que celles du corps humain (de l'ordre de 30 à 40 MRayl) rendant l'adaptation d'impédance difficile. De plus, l'usinage de géométries de transducteurs complexes et multiéléments est difficile de part la structure pleine du matériau même.

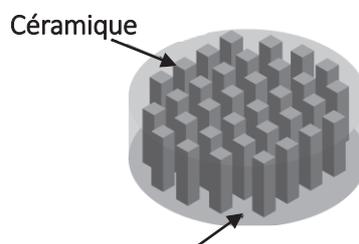


Figure I.10 : Architecture d'un matériau piézocomposite.

Les matériaux composites comportent deux parties (**Figure I.10**) : céramique et polymère. Plus concrètement, la céramique est découpée de manière pseudo-aléatoire selon deux axes pour former des barreaux piézoélectriques. Une matrice polymère, souvent de type résine époxy, est coulée entre des bâtonnets de céramique. L'arrangement géométrique et volumique des bâtonnets de céramique

au sein de l'époxy permet d'ajuster les propriétés mécaniques et piézoélectriques de l'ensemble. Notamment, la fréquence de résonance du transducteur ainsi formé dépend de son épaisseur comme indiqué par l'**Equation I.1** :

$$F = \frac{c}{2e} \text{ avec } c = \frac{Z}{\rho} \quad (\text{Equation I. 1})$$

Avec F la fréquence du transducteur [Hz], c la célérité de l'onde ultrasonore dans le matériau [m.s^{-1}], e l'épaisseur du matériau [m], Z l'impédance acoustique du matériau et ρ la densité du matériau [Kg.m^{-3}].

Selon le rapport entre la longueur et la largeur des barreaux (et donc de la fréquence du transducteur) le mode longitudinal peut être favorisé par rapport au mode radial et augmenter ainsi l'efficacité de conversion d'énergie. Dans ces conditions, la perte de matière céramique due à la découpe du transducteur ne présente pas de pertes importantes sur l'efficacité de conversion d'énergie sur des rapports céramique/résine compris entre 40 et 80% [36]. Ce procédé permet également de réaliser des formes complexes de transducteur en chauffant le matériau, la résine possédant des propriétés de polymérisation. Enfin l'utilisation de la résine permet de choisir ses propriétés de manière à réduire l'impédance acoustique du transducteur à des valeurs de l'ordre de 10 MRayls facilitant l'adaptation acoustique avec le milieu biologique.

3.3 PROPAGATION ULTRASONORE

a. Vitesse

L'onde ultrasonore possède des composantes longitudinales (déformation du milieu dans le sens de propagation) et transversales (déformation du milieu perpendiculaire à la direction de propagation). Ces composantes évoluent à des vitesses très différentes dans les tissus biologiques mous (**Equation I.2**).

$$c_l \approx \sqrt{\frac{\eta}{\rho}} \quad \text{et} \quad c_t \approx \sqrt{\frac{\mu}{\rho}} \quad (\text{Equation I. 2})$$

Avec c_l et c_t la célérité de l'onde longitudinale et transversale respectivement [m.s^{-1}], η le module d'élasticité longitudinale [Pa] et μ le module d'élasticité transversale [Pa].

Les vitesses des ondes longitudinales et de cisaillement étant respectivement de 1500 m.s^{-1} et 10 m.s^{-1} environ, seul l'impact des ondes longitudinales sont considérées en première approximation pour les applications HIFU.

b. Rupture d'impédance

L'onde se propage selon les propriétés du milieu qu'elle traverse. Lorsque celle-ci rencontre une interface spéculaire (dont les dimensions sont supérieures à la longueur d'onde) entre deux milieux dont les impédances sont différentes, une partie de l'onde est transmise au deuxième milieu tandis que l'autre partie est réfléchi. Ces phénomènes de transmission, réflexion, et réfraction (**Figure I.11**) sont décrits par les lois de Snell-Descartes. Si l'incidence θ_i n'est pas normale à l'interface, alors une partie de l'onde est transmise au milieu suivant selon l'incidence θ_t alors que l'autre partie est réfléchi avec un angle $\theta_r = \theta_i$. L'angle θ_t de l'onde transmise est donné par l'**Equation I.3**.

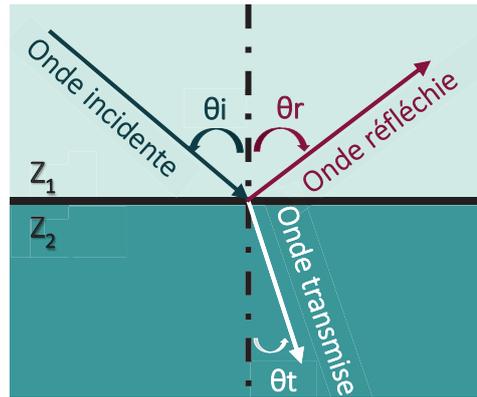


Figure I.11 : Schéma de principe de propagation d'onde. Phénomènes de réflexion, réfraction et transmission.

$$\frac{c_1}{c_2} = \frac{\sin \theta_t}{\sin \theta_i} \quad (\text{Equation I. 3})$$

Avec c_1 et c_2 les célérités respectives de l'onde dans les milieux 1 et 2 [$\text{m}\cdot\text{s}^{-1}$], θ_t et θ_i les angles d'incidence par rapport à la normale des ondes transmises et incidentes respectivement [rad].

L'énergie transmise et réfléchie sont respectivement fonction des coefficients de transmission T et réflexion R ; eux-mêmes dépendants de l'impédance des milieux de propagation de part et d'autre de l'interface (**Equations I.4**). Plus la différence d'impédance acoustique des milieux est importante, plus la part d'onde réfléchie sera élevée.

$$I_r = I_i R \text{ et } I_t = I_i T \quad \text{avec } T = 1 - R \text{ et } R = \frac{(Z_1 - Z_2)^2}{(Z_1 + Z_2)^2} \quad (\text{Equations I. 4})$$

Avec I_r , I_i et I_t l'énergie des ondes réfléchie, incidente et transmise respectivement [Pa], R et T les coefficients de réflexion et transmission pour $\theta_i = 90^\circ$ et enfin Z_1 et Z_2 les impédances acoustiques respectives des milieux de propagation 1 et 2 [$\text{Kg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{s}^{-1}$].

Par exemple, le pourcentage d'onde réfléchie au niveau d'une interface eau-tissu sera de 2% environ pour une interface graisse-muscle et de près de 99% pour une interface tissu-air.

Les phénomènes présentés sur la **Figure I.11** se produisent à chaque nouvelle interface entre des milieux différents présents sur le chemin ultrasonore et donc également au niveau même du dispositif ultrasonore pour émettre l'onde acoustique. Lorsque le matériau piézoélectrique vibre, l'émission ultrasonore se produit sur ces deux faces avant (côté tissu) et arrière (côté boîtier). Afin de maximiser l'amplitude de l'onde avant transmise au tissu, l'onde arrière est complètement réfléchie vers la face avant. Pour ce faire, un matériau dont l'impédance acoustique est très différente de celle du matériau piézoélectrique est placé à l'intérieur du boîtier autour de la face arrière (**Figure I.12**). Ce matériau est communément appelé « backing ». L'air, par exemple, est souvent utilisé pour réaliser la rupture d'impédance nécessaire. Avec une impédance acoustique de $440 \text{ Kg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{s}^{-1}$ est 10^6 fois plus faible que celle du transducteur piézocomposite ($11\cdot 10^6 \text{ Kg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{s}^{-1}$), l'air permet une part d'onde réfléchie de près de 99%.

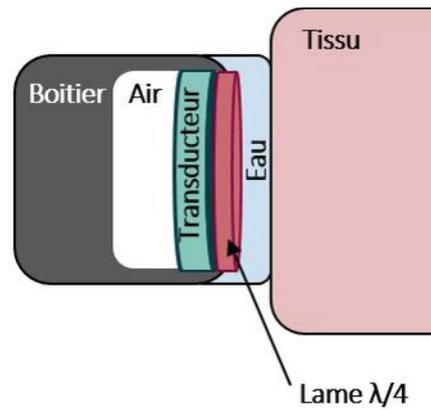


Figure I.12 : Schéma de principe de fonctionnement de sonde ultrasonore dite à "backing air".

Un matériau dit « lame quart d'onde » est généralement déposé sur la face avant du transducteur. Son rôle est de maximiser le transfert d'énergie du matériau solide du transducteur vers un milieu liquide ou mou (tissus). Cette lame est composée d'une résine, en général de l'époxy, et est caractérisée par son épaisseur et son impédance acoustique. Également, le rendement imparfait du transducteur génère un échauffement du matériau piézocomposite pendant l'émission ultrasonore. Pour ce faire, la face avant du dispositif est immergée dans une enveloppe remplie d'eau qui assure à la fois une fonction de couplage entre la face émettrice et le tissu ; ainsi qu'une fonction de refroidissement du transducteur.

c. Atténuation

Tout au long de son parcours, l'amplitude de l'onde acoustique est atténuée en fonction de la distance parcourue dans les tissus selon une tendance exponentielle. L'atténuation est une grandeur physique, exprimée en Np.m^{-1} , caractérisant selon la loi de Beer la perte d'amplitude de l'onde qui pénètre dans le milieu. Dans le cadre d'une propagation dans les tissus biologiques, trois phénomènes principaux en sont à l'origine : la réflexion/diffusion et l'absorption. La réflexion est due aux objets présentant des impédances acoustiques différentes. Dans le cas de l'absorption, une partie de l'énergie acoustique est cédée au tissu. Ceci entraîne alors un échauffement du milieu. Le phénomène d'absorption est considéré comme prédominant aux phénomènes de réflexion dans le cadre d'une propagation d'onde dans les tissus biologiques mous. Il est caractérisé par le facteur d'absorption « a » variant entre 60% et 80%. Le coefficient d'atténuation α varie linéairement avec la fréquence d'émission (Equation I.5) :

$$\mu(f) = \alpha f^b \text{ tel que } a = 0,8 \mu \quad (\text{Equation I.5})$$

avec μ l'atténuation [Np.m^{-1}], f la fréquence de l'onde [MHz], α le coefficient d'atténuation [$\text{Np.m}^{-1}.\text{MHz}^{-1}$], a le coefficient d'absorption [Np.m^{-1}] et b le facteur de non linéarité [sans unité] proche de 1 pour les tissus biologiques.

3.4 EFFETS BIOLOGIQUES SUR LES TISSUS

a. Cavitation ultrasonore

Les tissus biologiques sont naturellement composés de gaz dissous. Soumettre un tissu à la propagation d'une onde ultrasonore entraîne localement des variations de pression pouvant créer des bulles et les faire entrer en oscillation. Ces dernières se contractent sous l'effet d'une pression positive et

inversement, elles se dilatent sous l'effet d'une pression négative comme indiqué sur la **Figure I.13**. Ce phénomène mécanique, aussi appelé cavitation, est présent dans les tissus mous dès lors que le niveau pression appliqué est suffisamment élevé pour amorcer l'oscillation. Il existe deux modes vibratoires : stable et inertielle.

Le phénomène de cavitation stable concerne les bulles dont le diamètre est associé à une fréquence de résonance proche de la fréquence du signal appliqué. Les bulles oscillent de façon régulière, continue et durable autour d'un diamètre moyen (**Figure I.13**) à la fréquence de résonance donnée par l'**Equation I.6** :

$$f = \frac{1}{2\pi R_b} \sqrt{\frac{3\gamma}{\rho} \left(P_0 + \frac{2\sigma}{R_b} \right)} \quad (\text{Equation I.6})$$

Avec f la fréquence de résonance des bulles de cavitation [Hz], R_b le rayon initial des bulles [m], γ le rapport des chaleurs spécifiques du gaz, P_0 la pression appliquée à la surface de la bulle [Pa], σ la tension de surface [$\text{N}\cdot\text{m}^{-1}$], et ρ la masse volumique du milieu [$\text{Kg}\cdot\text{m}^{-3}$].

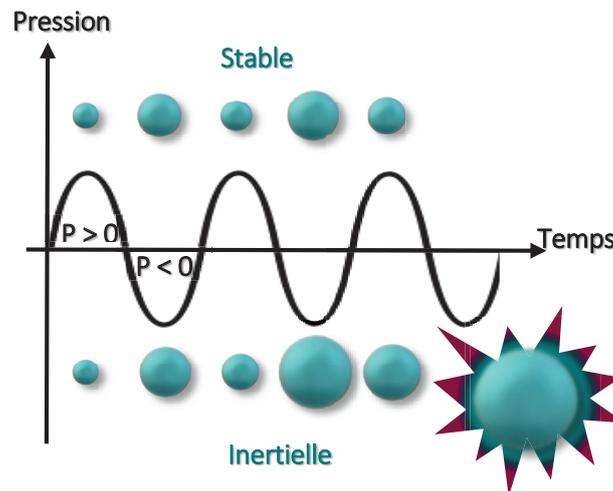


Figure I.13 : Phénomènes de cavitation stable et inertielle.

Lors de cavitation inertielle, le diamètre moyen des bulles augmente très rapidement et provoque l'implosion de ces dernières avec la création d'une onde de choc et une augmentation de la température très localisée de plus de 5000°C.

b. Phénomène thermique

La propagation d'une onde dans les tissus du corps humain peut également générer des effets thermiques, notamment par un échauffement localisé du tissu.

Tout au long de son parcours, l'amplitude de l'onde acoustique est atténuée en fonction de la distance parcourue dans les tissus selon une tendance exponentielle. L'**équation I.7** donne l'amplitude d'une onde considérée plane en négligeant les effets non linéaires :

$$P(z) = P_0 \cdot e^{-\alpha f z} \quad (\text{Equation I.7})$$

Avec P la pression de l'onde [Pa], z la profondeur du point considéré [m], P_0 la pression initiale [Pa], f la fréquence de l'onde [MHz], et α le coefficient d'atténuation [$\text{Np.m}^{-1}.\text{MHz}^{-1}$].

Ainsi, il est alors possible de déterminer l'énergie acoustique convertie sous forme de chaleur (**Equations I.8**) :

$$Q(z) = -\frac{\partial I(z)}{\partial z} = 2 \cdot \alpha \cdot f \cdot I(z) \quad \text{avec} \quad I(z) = \frac{P^2(z)}{2 \cdot Z} = I_0 e^{-2\alpha f z} \quad (\text{Equations I.8})$$

Avec Q la chaleur générée dans le tissu [W.m^{-3}], α le coefficient d'atténuation [Np.m^{-1}], $I(z)$ l'intensité à la profondeur z [W.m^{-2}], $P(z)$ la pression à la profondeur z [Pa], et Z l'impédance acoustique du milieu [$\text{kg.m}^{-2}.\text{s}^{-1}$].

La variation de chaleur Q dans le tissu biologique est contre balancée par deux phénomènes physiologiques : la perfusion sanguine et la conduction thermique. L'énergie appliquée localement au tissu est ainsi dissipée par effet de conduction thermique et est aussi limitée de par la vascularisation des tissus qui élimine la chaleur par convection thermique. Tenant compte de ces divers phénomènes, il est possible d'écrire le bilan thermique du milieu par l'équation de transfert de chaleur dans les milieux biologiques, aussi appelée BHTE (Bio Heat Transfer Equation) [37]:

$$\underbrace{Q}_{\text{Chaleur déposée}} + \underbrace{k\nabla^2 T}_{\text{Conduction thermique}} - \underbrace{\omega_s c_s (T - T_s)}_{\text{Perfusion}} = \underbrace{\rho c_t \frac{\partial T}{\partial t}}_{\text{Variation d'énergie}} \quad (\text{Equation I.9})$$

Avec Q l'apport de chaleur [W.m^{-3}], k la conductivité thermique du tissu [$\text{W.m}^{-1}.\text{°C}^{-1}$], T la température [°C], ω_s le taux de perfusion local [$\text{Kg.m}^{-3}.\text{s}^{-1}$], c_s la chaleur spécifique du sang [$\text{J.Kg}^{-1}.\text{°C}^{-1}$], T_s la température du sang [°C], ρ la densité [Kg.m^{-3}], et c_t la chaleur spécifique du tissu [$\text{J.Kg}^{-1}.\text{°C}^{-1}$].

Pour des fins thérapeutiques, la destruction cellulaire dépend de la température appliquée aux tissus mais également de la durée d'exposition. Sapareto et Dewey ont démontré en 1984 [38] qu'un tissu, et en particulier le tissu hépatique [39], est considéré comme détruit dès lors qu'il est exposé à une température de 43°C pendant 14400 secondes. De nombreuses études ont reporté une variation de plusieurs ordres grandeur sur la durée d'exposition de ce temps équivalent à 43°C selon les tissus biologiques et les espèces considérés [40]. Malgré une absence de consensus la valeur du t_{43} , le seuil de 14400 secondes est communément admis et utilisé. Si la température appliquée au tissu est plus élevée, le temps nécessaire pour la destruction sera plus faible. Plus précisément, le temps de traitement est divisé par 2 pour chaque degré supplémentaire appliqué au tissu. Ces observations sont formalisées par l'**Equation I.10** où le t_{43} représente le temps équivalent de traitement à 43°C . En d'autres termes, tout traitement d'une durée Δt à une température T peut être rapporté au temps de traitement équivalent t_{43} qui aurait été nécessaire pour obtenir le même effet thermique sur le tissu biologique :

$$t_{43} = \sum_{t_i}^{t_f} R^{(43-T_t)} \Delta t \quad (\text{Equation I.10})$$

Avec, t_{43} le temps équivalent à 43°C [s], R la constante iso-dose ($R=0$ si $T_t \leq 37\text{°C}$, $R=0,25$ si $37\text{°C} < T_t \leq 43\text{°C}$ et $R=0,5$ si $T_t > 43\text{°C}$), T_t la température à l'instant T [°C], et Δt la durée d'exposition [s].

Le critère du t43, temps équivalent à 43°C, est aujourd'hui communément utilisé dans l'estimation des dommages créés dans les tissus biologiques. Une représentation graphique en est donnée **Figure I.14**:

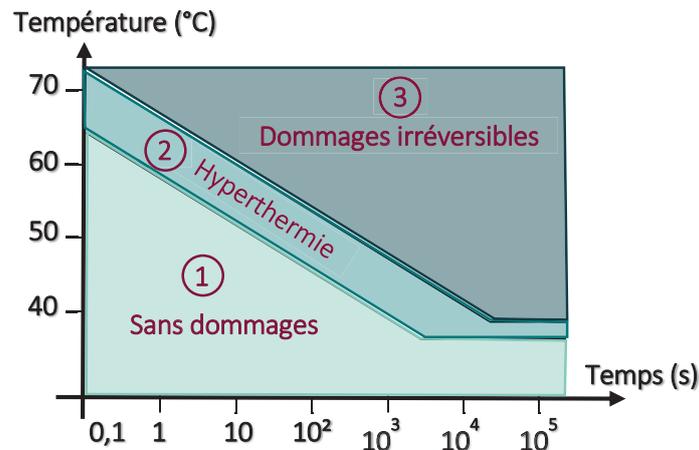


Figure I.14 : Dommages causés aux tissus biologiques en fonction de la température appliquée et de la durée d'exposition.

Trois zones de dommages biologiques peuvent être identifiées. La zone 1 correspond à une absence de destruction ; due à un niveau de température et un temps d'exposition trop faibles. Enfin, entre ces deux zones, se trouve l'hyperthermie. Les traitements par hyperthermie représentent une méthode locale de destruction tumorale par une absorption localisée des molécules de chimiothérapie. Hynynen reporte en 1992 [41] que lors d'un traitement par hyperthermie, les cellules tumorales sont plus sensibles à la chaleur que les cellules saines. Un échauffement entre 39°C et 43°C localisé sur une tumeur et homogène sur plusieurs minutes d'exposition entraîne une absorption préférentielle au sein de la tumeur des molécules de chimiothérapie par rapport aux cellules saines. Enfin, la zone 3 représente la catégorie des dommages irréversibles pour laquelle une destruction cellulaire peut être induite en l'espace de 2 secondes pour des températures appliquées aux tissus de plus de 70°C.

3.5 ULTRASONS FOCALISES DE HAUTE INTENSITE

Les ultrasons focalisés de haute intensité, communément appelés HIFU (High Intensity Focused Ultrasound), sont une modalité d'émission ultrasonore qui permet la création de dommages irréversibles dans les tissus biologiques. Les traitements par HIFU présentent les avantages principaux d'être non-ionisants et non-invasifs. Ils permettent de concentrer l'énergie ultrasonore en une zone très spécifique, dite zone focale, dans le tissu ciblé. Au sein de la zone focale, l'énergie déposée sera absorbée par le tissu et peut ainsi générer en l'espace de quelques secondes un échauffement élevé (>70°C). La capacité de focalisation des dispositifs rend possible des traitements de tumeurs profondes tout en épargnant les tissus sains intermédiaires et plus profonds (derrière le tissu cible). Cette section recensera les différents types de focalisation ainsi que les dispositifs HIFU couramment utilisés.

a. Focalisation naturelle

Les dispositifs HIFU incluant des transducteurs de géométrie sphérique sont les plus répandus depuis leur émergence dans les années 50. Ces transducteurs sont « des coupelles » construites sur une portion d'enveloppe sphérique. Leur forme concave leur confère la capacité de concentrer naturellement l'énergie en un point au centre de la sphère génératrice, et ce à distance du transducteur (**Figure I.15**). Ce procédé est plus communément appelé focalisation naturelle.

Bien que géométriquement parlant la tâche focale soit un point, en pratique la zone focale est de forme ellipsoïdale du fait de la diffraction. Les **Equations I.11**, établies en 1962 par Fry et Dunn [42], décrivent les dimensions de cette zone focale :

$$a = 7\lambda \left(\frac{R_c}{D}\right)^2 \quad \text{et} \quad b = \lambda \left(\frac{R_c}{D}\right) \quad (\text{Equation I. 11})$$

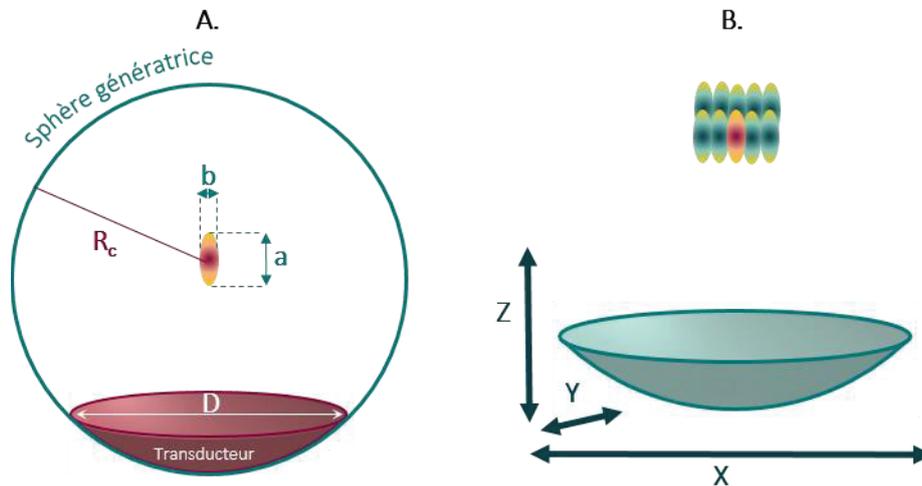


Figure I.15 : A, Emission ultrasonore d'un transducteur sphérique mono-élément. B, Schéma de principe de juxtaposition des lésions élémentaires d'un transducteur sphérique mono-élément par déplacements mécaniques.

Si à l'intérieur de la zone focale, la température s'élève à plus de 60°C en l'espace de quelques secondes, les conditions suffisantes à une destruction tissulaire irréversible (zone 3 **Figure I.14**) sont atteintes. Cet échauffement résulte en une destruction cellulaire par nécrose de coagulation au sein de la zone focale. Ce phénomène est décrit par le terme de lésion ou encore d'ablation.

La lésion élémentaire créée par un transducteur sphérique est typiquement de l'ordre de grandeur d'un grain de riz, soit environ 1-3 mm de large par 8-15 mm de long [43]. De plus, la zone focale d'un transducteur sphérique mono-élément est fixe. Dans l'optique du traitement d'une tumeur, il est nécessaire de juxtaposer plusieurs lésions élémentaires (**Figure I.15.B**) afin d'englober l'intégralité du volume tumoral plus une marge de sécurité dans les tissus sains. Ce procédé implique l'implémentation d'un bras robotisé assurant un déplacement robotisé précis, de l'ordre du millimètre, du transducteur sphérique [44]. La juxtaposition de plusieurs centaines de lésions élémentaires entraîne également des temps de planification de traitement et des temps de traitement relativement longs.

b. Focalisation électronique

Le principe de focalisation électronique, ou dynamique, permet de déplacer la zone focale sans déplacement mécanique du transducteur. Ce dernier s'applique sur des transducteurs dits multiéléments pour lesquels la surface émettrice est découpée en une multitude d'éléments de surface indépendants. Il est alors possible de piloter électroniquement de façon indépendante les éléments en phase et en amplitude ; c'est-à-dire que chaque élément reçoit son propre signal sinusoïdal.

Si tous les éléments reçoivent le même signal sinusoïdal, la zone focale obtenue sera identique à celle de la focalisation naturelle d'un transducteur sphérique mono-élément. En revanche, si tous les éléments reçoivent un signal différent selon la loi de retard appliquée aux différents émetteurs le front d'onde et le point de convergence des faisceaux ultrasonore sont alors modifiés.

L'application d'une découpe annulaire permet de déplacer le point focal le long de l'axe acoustique. La combinaison d'une découpe annulaire et d'une découpe radiale, permet de déplacer le point focal latéralement par rapport à l'axe acoustique, dans les trois directions de l'espace (**Figure I.16**).

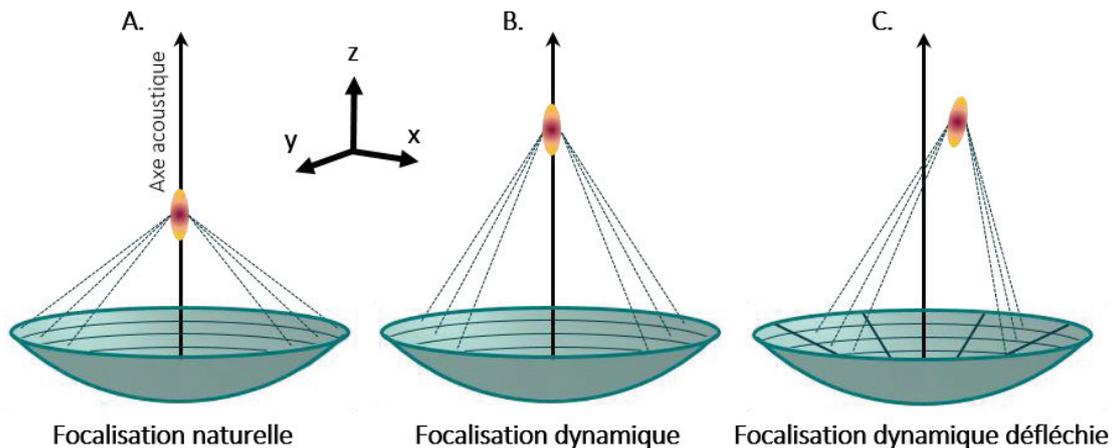


Figure I.16 : Principe de focalisation naturelle et focalisation électronique pour un transducteur sphérique découpés en éléments annulaires concentriques. (A.) Emission en focalisation naturelle, tous les éléments sont en phase. (B.) Emission en focalisation électronique sur l'axe acoustique. Une loi de retard est appliquée sur tous les éléments pour éloigner la zone focale. (C.) Une découpe radiale est appliquée sur la surface en plus de la découpe annulaire. Il est alors possible de déplacer la zone focale en profondeur mais également latéralement.

L'utilisation des matériaux piézo-composites pour la fabrication des transducteurs permet l'usinage de formes complexes mais également une découpe multiélément de la surface émettrice. Il est ainsi possible, avec le même transducteur, d'émettre en focalisation naturelle et focalisation dynamique.

En focalisation électronique, les positions possibles de la zone focale sont déterminées par la forme, la tailles et la répartition des éléments. En effet, plus les éléments sont de petite surface et nombreux, plus la focalisation électronique sera précise dans une région étendue de l'espace. Cependant, un grand nombre d'émetteurs est source de lobes de réseau [45], surtout si la découpe du transducteur présente un motif régulier et périodique. Une répartition aléatoire des éléments sur la surface ou une découpe annulaire peuvent diminuer voire éliminer la présence de ces lobes secondaires [46]. Egalement, un nombre élevé d'éléments accroît la complexité de fabrication du transducteur et de son électronique de commande. Enfin, une petite surface d'émetteur limite également la puissance supportée par l'élément ce qui peut être un frein selon les puissances nécessaires pour un traitement HIFU. La conception d'un transducteur HIFU résulte donc d'un fin équilibre entre un grand degré de liberté en focalisation électronique et la complexité de fabrication, de pilotage.

c. Applications actuelles des HIFU

Le champs d'application des HIFU est très large : oncologie, diminution de la douleur, neurologie [47-53] et à des niveaux de développement différents. La FUS (Focused UltraSound) Foundation recense le stade d'avancement de la technologie HIFU allant des preuves de concept jusqu'au remboursement des traitements (aux Etats-Unis). La **Figure I.17** indique les avancées pour l'oncologie [54].

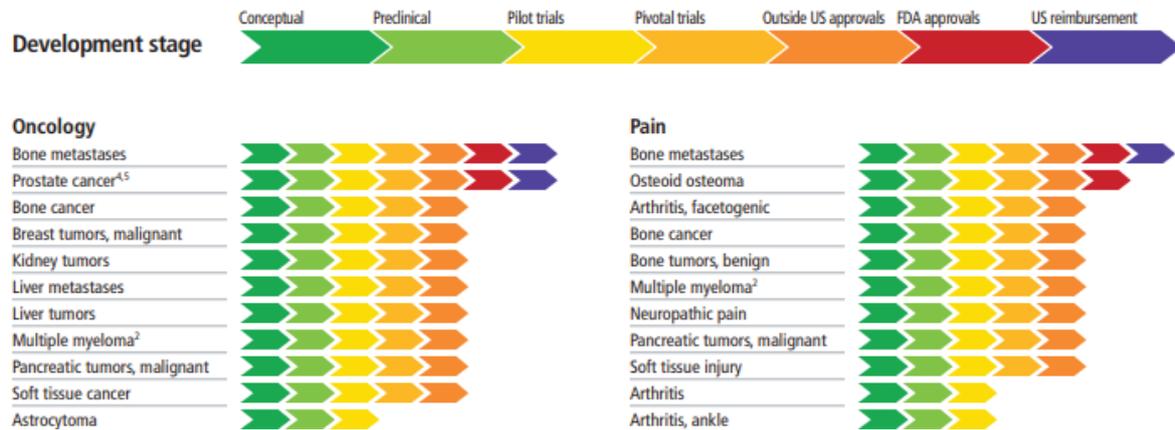


Figure I.17 : Vue d'ensemble de l'état d'avancement de recherche et des autorisations réglementaires en oncologie et gestion de la douleur.

Il existe aujourd'hui de nombreux dispositifs HIFU commercialisés. Historiquement, l'une des premières pathologies de fort intérêt pour les HIFU était le cancer de la prostate [30, 31]. Des avancées significatives dans ce domaine, en font aujourd'hui l'un des rares traitement HIFU remboursé par le système de santé américain ; preuve qu'il fait partie intégrante de l'arsenal thérapeutique. Trois machines sont actuellement disponibles sur le marché (Figure I.18) : le FocalOne® (EDAP-TMS, France), l'EXABLATE Prostate® (INSIGHTEC, Israël) et le TULSA-PRO® (Profound Medical, Canada). Elles permettent toutes les trois de traiter les tissus prostatiques cancéreux par destruction thermique, tout en épargnant les structures saines. La totalité du volume cible est traitée en décalant le point focal par déplacement mécanique et électronique du transducteur. Le monitoring du traitement s'effectue en temps réel, soit par imagerie ultrasonore (FocalOne®, Sonablate®) soit par guidage IRM (EXABLATE®).



Figure I.18 : Appareils de thérapie HIFU actuellement commercialisés pour diverses applications. (A.) FocalOne développé par EDAP-TMS. (B.) Appareil EXABLATE Prostate de INSIGHTEC. (C.) Appareil de traitement de prostate TULSA-PRO commercialisé par PROFOUND MEDICAL. (D.) Appareil de traitement de la prostate SONABLATE.

Certaines de ces plateformes de traitement sont équipées de transducteurs interchangeables adaptés à des organes cibles différents et peuvent ainsi être utilisées pour d'autres applications. Par exemple, la plateforme EXABLATE® est également utilisée pour des traitements neurologiques (tremblements essentiels) ou encore les fibromes utérins et la palliation de douleurs pour les tumeurs osseuses.

3.6 APPLICATIONS DES HIFU POUR LES TUMEURS HEPATIQUES

a. Histotripsie

Le terme « histotripsie », concaténation des mots grecs « histo » et « tripsie » signifiant respectivement « tissus mous » et « effondrement », et élaboré par l'Université de Michigan en 2004 [55]. L'histotripsie se base sur une destruction mécanique des tissus par cavitation. Des ondes de très forte pression sont envoyées dans les tissus avec un rapport cyclique très bas ($\leq 1\%$). Ce procédé permet de limiter les effets thermiques et de faire entrer en cavitation inertielle les bulles de gaz dissous naturellement présentes dans le tissu. Au bout de plusieurs cycles, les bulles implosent lors d'un pic d'amplitude négative. Le seuil de pression minimal menant à l'implosion des bulles dans les tissus mous comme le foie est estimé entre 26 MPa et 30 MPa [56]. L'énergie générée par l'implosion se transmet au tissu, fracture les structures cellulaires et liquéfie le tissu traité au sein de la zone focale.

De nombreux essais précliniques chez l'animal, notamment sur le modèle porcin, ont démontré la faisabilité et l'innocuité des traitements histotripsie non invasifs [57, 58]. Les travaux de Vlaisavljevich et al. en 2017 relatent l'utilisation d'un transducteur piézoélectrique de 36 éléments fonctionnant à 700 kHz. L'ouverture du transducteur est de 13 cm et la zone focale est située à 11 cm de profondeur. Cinq cycles d'histotripsie étaient appliqués avec une PRF de 50 Hz. Il est également reporté que la cage thoracique se trouvait dans le champ ultrasonore du transducteur sur environ 25% à 40% de la surface de ce dernier [59].

Suite à ces essais prometteurs, la plateforme EDISON® développée par la compagnie Histosonics (Michigan, Etats-Unis) est en cours d'essais clinique. Cette plateforme intègre un transducteur focalisé pour l'histotripsie avec un guidage par imagerie ultrasonore. La Phase I de ces essais a démarré en 2019 à Barcelone (NCT03741088) avec 11 tumeurs hépatiques ciblées sur 8 patients [60]. Les résultats préliminaires font état d'absence d'effets secondaires significatifs et de difficultés de ciblage. Cependant, cette étude est une première preuve clinique de l'innocuité et de l'efficacité de ce traitement ainsi que de potentiels effets abscopaux (résultats non publiés). Les essais cliniques sont toujours en cours.

b. Hyperthermie

L'hyperthermie est historiquement la première application des ultrasons focalisés pour le traitement du cancer [61]. Cette technique consiste en un échauffement contrôlé et sélectif des tissus tumoraux à des températures typiquement comprises entre 39°C et 45°C. De nombreuses études ont par le passé démontré en phase clinique II et III la capacité de l'hyperthermie à augmenter localement dans la tumeur l'efficacité de radiothérapie ou encore la chimiothérapie [62].

Récemment, de nouvelles modalités de chimiothérapie ont fait leur apparition comme à titre d'exemple le médicament CAELIX liposomal. Le principe réside dans l'encapsulation d'une molécule de chimiothérapie (doxorubicine) dans les liposomes comprenant en surface du méthoxypolyéthylène glycol (MPEG). Ce procédé permet de protéger les liposomes d'une détection du système immunitaire et ainsi de pouvoir augmenter la présence des molécules de chimiothérapie dans le sang. La molécule de doxorubicine est ensuite déclenchée au sein de la tumeur sous l'effet de la chaleur.

Certaines équipes de recherche en hyperthermie s'intéressent donc à l'utilisation de l'hyperthermie pour effectuer une délivrance de doxorubicine spécifiquement au sein de la tumeur via des liposomes thermosensibles [63]. Lyon et al. reportent en 2018 [64] les résultats d'une étude clinique de phase 1 (NCT02181075) sur ce principe de délivrance d'agents chimiothérapeutiques. Dix patients présentant des tumeurs hépatiques (primaires ou secondaires) sont inclus dans l'étude. La formulation de doxorubicine liposomale est injectée par voie intraveineuse aux 10 patients. Le dispositif HIFU JC200 HAIFU a ensuite été utilisé pour produire une température comprise entre 39°C et 43°C dans le tissu tumoral cible. La fréquence de fonctionnement du transducteur HIFU était de 0,96 MHz. Ce dispositif étant initialement conçu pour des ultrasons focalisés de haute intensité, les paramètres de traitement ont été réajustés en terme de puissance et rapport cyclique pour créer un échauffement plus léger à la zone focale [65]. Des puissances de 64 ± 18 W étaient utilisées pour la procédure par hyperthermie décrite dans les études de Gray et al. contre les 450 à 545 W utilisés pour les procédures d'ablation thermique. Un programme de planification de traitement était utilisé par Gray et al. sur la même cohorte de patients pour estimer, basé sur les imageries scanner des patients pré traitement, des paramètres de traitement personnalisés à chaque patient en terme de puissance, rapport cyclique, axe de traitement. La jet ventilation était utilisée pour limiter les mouvements respiratoires.

Les résultats de l'étude de Lyon et al. rapportent une augmentation de la concentration de doxorubicine de 2 à 10 fois plus élevée post traitement dans la tumeur via de ce procédé de délivrance par rapport à la référence de mesure avant traitement pour 70% des patients. Ils mettent ainsi en avant la faisabilité d'une délivrance de chimiothérapie ciblée par hyperthermie pour les tumeurs hépatiques. Des effets secondaires sévères (neutropénie) ont été observés sur 5/10 patients. Aucune brûlure cutanée ou lésion sur les tissus intermédiaires n'ont été reportés. Selon Gray et al., les paramètres de traitement établis par leur modèle numérique ont permis de rendre les traitements hyperthermie non invasifs guidés par ultrasons sans thermométrie sûrs. Dix patients ont été inclus dans les études décrites ci-dessus. D'autres patients seront inclus dans le cadre de cette étude.

c. Dispositif JC HAIFU

Dans le cas des traitements des tumeurs abdominales, et plus particulièrement hépatiques, la compagnie HAIFU (Chine) propose une gamme de dispositifs dédiée (**Figure I.19**) à ces applications. En Chine, cette plateforme permet depuis 1997 le traitement non invasif de tumeurs (hépatiques, pancréatiques, mammaires) avec près de 1050 patients inclus entre 1997 et 2001 [44]. Kennedy et al. sont les premiers à reporter l'utilisation de ce dispositif hors Chine sur une cohorte de 11 patients atteints de tumeurs hépatiques entre 2002 et 2003.

Le système JC HAIFU comporte une table de traitement sur lequel est allongé le patient. Une cuve remplie d'eau dégazée est présente sous la table. Le transducteur extracorporel de thérapie est positionné dans la cuve de sorte à émettre vers le haut. Trois transducteurs de thérapie interchangeables sont à disposition selon la position de la tumeur à traiter. Ils sont basés sur des géométries sphériques avec des rayons de courbure de 120 mm, 135 mm et 150 mm respectivement. Leurs diamètres respectifs sont de 126 mm, 200 mm et 200 mm avec des fréquences de fonctionnement variant de 0,8 MHz à 1,6 MHz. Le déplacement du transducteur utilisé et donc de sa lésion élémentaire est assuré dans les trois axes de l'espace par des moteurs. La robotisation du transducteur rend également possible la rotation de ce dernier autour du grand axe de la table de traitement. La planification et le guidage du traitement se fait par imagerie ultrasonore.

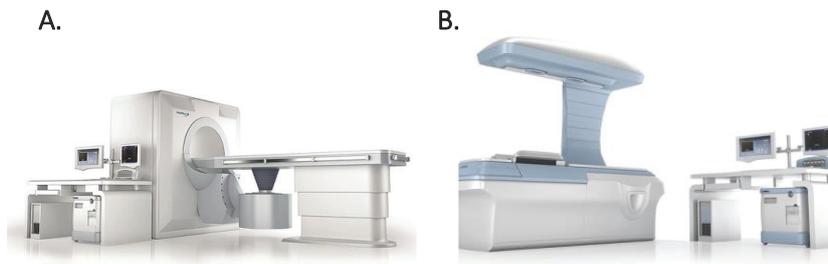


Figure I.19 : Deux produits de la gamme JC vendus par la compagnie chinoise HAIFU. Ces appareils permettent le traitement HIFU thermique de plusieurs pathologies.

Afin d'éviter la présence de bulles d'air sur le chemin acoustique, la peau du patient est épilée et dégazée. Le patient est ensuite anesthésié, intubé et positionné sur la table de sorte à avoir une fenêtre anatomique de traitement suffisante pour le ciblage de la tumeur. Pour la planification du traitement, le volume à traité est subdivisé en une multitude de volumes élémentaires, et donc en tout autant de positions de traitement. Le déplacement du transducteur est automatisé entre chaque position d'insonification. Les paramètres d'exposition ultrasonores sont établis en fonction de la planification précédemment réalisée. Ils peuvent être réévalués en cours de traitement si besoin selon l'échogénéicité présente sur l'image échographique.

La plage de puissance électrique transmise au transducteur varie entre 140 W et 260 W. Après chaque insonification, les changements d'échogénéicité sur l'image ultrasonore permettent d'évaluer la zone traitée. Notamment, la présence d'une région hyperéchogène au niveau de la zone focale est l'indicateur privilégié que l'insonification en cours a effectivement traité le tissu cible ; le transducteur peut alors être déplacé sur la position de traitement suivante [66]. La puissance est empiriquement ajustée jusqu'à ce que l'ébullition soit visible sur l'échographie de contrôle. Ce procédé empirique est une méthode non quantitative permettant de compenser l'atténuation. Les temps totaux d'anesthésie, de traitement et d'exposition ultrasonore typiques sont respectivement de 208 min, 126 min et 20 min. Toujours selon cette étude de Kennedy et al., sur l'ensemble des traitements le pourcentage de tumeur traité était en moyenne de 64% (12,5% - 100%).

Depuis les années 2000 les machines HAIFU ont continué de traiter des milliers de patients à travers le monde pour différents types de tumeurs allant des fibromes utérins, tumeurs du rein, du pancréas et du foie [67, 68]. Les études menées sur les métastases hépatiques d'origine colorectales montrent des taux de survie à 1 an de près de 90% [69] et des taux de survie à 2 ans de 77% pour les métastases hépatiques considérées non résecables. Concernant les tumeurs pancréatiques, ces machines réalisent aujourd'hui des traitements palliatifs permettant une médiane de survie jusque 2 mois plus élevée [70]. Une autre étude en Allemagne reporte un soulagement de la douleur pour 80% des patients traités et une réduction du volume tumoral dans 60% des cas [71]. Dans toutes ces études, les effets secondaires sont principalement de la fièvre et des brûlures et œdèmes cutanés de divers stades. De plus, les traitements sont évalués au moyen de l'imagerie ultrasonore de contraste ce qui permet une bonne estimation de la zone traitée à la fin de la procédure [66].

Les limitations principales à ce jour de ce dispositif résident les difficultés de ciblage des tumeurs situées sous la cage thoracique, la compensation des mouvements respiratoires et une absence de compensation quantitative des atténuations des tissus intermédiaires.

d. Défis des traitements non invasifs des tumeurs hépatiques

L'utilisation des dispositifs HIFU en pratique clinique courante pour le traitement des tumeurs hépatiques est restreinte [72] par les limitations technologiques mais par également les contraintes anatomiques.

Premièrement, comme expliqué en section 1, le foie se trouve en partie sous la cage thoracique. Les os étant absorbants et réflecteurs d'ultrasons, la présence des côtes dans le chemin ultrasonore mène souvent à des brûlures cutanées et à une dégradation de l'effet de focalisation. Elles sont classées en 3 grades selon l'intensité de la brûlure, le grade 1 faisant référence aux brûlures légères contrairement aux brûlures de grade 3 qui nécessite une chirurgie réparatrice. Certaines alternatives ont déjà été proposées dans la littérature comme par exemple la désactivation des éléments en face des côtes [73] qui dégrade l'intensité et la forme focale ou encore la résection partielle des côtes [74, 75]. La possibilité d'un transducteur torique tronqué d'une largeur intercostale a également été envisagée par de précédant travaux de l'équipe du LabTAU [76].

Deuxièmement, le foie est l'organe le plus perfusé du corps humain de par sa fonction de filtrage du sang. La perfusion sanguine se comporte alors comme un dissipateur de chaleur par convection et impacte de façon significative la destruction cellulaire. Il a déjà été montré que l'ablation générée par un transducteur torique est indépendante de la perfusion [77].

Ensuite, les mouvements respiratoires impliquent un déplacement du foie sur une amplitude 8 mm dans l'axe tête pied [78]. Une telle amplitude de mouvement peut également affecter le dépôt de chaleur dans la zone à traitée. Plusieurs voies de recherche tentent d'établir la meilleure manière de gérer la respiration. Une première approche consiste à supprimer les mouvements respiratoires en totalité (par mise en apnée) ou presque par l'utilisation de la Jet Ventilation. Cette technique permet de faire monter la fréquence respiratoire et ainsi limiter de façon significative les mouvements. Une autre approche pour la gestion des mouvements est de les compenser, soit par focalisation dynamique, par déplacement mécanique ou encore par gating. Le gating consiste à appliquer des temps de pause afin d'insonnifier le tissu au même moment du cycle de respiration lorsque le mouvement est le plus faible. Ces trois approches permettent de maintenir la zone focale au sein du même volume tout au long du cycle respiratoire.

Egalement, lors d'un traitement non invasif des tumeurs hépatiques le faisceau ultrasonore doit traverser divers tissus sains avant d'attendre la zone cible. Ces tissus intermédiaires (peau, gras, muscle, foie sain) présentent des propriétés acoustiques, en particulier l'atténuation, différentes les uns des autres qui peuvent modifier le dépôt de chaleur au sein de la tumeur et le long du chemin acoustique [79]. La prise en compte de ces aspects semble donc primordiale pour éviter toute lésion secondaire dans ces tissus intermédiaires sains.

Enfin, le guidage et la visualisation des effets induits lors des traitements non invasifs s'avère difficile. Plusieurs études relatent la complexité de suivre en temps réel la zone traitée ainsi que le pourcentage de tumeur effectivement traité.

4. TRANSDUCTEURS HIFU A GEOMETRIE TORIQUE CROISEE

Malgré leur réalité clinique, les dispositifs HIFU thermiques à géométrie sphérique sont associées à des plusieurs limitations. Leur zone focale de 1 mm à 3 mm de large nécessite un déplacement mécanique du transducteur avec une précision de l'ordre du millimètre qu'il est difficile de réaliser en pratique dans un organe en mouvement. Cette difficulté conjuguée à un manque de visibilité de la zone traitée en cours de procédure est associée à un pourcentage de tumeur traité variant de 12% à 100%. Dans le but de pallier à ces limitations, le LabTAU (Laboratory of Therapeutic Applications of Ultrasound) développe une nouvelle génération de sonde HIFU basée sur des transducteurs de géométrie torique croisée.

4.1 GEOMETRIE TORIQUE CROISEE

D'un point de vue purement géométrique, le tore est le résultat de la révolution d'une sphère de rayon R_c autour d'un axe de rotation, où le centre de cette sphère génératrice est excentré de la distance d de l'axe de rotation. Si la distance d est plus grande que le rayon R_c , il s'agit d'une géométrie dite « tore ouvert ». Si la distance d est plus petite que le rayon R_c , on parle alors de « tore croisé » (**Figure I.20**).

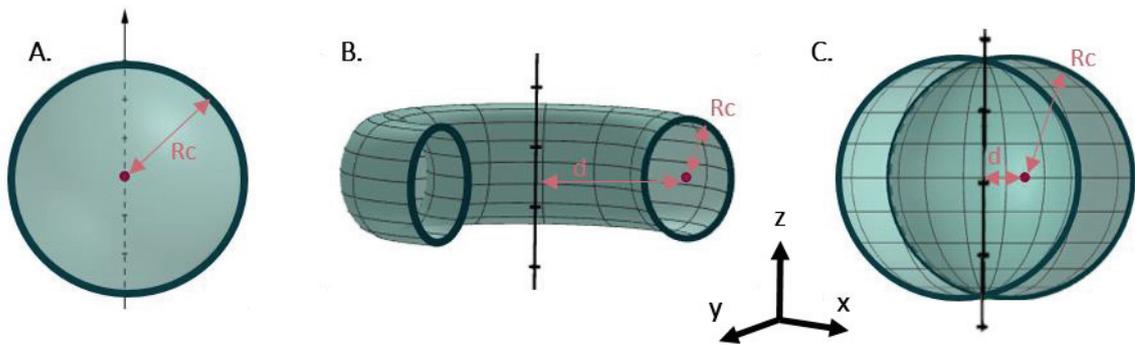


Figure I.20 : Géométries sphériques et toriques. (A.) Sphère de rayon de courbure R_c . (B.) Tore ouvert formé par la révolution d'un cercle de rayon $R_c < d$ autour d'un axe de rotation. (C.) Tore croisé résultant de la rotation d'un cercle de rayon $R_c > d$ autour de l'axe de rotation.

Il est possible de définir le tore par les équations paramétriques (**Equation I.12**) et cartésiennes (**Equation I.13**) suivantes :

$$\begin{aligned} x(u, v) &= (d + R_c \cos(v)) \cdot \cos(u) \\ y(u, v) &= (d + R_c \cos(v)) \cdot \sin(u) \\ z(u, v) &= R_c \sin(v) \end{aligned} \quad (\text{Equation I. 12})$$

$$\left(d - \sqrt{X^2 + Y^2}\right)^2 + Z^2 = R_c^2 \quad (\text{Equation I. 13})$$

Sur la géométrie en tore croisé, on distingue deux enveloppes : externe et interne. La première génération de sonde HIFU torique intégrait un transducteur construit sur une portion de l'enveloppe externe du tore croisé. La génération de sonde MFocus utilisée dans ces travaux de thèse est basée sur un transducteur torique construit sur une portion de l'enveloppe interne comme indiqué sur la **Figure I.21**.

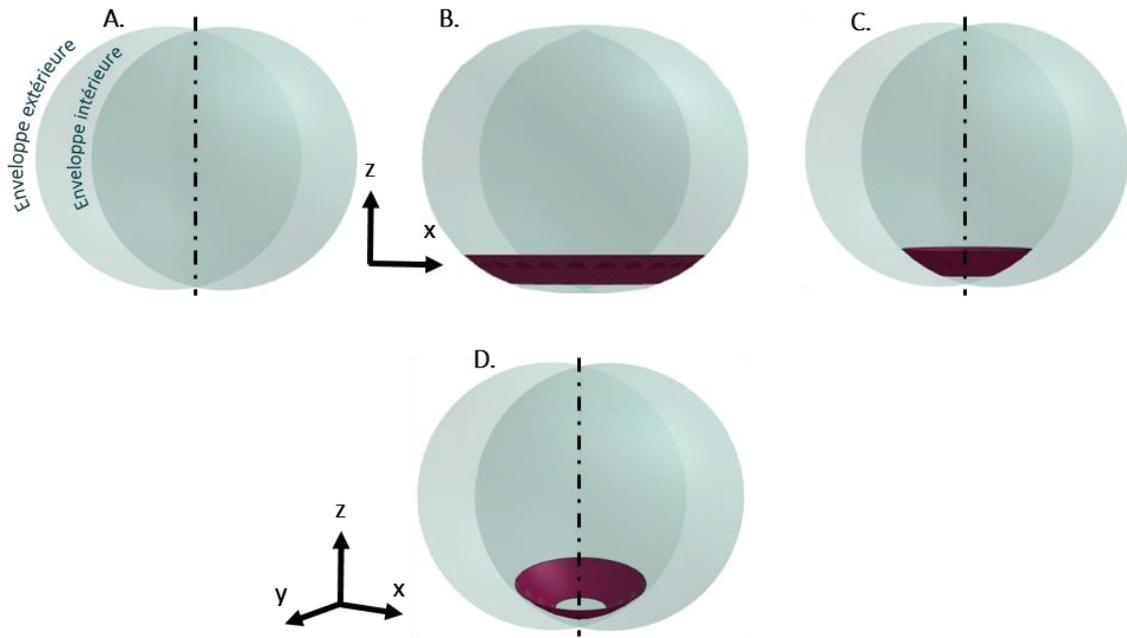


Figure I.21 : Construction de la surface émettrice d'un transducteur basé sur une géométrie de tore croisé. (A.) Le tore croisé est composé de deux enveloppes : interne et externe. Exemple de transducteur construit sur une enveloppe externe. Exemple de transducteur est construit sur une portion de l'enveloppe interne. (C.) Vue 2D (D.) Vue 3D. La surface émettrice apparaît en rouge.

4.2 FOCALISATION NATURELLE TORIQUE

Contrairement à une sphère, le tore croisé possède deux rayons de courbures. La surface du tore croisé comporte une multitude de cercles verticaux parallèles aux plans XZ et YZ associés au premier rayon de courbure ; mais également des cercles horizontaux parallèles au plan XY caractéristiques du deuxième rayon de courbure. Chacun des cercles verticaux focalise en son propre centre résultant en un anneau de focalisation de rayon d (**Figure I.22.A**). De façon analogue, les cercles horizontaux focalisent en point au centre du tore (**Figure I.22.B**). Alors que la géométrie sphérique focalise en point, la géométrie torique permet une double focalisation : annulaire et ponctuelle.

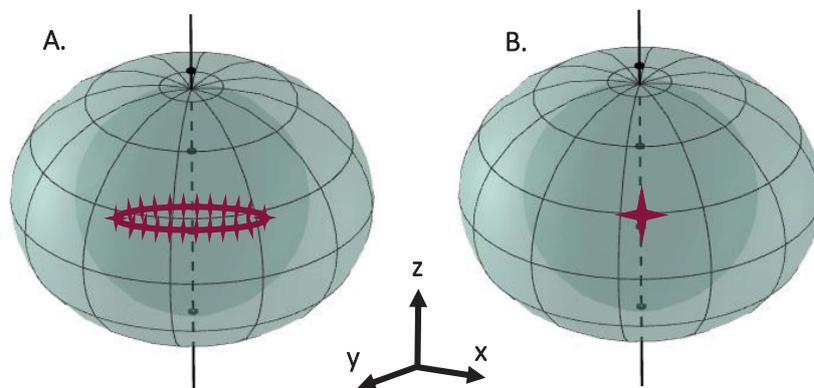


Figure I.22 : (A.) Focalisation annulaire et (B.) sphérique du transducteur torique.

Enfin, comme illustré sur la **Figure I.23**, une troisième zone focale est également présente pour une géométrie torique croisée, entre le transducteur et l'anneau de focalisation. Cette zone est la résultante du croisement de tous les faisceaux ultrasonores émis par la surface. Alors que chaque élément de

surface dS du transducteur focalise sur une portion de l'anneau différente de celle de son voisin, tous les éléments dS se croisent sur l'axe acoustique et participent simultanément au dépôt de pression dans cette troisième zone focale. Le niveau de pression est alors maximal dans cette dernière, aussi appelée zone de recouvrement, par rapport à la pression déposée dans l'anneau de focalisation.

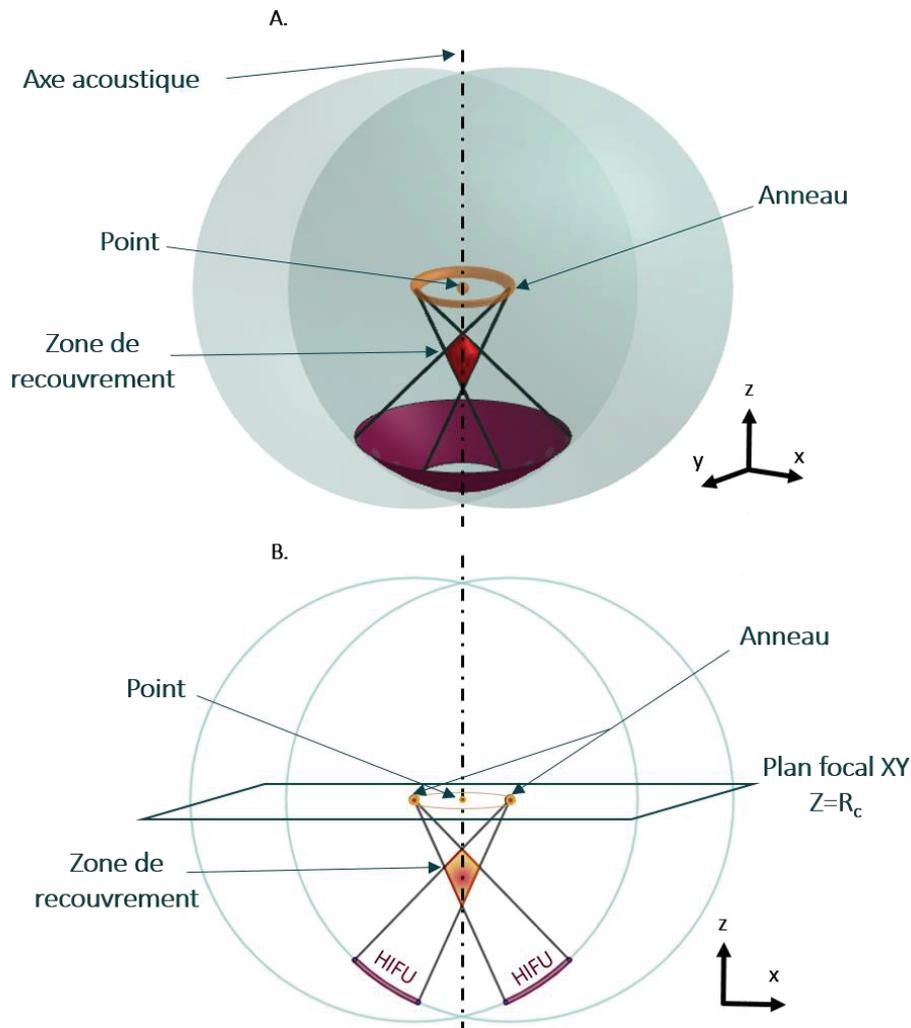


Figure I.23 : Schéma (A.) en vue 3D et (B.) 2D des zones focales du transducteur torique.

4.3 ETAT DE L'ART DE LA TECHNOLOGIE

C'est sur ce principe que repose la génération de sonde torique du LabTAU. En particulier, la sonde MFocus a été développée sur une géométrie torique croisée afin de traiter les métastases hépatiques en procédure peropératoire [80-83]. Les capacités de traitement de ce transducteur et son encombrement permettent à l'opérateur une manipulation manuelle du dispositif et de s'affranchir d'un déplacement mécanique de ce dernier. Les caractéristiques du transducteur sont présentées sur la Figure I.24. La sphère génératrice de la géométrie torique a un rayon R_c de 70 mm et son centre est situé à une distance $d=15\text{mm}$ de l'axe de révolution. La surface émettrice a été construite sur une portion de l'enveloppe intérieure. Une ouverture centrale de 26 mm a été usinée afin d'insérer une sonde d'imagerie ultrasonore pour le guidage des traitements. Cette disposition permet d'assurer l'alignement des axes de thérapie et d'imagerie. Le diamètre extérieur du transducteur est de 67 mm. L'anneau et le point de focalisation se situent dans le plan focal à une profondeur $Z=R_c=70\text{mm}$ par rapport au point de croisement des cercles des enveloppes interne et externe. Le diamètre de l'anneau

de focalisation est égal à 30 mm. La sonde d'imagerie convexe intégrée est composée de 128 éléments fonctionnant à 7,5 MHz (Vermon, Tours, France).

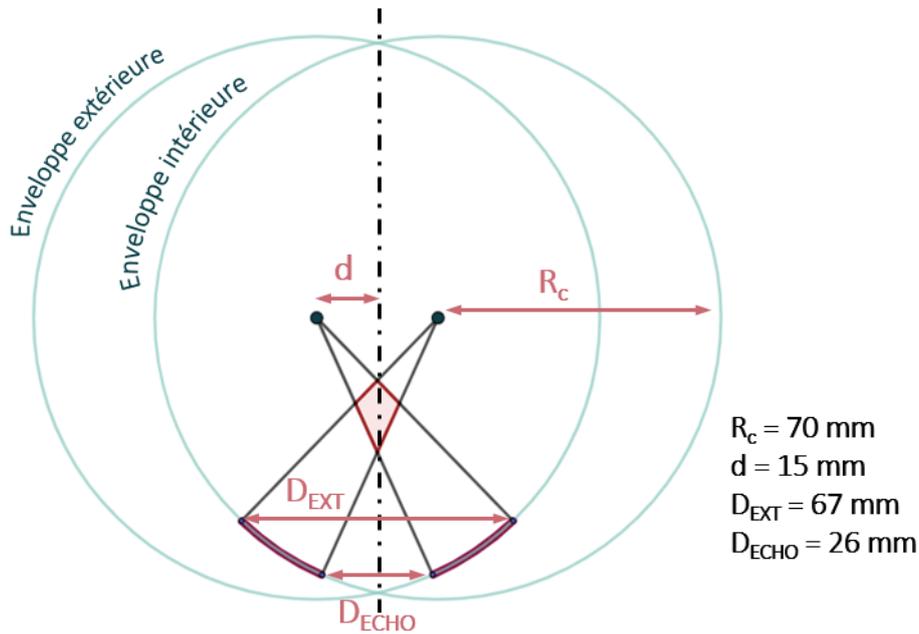


Figure I.24 : Caractéristiques géométriques de la sonde HIFU torique MFocus

Le transducteur a été fabriqué par la société Imasonic (Votay-sur-l'Ognon, France) avec un matériau piézo-composite à une fréquence de fonctionnement de 2,5 MHz. La réflexion de l'onde arrière est assurée par un backing air. La surface du transducteur est découpée en 32 anneaux concentriques équi surfaciques de $78 \text{ mm}^2 \pm 0,7 \text{ mm}^2$ en moyenne. Le refroidissement du transducteur s'effectue en face avant. Une membrane fixée sur le boîtier par un joint torique, qui assure également l'étanchéité du refroidissement. La circulation d'eau froide (6°C) s'effectue par les ouvertures latérales présentes sur le boîtier (Figure I.25).

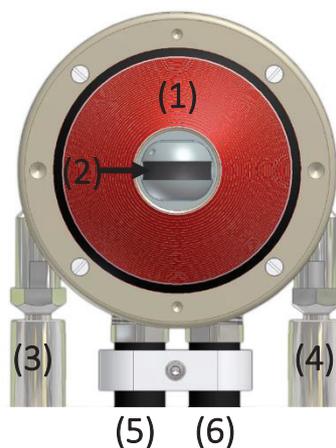


Figure I.25 : Schéma de la sonde MFocus 2. Le transducteur de thérapie (1) apparaît en rouge sur l'image avec la sonde d'imagerie (2), connecteurs des arrivées et sorties d'eau du refroidissement (3)&(4), le câble de puissance (5) et le câble d'imagerie (6).

Le champ de pression ultrasonore du transducteur MFocus dans l'eau est présenté en **Figure I.26**. L'anneau de focalisation d'un diamètre de 30 mm et le point focal sont bien situés à 70 mm de profondeur dans le plan focal XY. Dans le plan de propagation XZ se trouve la zone de recouvrement. Le maximum de pression pour un transducteur torique se situe au croisement des diagonales de la zone de recouvrement, soit à 51 mm de profondeur pour MFocus. Les phénomènes de diffraction impliquent que l'anneau et le point de focalisation sont de forme ellipsoïdale.

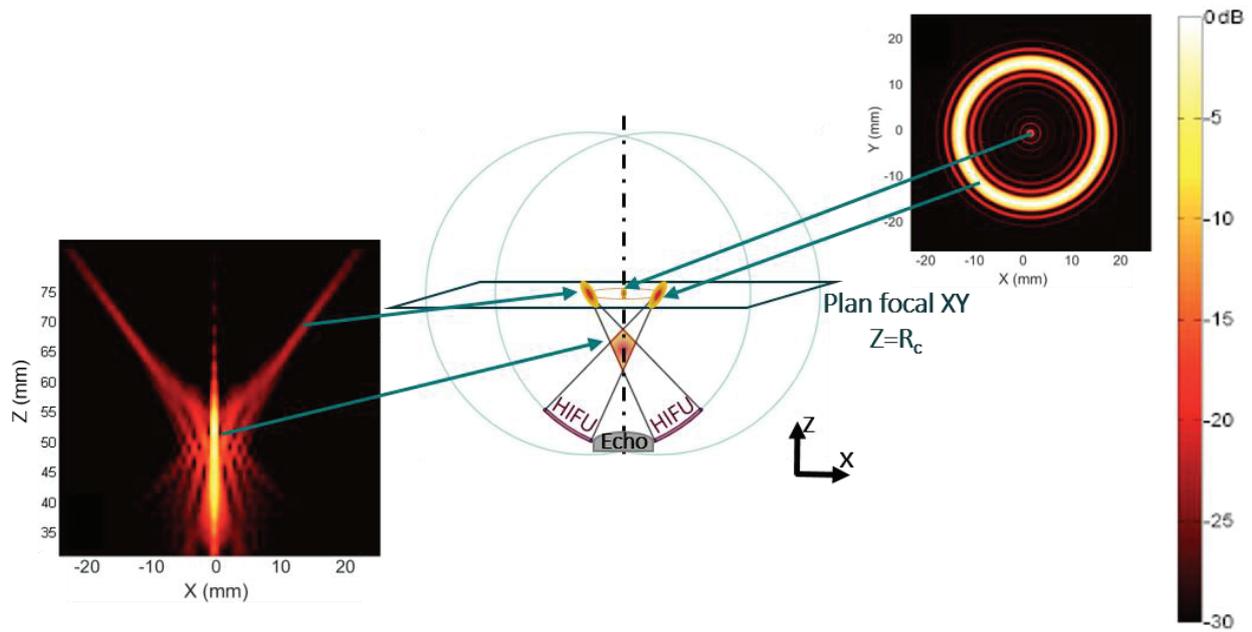


Figure I.26 : Représentation géométrique des trois zones focales du transducteur torique et de leur champ de pression respectif.

La **Figure I.26** met aussi en avant les différences de pression entre les trois zones focales. Comme évoqué précédemment, la pression est maximale dans la zone de recouvrement et représente en focalisation naturelle 88% de la pression totale [84]. Toujours en focalisation naturelle, l'anneau et le point de focalisation représentent respectivement 8% et 4% de la pression totale émise. Par conséquent, la lésion générée par la focale naturelle de Mfocus provient de la zone de recouvrement et non des zones focales présentes au plan focal $Z=R_c$ contrairement au transducteur sphérique. Cette zone de nécrose, assimilée à la lésion élémentaire du transducteur torique, peut atteindre un volume de 7 cm^3 en 40 secondes en raison de la forme de cerf-volant qui élargit la zone traitée par rapport à la sphère. Il est d'ailleurs possible de comparer, par simulation numérique, les lésions élémentaires produites par des transducteurs sphériques et toriques aux caractéristiques identiques excepté pour la distance d . Celle-ci est en effet de 15 mm pour le transducteur torique et de 0 mm pour le transducteur sphérique. Les simulations ont été réalisées dans du tissu hépatique non perfusé et homogène avec une puissance acoustique de 100 W pendant 45 secondes. La **Tableau I. 1** récapitule les caractéristiques des transducteurs et les propriétés acoustiques utilisées pour les tissus biologiques [85].

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. 1 : Caractéristiques des transducteurs et propriétés acoustiques des tissus utilisés pour les simulations numériques.

A paramètres égaux, le transducteur torique permet un taux d'ablation jusque 30 fois supérieur à celui du transducteur sphérique (**Figure I.27**). Le transducteur sphérique dont le taux d'ablation est de 0,34 mL.min⁻¹ crée une zone de destruction tissulaire de 6 mm de large par 18 mm de long à 70 mm de profondeur de son origine, soit au niveau du centre de sa sphère génératrice. La zone de nécrose produite par un transducteur torique est plus volumineuse (10,5 mL.min⁻¹) et plus proche de la capsule hépatique puisqu'elle est due à la zone de recouvrement située entre le transducteur et l'anneau de focalisation (Z=70mm).

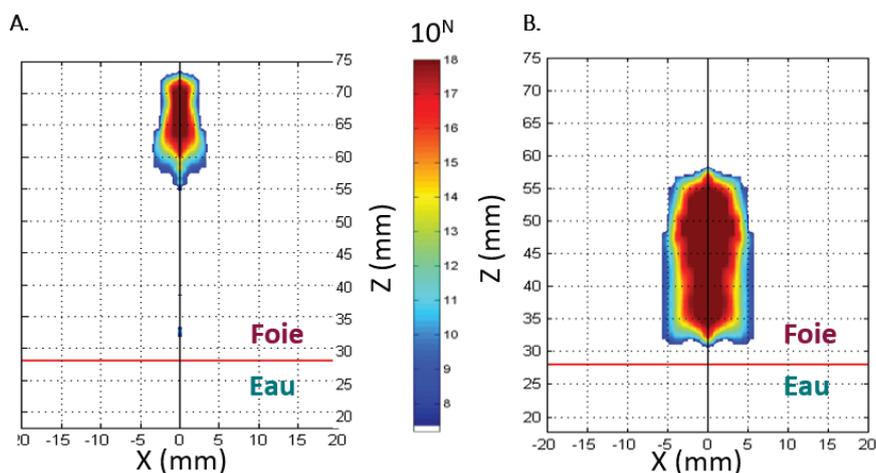


Figure I.27 : Comparaison des lésions élémentaires (A.) sphérique et (B.) torique à paramètres égaux. L'échelle est indiquée en 10^N secondes.

Ainsi, la lésion élémentaire générée par le transducteur torique permet des volumes de traitement importants, pouvant aller jusqu'à 7 cm³ (**Figure I.28**).

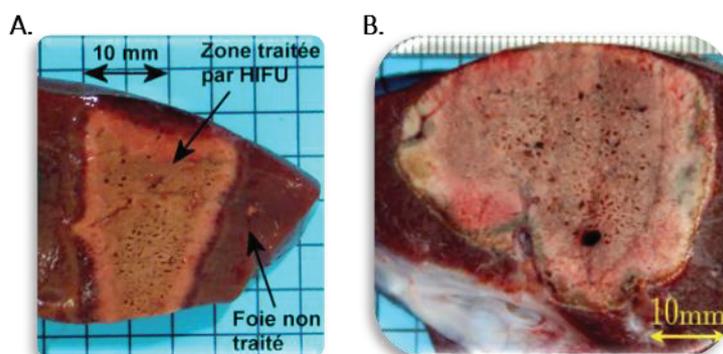


Figure I.28 : Exemples de lésions créées par le transducteur torique MFocus en conditions *in vivo* chez le modèle porcin. (A.) Lésion élémentaire en focalisation naturelle en 40 secondes et (B.) Enchaînement de focalisations électroniques sur 370 secondes.

c. Applications thérapeutiques

Le dispositif MFocus permet aujourd'hui, sans déplacement mécanique du transducteur, le traitement des métastases hépatiques de 3 cm de diamètre en 370 secondes par abord chirurgical, c'est-à-dire avec la sonde directement en contact de l'organe. Afin d'atteindre cet objectif clinique, des paramètres de traitement utilisant la focalisation électronique ont été établis. En modifiant la profondeur de l'anneau et son diamètre, il a été possible de modifier la répartition du dépôt de pression dans le tissu hépatique et de générer un volume d'ablation de près de 50 cm³. Ces paramètres seront référés en tant que « séquence de traitement clinique » dans la suite [52]. Cette séquence de traitement intègre 10 focalisations électroniques différentes ; la création de la lésion au cours du temps est illustrée sur la **Figure I.29**. Les ellipses noires indiquent les zones de traitement élargies en augmentant la proportion de pression de l'anneau de focalisation par rapport à celle de la zone de recouvrement grâce à une focalisation électronique en tore extérieur.

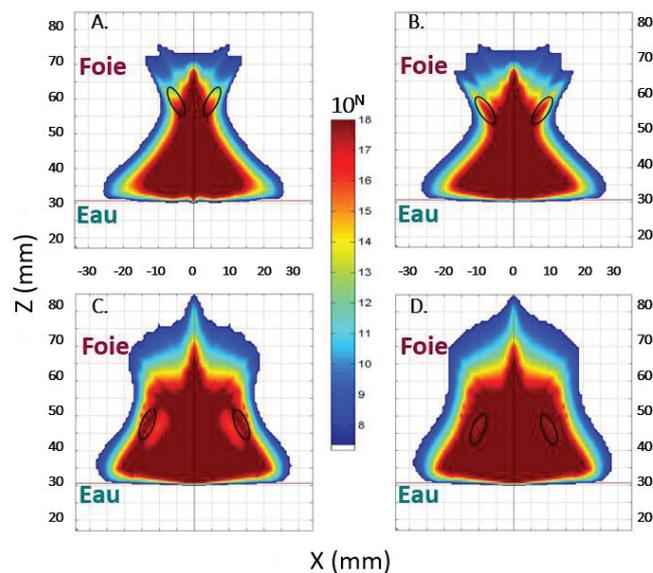


Figure I.29 : Représentation au cours du temps de la "séquence de traitement clinique" avec la sonde MFocus 2. Les encadrés A, B, C et D représente le temps équivalent à 43°C, soit une estimation du tissu hépatique nécrosé. Lésion vue à (A.) 90 secondes, (B.) 130 secondes, (C.) 340 secondes et (D.) 370 secondes (fin du traitement). L'échelle est indiquée en 10^N secondes. Les ellipses noires indiquent les zones de traitement élargies en augmentant la proportion de pression de l'anneau de focalisation par rapport à celle de la zone de recouvrement

Ce dispositif de traitement a notamment été évalué en phase clinique I-II sur 30 patients [52, 86]. La **Figure I.30** montre l'utilisation du dispositif HIFU torique lors d'un traitement pour les essais cliniques ainsi qu'une photo de la lésion créée autour de la métastase à l'aide de la séquence de traitement clinique. Ces expériences avec la sonde MFocus ont permis d'étendre les possibilités de traitement avec un transducteur torique sur d'autres applications. Actuellement, le traitement peropératoire des tumeurs du pancréas a été évalué avec des essais précliniques sur modèle animal porcin et un essai clinique de phase I-II multicentrique prévoyant d'inclure 26 patients est prévu pour 2023 [87]. Les applications de traitement s'étendent également aux applications gynécologiques et obstétriques avec des essais *ex vivo* sur pièces humaines de mastectomies [88] et placentaires pour le traitement respectif des tumeurs mammaires et du placenta accreta ou encore du STT (Syndrome Transfuseur Transfusé) [89-91].



Figure I.30 : Exemple d'un traitement clinique d'une métastase hépatique lors de la phase II. (A.) Image scanner de la métastase. (B.) Photo au cours du traitement. (C.) Métastase traitée en 370 secondes. Vue macroscopique après résection de la zone traitée.

5. CONCLUSION CHAPITRE I

Le développement de traitements efficaces à visée curative pour les tumeurs hépatiques est à ce jour un enjeu de santé publique. On distingue deux types de tumeurs hépatiques : les tumeurs primaires et secondaires. Ces pathologies sont très différentes sur le plan physiopathologique et leur prise en charge est complexe et totalement différente. Dans les deux cas, la chirurgie est le seul traitement à visée curative mais un nombre très faible de patients (<20%) est éligible. Selon les données mondiales recueillies par l'IARC, sur les patients présentant des tumeurs primaires et des métastases hépatiques, 92% et 80 % de ces patients respectivement décèdent des suites de leur maladie. Des alternatives peu invasives se sont développées au cours des années en vue d'inclure plus de patients dans des voies thérapeutiques mais les HIFU représente la seule alternative complètement non invasive et qui permet de traiter de façon similaire les deux types de tumeurs hépatiques. Bien que de nombreux essais soient en cours, l'intégration des HIFU en routine clinique est limitée entre autre par les lésions élémentaires aux dimensions millimétriques qu'il faut juxtaposer dans un organe perfusé et en mouvement par un déplacement mécanique du transducteur avec une visibilité réduite des effets biologiques induits pendant le traitement. Egalement, la présence des côtes qui altèrent l'effet de focalisation est souvent source de brûlures cutanées sévères. Enfin, tous ces effets combinés à la non prise en compte des différentes propriétés acoustiques des tissus intermédiaires mènent à un manque de contrôle de l'énergie délivrée dans la tumeur et du pourcentage de tumeur traité. Le transducteur torique peropératoire MFocus développé par le LabTAU permet des ablations mesurant jusqu'à 4cm de diamètre sans déplacement mécanique de la sonde. L'approche peropératoire, bien que contradictoire avec l'aspect non invasif des ultrasons, permet en réalité de s'affranchir de nombreuses contraintes anatomiques (cage thoracique, tissus intermédiaires, mouvement) et de pouvoir assurer un traitement HIFU des tumeurs hépatiques sûr avec une visibilité améliorée du traitement à des patients qui doivent de toute manière avoir recours à un acte chirurgical dans leur prise en charge ou qui sont sans option thérapeutique. Des essais précliniques et cliniques ont déjà permis de mettre en avant les performances de ce dispositif notamment pour le traitement peropératoire des métastases hépatiques. Sur la base de ces constats, différents objectifs ont été fixés dans le cadre de ce projet de thèse.

Dans un premier temps, l'objectif est d'ouvrir les perspectives de traitement aussi bien lors de traitements peropératoires que lors de traitements non invasifs avec le dispositif MFocus existant. A ce jour l'étude clinique avec le transducteur torique a permis l'évaluation de ce dernier dans un tissu

hépatique relativement homogène (vaisseaux \approx 5mm). Une première étape sera donc d'évaluer les performances et la faisabilité d'un traitement HIFU peropératoire dans la zone du confluent cavo-sus hépatique. Dans cette zone spécifique, assurant le retour veineux de l'organe, se trouvent les trois branches principales des veines sus-hépatiques ainsi que la veine cave inférieure. La prise en charge de ces patients est particulièrement difficile car la présence d'une tumeur à la confluence hépatique contre indique la résection chirurgicale qui est à ce jour le seul traitement à visée curative. Un traitement HIFU pourrait donc représenter une alternative pertinente. Le dispositif MFocus sera également utilisé pour évaluer la faisabilité d'un traitement HIFU complètement non invasif avec une géométrie torique. Une étude sur les propriétés acoustiques des tissus intermédiaires sera également menée au préalable. Ces deux nouvelles pistes de traitement seront évaluées chez l'animal en condition *in vivo* sur le modèle porcin.

Basé sur cette première expérience de traitement non invasif avec un transducteur torique, des nouvelles approches brevetées seront présentées pour l'amélioration du ciblage par imagerie ultrasonore des traitements HIFU mais également pour l'augmentation du volume traité sans déplacements mécaniques des transducteurs. Le chapitre 3 sera dédié au développement et à la mise en place d'un système de ciblage précis des procédures HIFU non invasives avec un intérêt particulier pour les structures à risque. Cette solution, faisant l'objet d'un dépôt de brevet, sera évaluée sur deux études précliniques : l'une sur le traitement du syndrome transfuseur transfusé chez un modèle primate et l'autre sur le traitement des tumeurs du trigone vésical chez le modèle porcin en vue d'une application clinique vétérinaire. Le chapitre 4 fera l'objet du développement d'un nouveau dispositif HIFU appelé TONUS intégrant un transducteur torique dédié au traitement non invasif des tumeurs hépatiques. Un procédé permettant de maximiser le dépôt de pression à distance de l'axe acoustique avec un transducteur tronqué sera présenté avec notamment la l'optimisation de la largeur de troncature. L'intégralité de ce dispositif a été conçu et assemblé au laboratoire hormis la sous-traitance du transducteur en lui-même. La forme particulière du transducteur permettant l'élargissement de la zone de traitement a été transducteur breveté, de par sa découpe spécifique pour l'optimisation de la focalisation électronique multi-torique, seront donc présentées. Enfin, le chapitre 5 présentera une première évaluation des performances acoustique du dispositif TONUS, en particulier la mise en place de son réseau d'adaptation, les mesures de champs de pression et la réalisation des validations *in vitro* avec des ablations HIFU produites dans des pièces de boucherie. Cette évaluation a été complétée avec les tous premiers essais précliniques chez le modèle porcin.

CHAPITRE II.
NOUVELLES APPLICATIONS HEPATIQUES
AVEC LE DISPOSITIF TORIQUE
PEROPERATOIRE MFOCUS

1. TRAITEMENT PEROPERATOIRE DU CONFLUENT CAVO-SUS HEPATIQUE AVEC UN TRANSDUCTEUR HIFU TORIQUE. ÉTUDE *IN VIVO* SUR UN MODELE PORCIN.

1.1 CONTEXTE MEDICAL ET EPIDEMIOLOGIE

Préalablement à ce travail de thèse, une étude clinique de phase I-II a été conduite avec le département de chirurgie du Centre Léon Bérard. Un total de 30 patients nécessitant une chirurgie de résection de métastases hépatiques de cancers colorectaux a été inclus. Cette étude a démontré la capacité de ciblage, la faisabilité, et l'innocuité d'un traitement HIFU avec une sonde peropératoire intégrant un transducteur torique. L'un des premiers objectifs de ce travail de thèse était d'ouvrir ces perspectives de traitement à des tumeurs situées dans une zone spécifique : la confluence hépatique.

Comme mentionné dans le Chapitre I, le seul traitement à visée curative des métastases hépatiques d'origine colorectale est la résection chirurgicale [92, 93]. Les critères d'éligibilité à l'acte chirurgical incluent la possibilité de réaliser une résection complète de la tumeur avec des marges de sécurité et de laisser un volume hépatique restant suffisant pour assurer les fonctions hépatiques. Cependant, la présence d'une tumeur au niveau du confluent cavo-sus-hépatique, c'est à dire autour des veines hépatiques (VH) et/ou de la veine cave inférieure (VCI) (**Figure II. 1**), est une contre-indication reconnue à la chirurgie ; expliquant que la prise en charge de ces patients reste aujourd'hui un véritable défi [92].

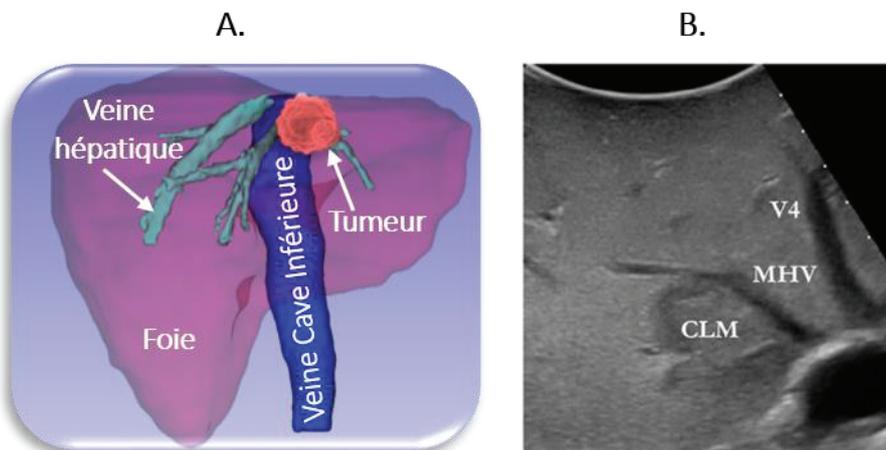


Figure II. 1 : A, segmentation 3D d'un patient montrant le foie et une tumeur présente dans la zone du confluent cavo-sus hépatique (jonction des veines hépatiques avec la veine cave inférieure). B, Image échographique d'une métastase hépatique autour de la veine hépatique médiane [98].

Pendant longtemps, seuls des traitements palliatifs été proposés aux patients présentant une tumeur au niveau du confluent cavo-sus-hépatique [94]. Cependant, la dernière décennie a été témoin de l'émergence notable de nouvelles procédures chirurgicales permettant à davantage de patients de devenir des candidats à la chirurgie. Les hépatectomies majeures (résection de plus de 3 segments) et les chirurgies hépatiques extrêmes (reconstruction de la veine cave inférieure) ont émergé, mais en raison des risques de mortalité et de morbidité estimés à 20% et 70% respectivement [95, 96], d'autres techniques ont été développées. Parmi elles, on peut citer la "radicale mais conservatrice guidée par l'US" [97], la mini-mésopéctomie [98], ou la "chirurgie mineure mais complexe" (résection de < 3 segments avec exposition de la VCI et/ou de la VH moyenne) [99]. Dans l'ensemble, ces études font état

de taux de réussite élevés et de faibles taux de mortalité pour les résections chirurgicales de tumeurs situées autour de la VH. Bien que ces études aient donné des résultats prometteurs, l'accessibilité à la grande majorité des patients est limitée en raison des compétences requises pour des actes chirurgicaux aussi complexes. La durée opératoire plus longue de ces nouvelles procédures (médiane d'environ 500 minutes) par rapport aux hépatectomies majeures conventionnelles [100, 101] diminue également le taux d'inclusion en raison de risques opératoires plus élevés (infection, défaillance d'organe, hémorragies).

Des techniques locales et peu invasives comme la RFA (ablation par radiofréquence) ou la CA (cryoablation) ont permis d'augmenter le nombre de patients traités avec une intention curative. Bien qu'elles soient devenues partie intégrante des routines cliniques, leur efficacité a été controversée pour le traitement des petites tumeurs périsvasculaires [102]. En particulier, le contrôle local dans la tumeur a été remis en question en raison de l'effet de dissipation thermique qui peut affecter de manière significative la taille de l'ablation et conduire à des taux élevés de récurrence locale [103].

La faisabilité de traitements extracorporels du foie par HIFU a été démontrée en clinique avec des transducteurs sphériques [44, 104, 105] [106] pour le traitement non invasif de tumeurs hépatiques près des branches principales des veines hépatiques et portales [107]. Bien que des résultats prometteurs et une nécrose complète aient été obtenus chez la plupart des patients, une progression locale de la tumeur a été observée chez 21 patients chez qui une nécrose complète de la tumeur a été obtenue en une seule séance de HIFU. Comme la paroi veineuse n'est pas été traitée par les HIFU à cause d'une dissipation thermique dû à la convection sanguine, les tumeurs présentant une infiltration veineuse se sont propagées dans un rayon de 2 cm de l'emplacement initial de la tumeur. Egalement, l'accessibilité par voie transcutanée est fortement limitée par la présence de la cage thoracique dans le champ ultrasonore. En raison des limites susmentionnées d'une procédure HIFU non invasive pour le traitement de la confluence hépatique, une approche de traitement HIFU peropératoire constituerait une alternative potentielle et moins traumatique aussi bien pour les patients ayant accès aux chirurgies lourdes détaillées précédemment que pour les patients en impasse thérapeutique. L'abord chirurgical permettrait une meilleure accessibilité au confluent cavo-sus-hépatique en s'affranchissant des contraintes anatomiques (cage thoracique, tissus intermédiaire, mouvements respiratoire), un meilleur contrôle du traitement et un taux d'inclusion des patients probablement plus élevé que la chirurgie. C'est pour ces raisons que le prototype peropératoire MFfocus intégrant un transducteur torique a été évalué lors d'un protocole préclinique sur l'animal.

Ce dernier a été évalué cliniquement sur 30 patients atteints de métastases hépatiques [52, 86, 108] situées à distance de structures particulières comme le confluent cavo-sus hépatique. Le dispositif MFfocus, tenu à la main et utilisé en peropératoire, permet la réalisation d'ablation HIFU de 50 cm³ en 6 minutes [81, 109] de manière indépendante de la perfusion sanguine [77, 110]. Les lésions ne sont pas altérées par la présence de vaisseaux de diamètre ≤ 5 mm. Le but de cette nouvelle étude *in vivo* sur un modèle porcin était donc d'évaluer la faisabilité, l'innocuité et la tolérance d'un traitement HIFU au niveau confluent cavo-sus hépatique en utilisant ce même dispositif torique. S'il s'avère efficace, le transducteur HIFU torique pourrait être utilisé comme une assistance à la chirurgie et constituer une alternative pour les patients non éligibles à la résection chirurgicale à cause d'une tumeur située dans la zone du confluent cavo-sus-hépatique.

1.2 MATERIEL ET METHODE

a. Equipement HIFU

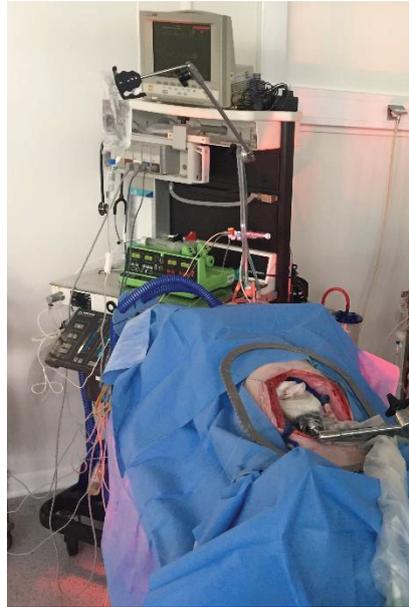


Figure II. 2 : Photographie de la procédure expérimentale. L'animal est couvert de champs chirurgicaux stériles. La sonde de traitement est placée directement sur le foie après une laparotomie.

Le dispositif torique MFocus présenté au Chapitre 1 était utilisé pour effectuer les traitements HIFU. Ce transducteur était divisé en 32 éléments annulaires concentriques d'une surface de 78 mm² chacun et fonctionnant à 2,5 MHz. Les éléments étaient répartis selon une géométrie en tore croisé. La division du transducteur en 32 éléments indépendants permet de modifier la zone focale en utilisant la focalisation électronique. Les émetteurs HIFU étaient pilotés en puissance et en phase par un amplificateur 32 canaux (Image Guided Therapy, Pessac, France). La phase de chaque voie d'amplification pouvait être ajustée avec une résolution de 1 degré. La puissance électrique délivrée par chaque canal pouvait être ajustée jusqu'à 20 W. Le temps nécessaire pour changer la phase et/ou la puissance délivrée était de 1 ms. Une sonde d'imagerie ultrasonore fonctionnant à 7,5 MHz était placée au centre du dispositif HIFU et était connectée à un échographe Hawk 2012 EXL (BK medical, Herlev, Danemark) pour assurer le guidage du traitement. Une cible était superposée sur l'image ultrasonore afin que l'opérateur puisse positionner précisément la sonde de sorte à cibler le confluent cavo-sus hépatique. La sonde HIFU était tenue à la main par l'opérateur. La sonde était mise en contact direct avec le foie à l'aide d'un liquide de refroidissement et de couplage stérile, contenu dans une enveloppe stérile en polyuréthane. A 2,5 MHz, cette enveloppe (CIV-Flex Transducer cover, CIVCO, Kalona, IA, USA) atténue la pression ultrasonore de 2%. La circulation du liquide de refroidissement en circuit fermé était assurée par une pompe péristaltique (Masterflex L/S modèle 7555-05, Cole-Parmer Instruments Co., Chicago, IL, USA) à un flux continu de 0,5 L.min⁻¹. Le liquide était maintenu à 5°C par un schiller (Fischer).

b. Modèle animal

Bien qu'il n'existe pas de modèle de tumeur hépatique chez le porc, le modèle porcin était choisi pour cette étude car son anatomie hépatique est la plus proche de celle de l'Homme en terme de volume et de physiologie. Plus précisément, onze porcs Landrace femelles âgées de 12 à 14 semaines et d'un poids

moyen de $31,4 \pm 2,5$ Kg (27,2 Kg - 35,4 Kg) étaient inclus dans ce protocole (PRO101, PRO110 et PRO114). Toutes les expérimentations étaient menées à l'Institut de Chirurgie Expérimentale du Centre Léon Bérard (Lyon, France) après approbation du comité d'éthique institutionnel local. Ces expériences étaient conformes aux exigences du comité d'éthique local et aux conditions légales de la Commission nationale de l'expérimentation animale.

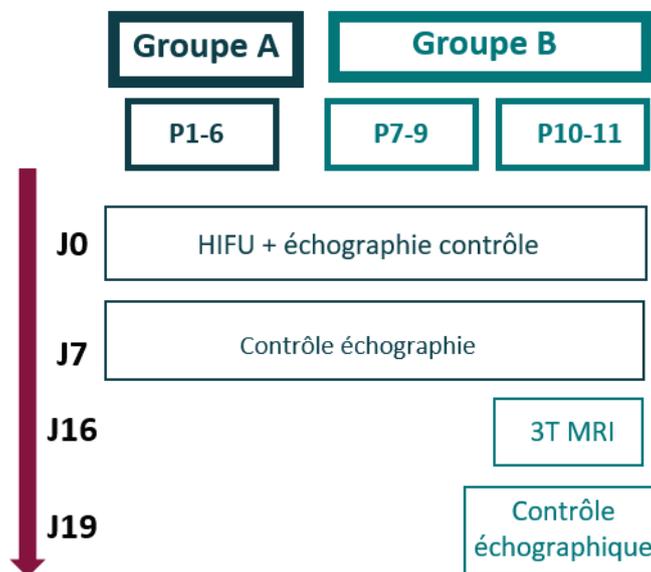


Figure II. 3 : Schéma de répartition des animaux en Groupe A et Groupe B, ainsi que le suivi effectué post HIFU.

Les onze animaux étaient séparés en deux groupes (**Figure II. 3**). Le groupe A comprenait six animaux (P1-6) pour évaluer la faisabilité du traitement. Les animaux du groupe A étaient observés jusqu'à 7 jours après le traitement. Les cinq animaux du groupe B (P7-11) permettaient d'évaluer la reproductibilité et la tolérance clinique du traitement HIFU. Dans le groupe B, les animaux P7 à P9 étaient également suivis pendant 7 jours après le traitement ; P10 et P11 étaient suivis pendant 19 jours après le traitement HIFU pour observer la tolérance au traitement sur le long terme.

c. Procédure à J0

Les animaux étaient hébergés sur place 7 jours avant la procédure pour s'acclimater. L'apport alimentaire était réduit 24h avant la chirurgie avec un accès libre à l'eau. La prémédication était réalisée par une injection intramusculaire d'un mélange de kétamine (15 mg.kg^{-1}), d'azapérone ($2,2 \text{ mg.kg}^{-1}$) et d'atropine (0,5 mg) 15 minutes avant l'anesthésie. Un cathéter de calibre 20G était ensuite placé sur une veine auriculaire pour induire et maintenir l'anesthésie à l'aide de Diprivan (Propofol 10 mg.mL^{-1}) ou de KZX, un mélange de zolétil (100 mg.mL^{-1}) reconstitué avec 2,5 ml de kétamine (15 mg.Kg^{-1}) et 2,5 ml de xylazine (Rompun 2%, 20 mg.mL^{-1}). Une analgésie (Sufentanyl $5 \mu\text{g.Kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$) a été injectée si nécessaire. L'animal a été intubé et placé sous ventilation assistée. L'oxygénation était assurée par un système de ventilation assistée (ABT 4300, Kontron Instruments) à un débit de $7,2 \text{ l.min}^{-1}$ et une fréquence de $12 \text{ cycles.min}^{-1}$ (rapport cyclique : 40 %). La saturation sanguine en oxygène était surveillée

par un capteur optique et maintenue à 100 %. L'hydratation était assurée par une perfusion isotonique de solution saline physiologique à 9%.

Une fois l'animal anesthésié, la procédure était commencée par une échographie transcutanée afin de localiser la confluence hépatique et a été suivie par une laparotomie (**Figure II. 2**). Des images B-mode et Doppler (couleur et puissance) étaient acquises en peropératoire à l'aide d'une sonde échographique fonctionnant à 14 MHz (Modèle I14C15I, BK Medical, Herlev, Danemark) et de la sonde ultrasonore intégrée dans le dispositif HIFU. La sonde HIFU tenue manuellement était positionnée de sorte à avoir une veine sus-hépatique de la confluence à l'intérieur de la cible affichée sur l'écran. L'insonification HIFU durait 370 secondes à une puissance acoustique variant de 85 à 115 W pour procéder par cascade de dose. Juste après le traitement HIFU, un contrôle échographique était effectué avec la sonde échographique intégrée et la sonde échographique fonctionnant à 14 MHz pour observer la lésion HIFU et vérifier les effets secondaires immédiats. Tous les animaux avaient une échographie de contrôle (mode B et Doppler) à J0 après HIFU et à J7 (en peropératoire pour le groupe A et par voie transcutanée et peropératoire pour P7 à P9 du Groupe B ; uniquement par voie transcutanée pour P10 à P11) avec les sondes haute fréquence I14C15I (14 MHz BK medical, Herlev, Danemark) et 8C1 (Canon). Enfin, la laparotomie était refermée avec une suture courante à deux plans.

Après l'intervention, une analgésie postopératoire était administrée par un patch de Durogesic (100 mcg/h, fentanyl). Les animaux étaient renvoyés dans leur enclos et observés deux fois par jour pour détecter les signes d'anorexie, de détresse, de fièvre et leur comportement général.

d. Suivi post traitement

Les animaux du Groupe A étaient prémédiqués selon la même procédure qu'à J0 puis euthanasiés à J7 par une injection intraveineuse de 20 mL de Dolethal (dosage 182,2 mg .mL⁻¹). Suite à une laparotomie post-mortem, des images en B-mode et Doppler étaient acquises en peropératoire avec la sonde échographique fonctionnant à 14 MHz (I14C5I) pour contrôler l'aspect de la veine sus-hépatique traitée.

Concernant le Groupe B, les animaux P7 à P9 étaient également suivis pendant 7 jours. A J7, une anesthésie était induite selon la procédure décrite dans la section précédente. Un examen échographique transcutané était effectué. Une fois la laparotomie effectuée, des images en B-mode et Doppler étaient acquises en peropératoire avec la sonde échographique fonctionnant à 14 MHz (I14C5I) pour contrôler l'aspect de la veine sus-hépatique traitée et mesurer la vitesse de flux sanguin. Les animaux P10 et P11 (Groupe B) recevaient une prémédication à J7 après le traitement HIFU. La sonde 8C1 (Canon, USA) était utilisée pour observer de manière transcutanée la région traitée. Au cours de ce contrôle échographique, les veines hépatiques traitées étaient examinées par rapport à l'aspect de la paroi de la veine, la vitesse et la forme du flux sanguin (signal triphasé). Les animaux P10 et P11 retournaient dans leur enclos jusqu'à J16 où ils étaient à nouveau prémédiqués, douchés à la Bétadine, anesthésiés et transférés à l'examen IRM. Les images IRM étaient acquises en séquence T1 MPRAGE 3D avec et sans Gadolinium afin d'avoir une indication du flux sanguin dans les veines hépatiques traitées et de la conformation 3D de l'ablation HIFU. A J19, les animaux P10 et P11 étaient anesthésiés à nouveau. Un examen échographique final était réalisé en transcutané et en peropératoire à l'aide de la sonde Canon 8C1. Une fois les contrôles échographiques terminés, une dose létale de 5 mL Euthoxin (dosage 455,7 mg.ml⁻¹) était injectée par voie intraveineuse à J7 pour les animaux P7 à P9 et à J19 pour les animaux P10-11.

Pour les deux groupes, le foie était ensuite prélevé post-mortem. Puis la cavité abdominale était soigneusement examinée pour détecter de potentielles lésions secondaires. Les zones traitées du foie étaient coupées le long du plan passant par le milieu de la lésion, perpendiculairement à la surface de l'échantillon, pour un examen macroscopique. Chaque échantillon était placé sur une surface plane

comportant une échelle de référence. Une photographie était ensuite prise pour obtenir une vue quasi isométrique de l'échantillon. Les images des lésions étaient ensuite analysées à l'aide de l'outil Measure d'ImageJ, version 1.52a (National Institutes of Health, USA ; <http://imagej.nih.gov/ij>). Les axes longs et courts de la zone traitée visible sous la forme d'un noyau nécrotique beige sur la surface de l'échantillon de tissu étaient mesurés. Les échantillons étaient fixés dans une solution de formaldéhyde à 4% en vue d'analyses microscopiques.

e. Analyses des données

Les segmentations 3D étaient réalisées avec le logiciel open source 3D Slicer à partir des images IRM obtenues à J16 en conditions *in vivo*. Une segmentation préliminaire de chaque structure était effectuée avec un algorithme de sélection des niveaux de gris. Puis la segmentation était reprise manuellement plan par plan dans les trois plans de l'espace. Les résultats seront décrits sous forme de valeurs moyennes \pm écart type (valeur minimale-valeur maximale). Après avoir vérifié que les données suivaient une distribution gaussienne à l'aide d'une analyse QQ plot, une analyse statistique a été effectuée avec le logiciel Prism en utilisant un test ANOVA paramétrique à sens unique. Une valeur de $p < 0,05$ a été établie comme niveau de différence significative.

1.3 RESULTATS

Au total, onze ablations ont été créées au confluent cavo-sus hépatique chez les onze animaux inclus dans l'étude. L'insonification durait 370 secondes à une puissance acoustique allant de 85 à 115 W et conduisait à des lésions HIFU de $42,0 \pm 8,6$ mm de long (26 mm - 55 mm) par $27,8 \pm 4,9$ mm de large (19 mm - 35 mm) en moyenne dont le volume variait entre 11 et 15 cm³. Le diamètre moyen des veines hépatiques ciblées était de $9,1 \pm 1,4$ mm (7,3 mm - 10,6 mm).

a. Analyse macroscopique et tolérance clinique

La tolérance clinique au traitement HIFU et à la procédure chirurgicale était excellente. Tous les animaux sont restés stables sur le plan hémodynamique durant toute la procédure. Ils avaient récupéré dans les trois heures suivant la fin de l'anesthésie. À l'exception de P8 et P9, qui avaient respectivement perdu 0,4 kg et 0,1 kg, un gain de poids moyen de $0,8 \pm 1,0$ kg (-0,4 kg - +3,2 kg) était observé traduisant une bonne tolérance au traitement HIFU.

La faisabilité du traitement était d'abord évaluée dans le Groupe A. Les résultats macroscopiques des ablations HIFU créées dans le Groupe A sont présentés sur la **Figure II. 4**. Les lésions de ce groupe étaient en moyenne de $28,6 \pm 4,1$ mm de large par $40,9 \pm 5,4$ mm de long pour des puissances acoustiques comprises entre 85 W et 105 W. Différents positionnements de la sonde de thérapie étaient testés afin d'identifier la meilleure façon de cibler la confluence hépatique. Sur les animaux P1 et P2, les lobes paramédians droit et droit étaient ciblés. La sonde était inclinée face vers le haut afin de cibler le confluent hépatique aussi proche que possible de la veine cave inférieure. Ce positionnement avait en effet permis de créer des ablations proches de la VCI, cependant des lésions secondaires sur l'œsophage étaient observées sur les animaux P1 et P2 (**Figure II. 4.A et .B**). Ces lésions secondaires n'avaient pas affecté le bien-être des animaux sur la durée de suivi. Pour le reste du Groupe A, la sonde a été positionnée différemment dans la cavité. Pour les animaux P3 à P5, la sonde était placée légèrement à distance du confluent cavo-sus hépatique ; toujours orientée vers le haut tout en ciblant les lobes paramédians gauche et gauche. Ces ablations HIFU étaient localisées autour des veines sus-hépatiques mais éloignées de 13 à 26 mm de la confluence hépatique, c'est-à-dire à distance de la veine cave inférieure sur les animaux P1 à P5. Enfin, lors du traitement sur P6, la sonde était rapprochée de la

confluence mais orientée vers le bas. Ce positionnement avait permis de ne pas avoir l'œsophage ou le cœur dans le chemin ultrasonore. L'ablation HIFU créée était donc en contact avec la VCI et une veine hépatique. Une fois le positionnement ajusté, aucune lésion secondaire n'était observée tout en assurant une ablation proche de la VCI. Ce dernier positionnement était considéré comme le plus sûr et le plus efficace et a été utilisé pour le Groupe B.

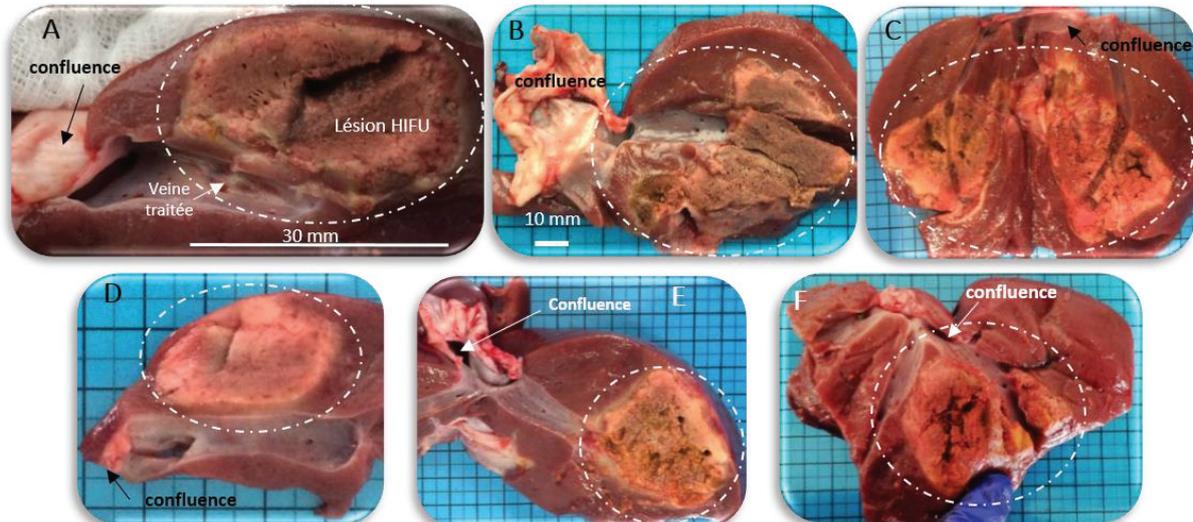


Figure II. 4 : Vue macroscopique à J7 des six lésions réalisées sur les six animaux du Groupe A selon différents positionnements de sonde. La lésion HIFU est indiquée par un cercle en pointillés blancs. A, Lésion sur P1. B, Lésion sur P2. C, Lésion sur P3. D, Lésion sur P4. E, Lésion sur P5. F, Lésion sur P6. L'échelle indiquée sur l'image B est identique pour les images C à F inclus.

La reproductibilité du positionnement et la tolérance du traitement ont été évaluées dans le Groupe B (**Figure II. 5**). Dans ce groupe, les lésions HIFU étaient en moyenne de $25,8 \pm 4,9$ mm de large par $43,6 \pm 12,5$ mm de long pour des puissances acoustiques comprises entre 105 W et 115 W. Toutes les ablations HIFU créées dans le Groupe B étaient en contact avec la VCI et entouraient une veine hépatique, c'est-à-dire que l'ablation HIFU s'étendait jusqu'à la paroi de la veine. Dans le cas de P10, l'ablation par HIFU s'étendait, sur 5 mm, à la surface du hiatus diaphragmatique.



Figure II. 5 : Vue macroscopique à J7 des cinq lésions réalisées sur les cinq animaux du Groupe B. La lésion HIFU est indiquée par un cercle en pointillés blancs. A, Lésion sur P7. B, Lésion sur P8. C, Lésion sur P9. D, Lésion sur P10. E, Lésion sur P11. L'échelle indiquée sur l'image A est identique pour les images B à E inclus.

b. Imagerie ultrasonore

La **Figure II. 6** montre sur P10 le ciblage de la confluence (**Figure II. 6.A**) ainsi que la lésion HIFU créée autour d'une veine hépatique présente dans la cible (**Figure II. 6.B**).

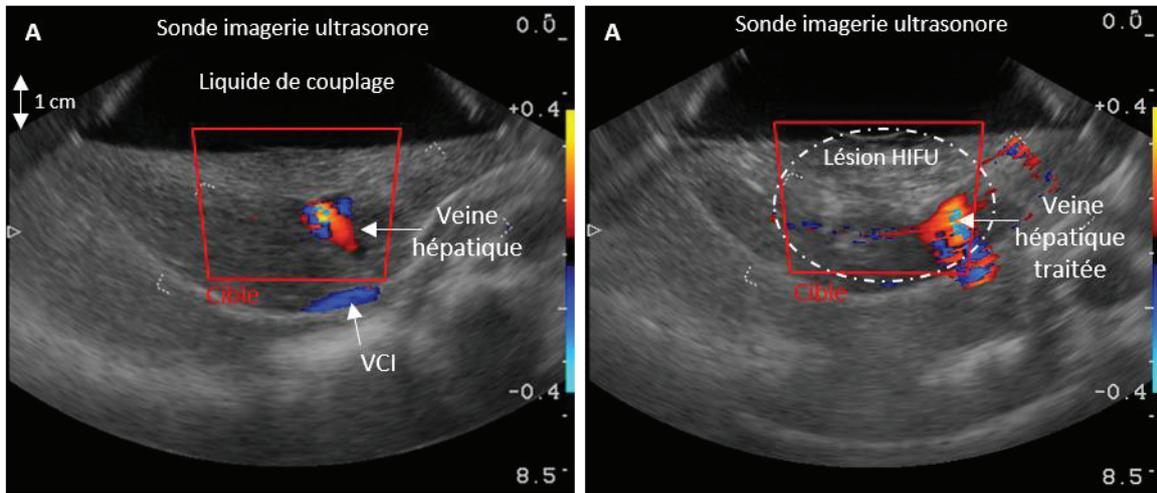


Figure II. 6 : Imagerie ultrasonore sur l'interface utilisateur pendant la procédure HIFU. L'image est obtenue avec la sonde échographique intégrée à la sonde HIFU. A. Image Doppler acquise avant le traitement une fois la sonde positionnée de sorte à avoir au moins une veine hépatique dans la cible. La zone cible correspond à la zone estimée de nécrose et est en contact avec la veine cave inférieure. B. Image Doppler après le traitement HIFU. La zone traitée se situe dans la zone cible et englobe la veine hépatique initialement ciblée. Un flux sanguin normal est toujours présent sur l'échographie Doppler.

Deux sondes de plus haute fréquence (I14C5I BK Medical, 8C1 Canon) étaient également utilisées respectivement sur P7 à P9 et P10-P11 afin d'évaluer l'impact local de lésion HIFU à J0 post traitement, à J7 (P7-11) et à J19 (P10-11). La **Figure II. 7** illustre le suivi de P10 à J0, J7 et J19. Juste après le traitement HIFU, un épaississement de la paroi de la veine sus-hépatique au niveau de la lésion HIFU ainsi qu'une réduction du diamètre de la veine était observé (**Figure II. 7.B**). Une turbulence dans le flux sanguin peut également être observée sur les acquisitions Doppler à ce stade du suivi (non montré). L'examen à J7 montre que le diamètre des veines hépatiques traitées restait réduit à l'endroit de lésion HIFU. Cependant, un flux sanguin normal (sans turbulence) ainsi qu'un aspect normal de la paroi de la veine (absence d'épaississement visible) étaient observés. Les mesures Doppler confirmaient qu'aucune thrombose ni occlusion n'a été observée tout au long des sept ou dix-neuf jours de suivi.

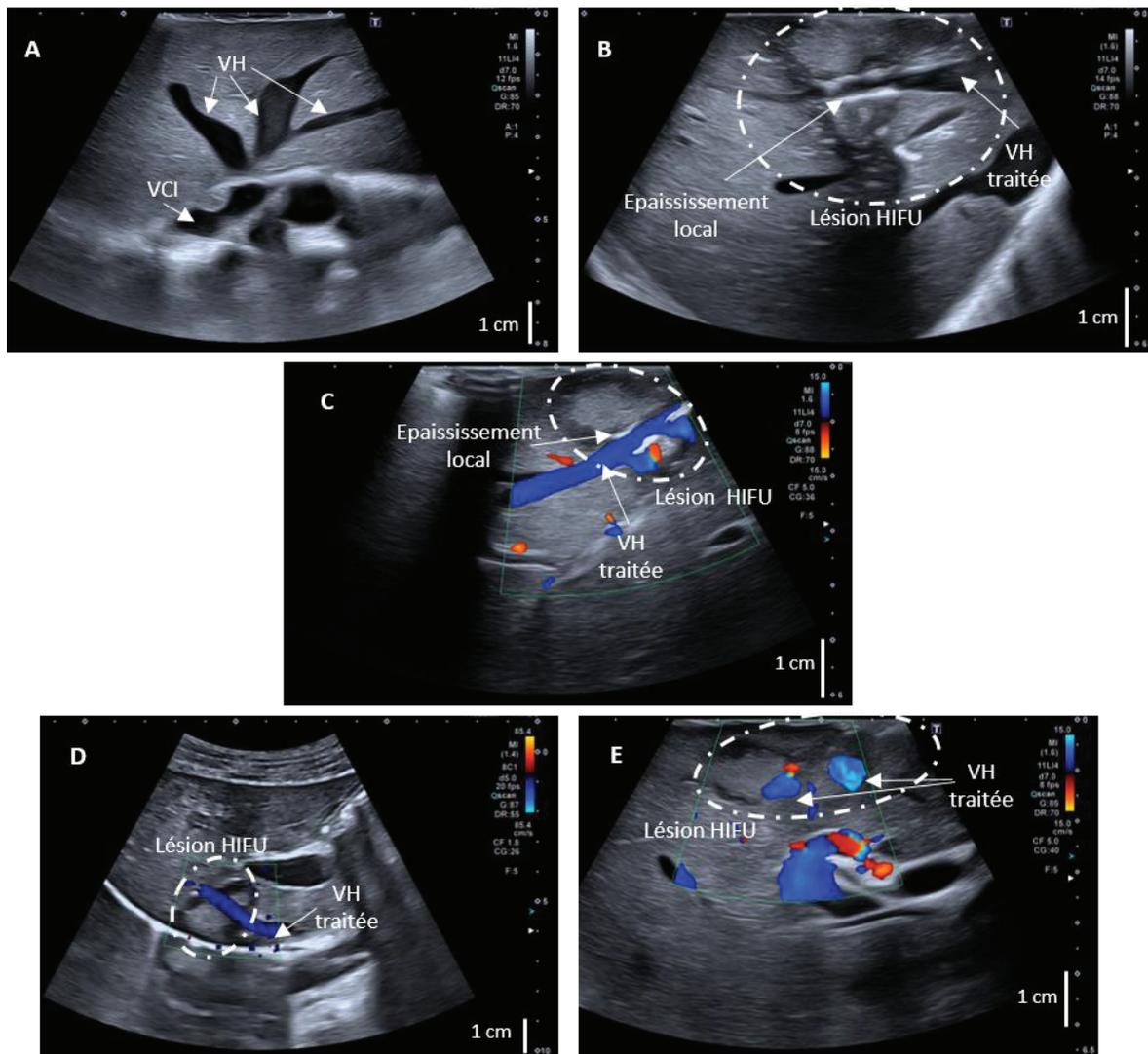


Figure II. 7 : Images échographiques obtenues avec la sonde 8C1 tout au long des 19 jours du suivi de P10. A, Repérage avant le traitement du confluent cavo-sus hépatique. B, Contrôle d’imagerie peropératoire quelques minutes après le traitement. La lésion HIFU englobe une veine hépatique. Un surépaississement local de la paroi veineuse est observé sur la portion de veine comprise dans la lésion tout en maintenant un flux sanguin normal (C.). D, Image Doppler acquise à J7 en transcutané. Le flux sanguin est toujours normal. Le surépaississement est résorbé. E, Contrôle échographique peropératoire à J19 juste avant l’injection de dose létale. La lésion HIFU englobe deux veines hépatiques et semble proche de la VCI. Le flux sanguin est toujours normal à J19.

c. Analyse du flux sanguin

Pour les animaux P10 et P11, la vitesse du flux sanguin dans les veines hépatiques ciblées était mesurée à titre indicatif en complément des autres indicateurs de suivis de traitement. Cette vitesse était mesurée à J0 avant et après traitement HIFU ; elle était également suivie à J7 et J19 par un radiologue à l’aide de la sonde Canon 8C1. Comme le montre la **Figure II. 8**, la vitesse initiale du flux sanguin était en moyenne de $19,1 \pm 6,5 \text{ cm}\cdot\text{s}^{-1}$ ($12,3 \text{ cm}\cdot\text{s}^{-1} - 28,2 \text{ cm}\cdot\text{s}^{-1}$). Quelques minutes après le traitement, la vitesse mesurée était inchangée ($p=0,635$). A J7 et J19, la vitesse est significativement plus élevée ($p<0,0001$ dans les deux cas) à l’intérieur de la portion traitée de la veine hépatique ciblée en raison d’une sténose locale. Une variabilité de vitesse plus grande était observée à J7 par rapport à J0 et J19 ; probablement due aux mouvements de l’animal en raison d’une procédure réalisée sans respirateur sous prémédication uniquement et non sous anesthésie générale. La vitesse du flux sanguin à l’intérieur des portions des veines hépatiques non traitées était restée constante ($p=0,870$).

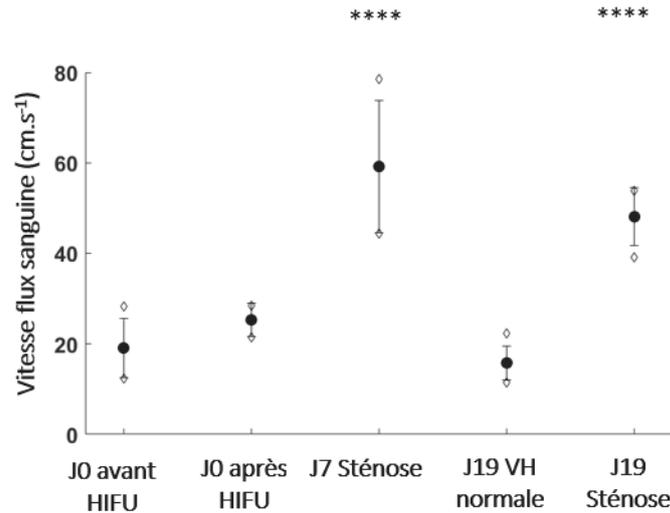


Figure II. 8 : Graphique d'analyse des vitesses de flux sanguin au sein des veines hépatiques visées avant et après HIFU. L'information de vitesse était récupérée par l'outil Power Doppler de l'échographe BK5000 à différents jours du suivi. Le symbole \diamond indique les valeurs minimales et maximales de la plage de mesure.

L'aspect de la paroi de la veine hépatique (absence d'épaississement), une allure triphasée du signal Doppler, et l'absence de turbulence du flux sanguin au sein de cette dernière constituaient déjà des indicateurs cliniques fiables du rétablissement de la veine traitée. La vitesse de flux sanguin dans les portions traitées et non traitées de la veine hépatique n'est pas un indicateur clinique suffisant en lui-même pour suivre l'évolution de la portion de veine traitée dû à une large gamme de variations pour un même individu au cours d'une journée et entre individus. Cependant, l'augmentation de la vitesse de flux sanguin au sein de la portion de veine traitée corrobore la présence d'une sténose dans la zone traitée.

d. Acquisitions IRM

Des images IRM 3T étaient acquises pour confirmer l'absence d'occlusion grâce à l'injection de gadolinium et pour comprendre la conformation 3D des lésions HIFU. Cet examen d'imagerie était réalisé sur les deux derniers animaux P10 et P1 du protocole au seizième jour de suivi en conditions *in vivo*. Les séquences d'acquisitions étaient principalement basées sur un contraste T1. Les segmentations 3D étaient réalisées avec le logiciel open source 3D Slicer. Une segmentation préliminaire de chaque structure était effectuée avec un algorithme de sélection des niveaux de gris. Puis la segmentation était reprise manuellement plan par plan dans les trois plans de l'espace. La **Figure II. 9** représente les images IRM 3T réalisées sur P10. Cette figure met en évidence la présence d'un flux sanguin dans les veines hépatiques traitées puisque le gadolinium a pu se répandre. De plus, les segmentations 3D montraient que l'ablation HIFU entourait au moins deux veines hépatiques et était en contact avec la veine cave inférieure. Les résultats sur le dernier animal du protocole P11 étaient similaires à ceux de P10.

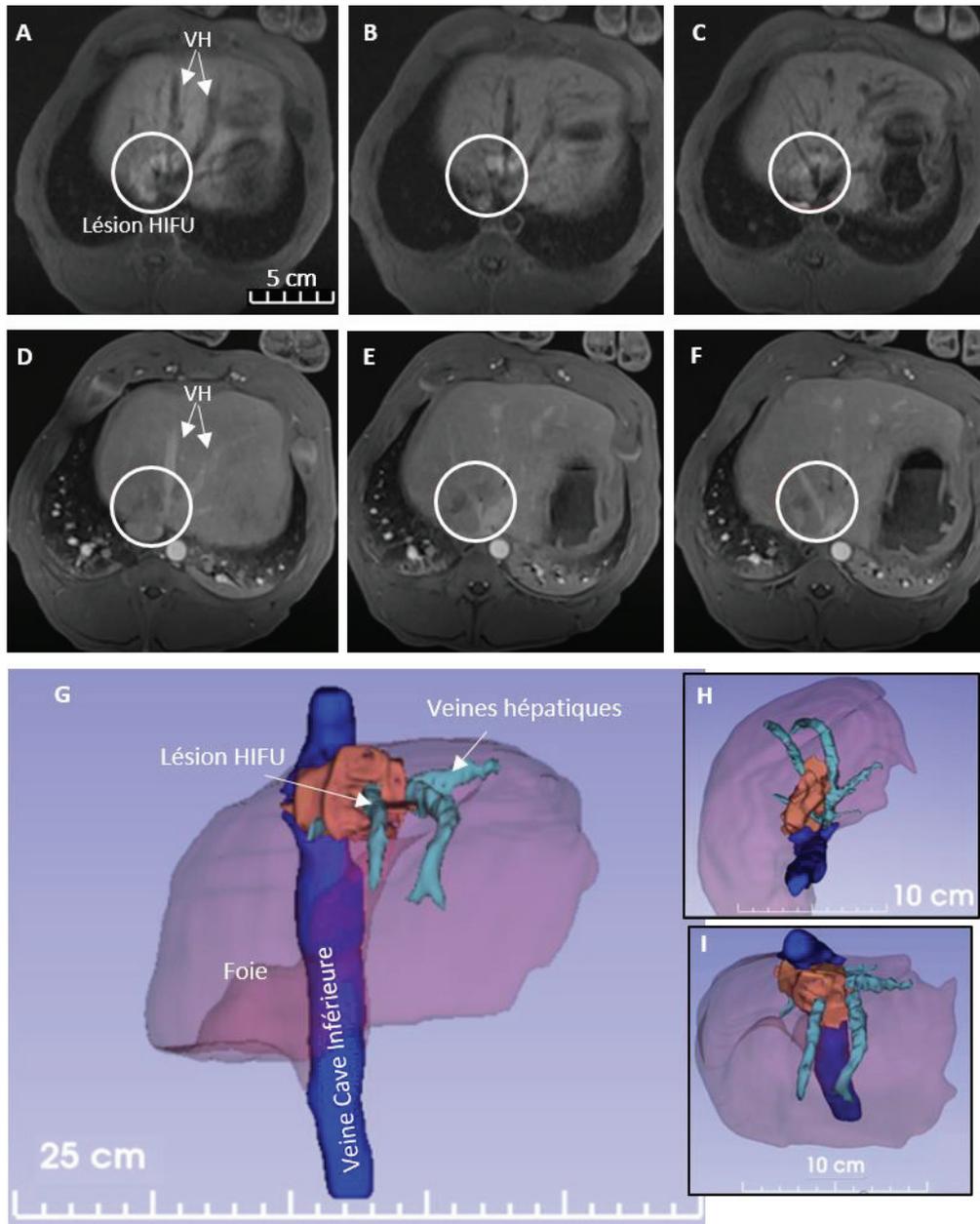


Figure II.9 : Images obtenues à J16 et segmentation 3D après une acquisition IRM 3T en conditions *in vivo* sur P10. A-C, Images sur différents plans avant injection de Gadolinium. D-F, Images sur différents plans après injection de Gadolinium. Ces données montrent une absence d'occlusion des deux veines traitées puisque le Gadolinium a pu circuler normalement. G, Segmentation 3D réalisée à partir des images D-F qui montre la conformation 3D de la lésion. H, vue de dessous. I, vue de dessus. La lésion englobe effectivement deux veines hépatiques et est en contact de la veine cave inférieure.

Les différentes modalités d'imagerie (imagerie ultrasonore haute résolution et IRM 3T) permettaient d'assurer un suivi fiable et précis du traitement tout long de la période d'observation (**Figure II. 10**). Toutes les lésions HIFU étaient visibles en imagerie ultrasonore de basse et haute fréquence en peropératoire et en transcutanée. Egalement, les deux lésions des animaux P10 et P11 étaient visibles sur les acquisitions IRM 3T. Les images haute résolution réalisées avec le sonde 8C1 à J7 en transcutané permettaient de réaliser des mesures de grand axe et petit axe précises des lésions HIFU en comparaison aux mesures macroscopiques faites directement sur le tissu prélevé, avec un coefficient

$R^2_{\text{ECHO}} = 0,83$. De même, les mesures obtenues avec les acquisitions IRM à J16, sur P10 et P11, présentaient un coefficient de corrélation $R^2_{\text{IRM}} = 0,95$.

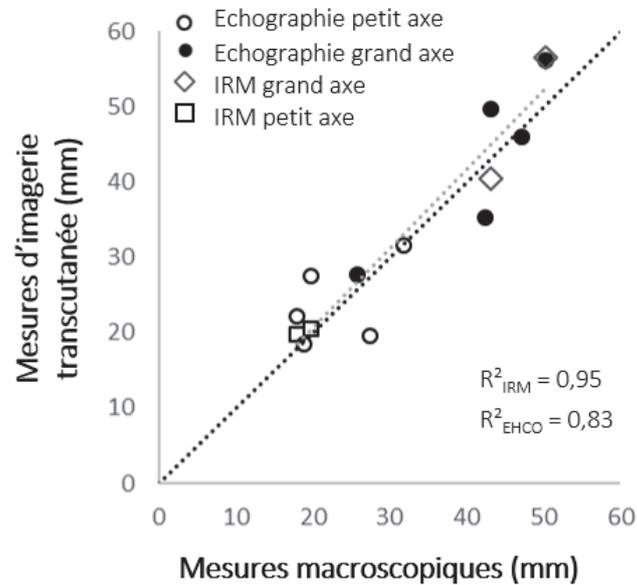


Figure II. 10 : Fiabilité de l'imagerie ultrasonore transcutanée et des mesures 3T MRI. Coefficient de corrélation entre les mesures ultrasonores transcutanées de l'ablation HIFU à J7 (P7-P11) et les mesures macroscopiques à J7 (P7-P9) ou à J19 (P10-P11), $R^2 = 0,83$. Les points blancs indiquent la dimension du petit axe, et les points noirs la dimension du grand axe. Coefficient de corrélation entre les mesures IRM 3T de l'ablation HIFU à J7 (P10-P11) et les mesures macroscopiques à J19 (P10-P11), $R^2 = 0,95$. Les carrés blancs indiquent la dimension du petit axe, et les diamants blancs indiquent la dimension du grand axe.

e. Analyses histologiques

Les analyses histologiques ont été réalisées sur des échantillons prélevés à J7 (P1-P9) et J19 (P10-P11). L'utilisation d'une coloration standard à l'hématoxyline et à l'éosine a corroboré la présence d'une nécrose de coagulation du tissu hépatique ciblé. De plus, ces analyses ont également révélé une nécrose sur la paroi de la veine hépatique. La **Figure II. 11** est un exemple d'un échantillon prélevé au bord de la lésion HIFU, pour lequel la moitié de l'échantillon était du tissu non traité et l'autre moitié était nécrosé (**Figure II. 11.A**). L'image microscopique correspondante (**Figure II. 11.B**) montre clairement que la paroi de la veine sus-hépatique à l'intérieur de l'ablation HIFU a une structure différente de celle de la zone non traitée de la veine, caractéristique d'une nécrose. La séparation entre la zone traitée et non traitée est précise (environ 50 μm). La confirmation histologique d'une nécrose sur la paroi de la veine est un indicateur prometteur pour le traitement HIFU de métastases à la confluence hépatique avec infiltration vasculaire.

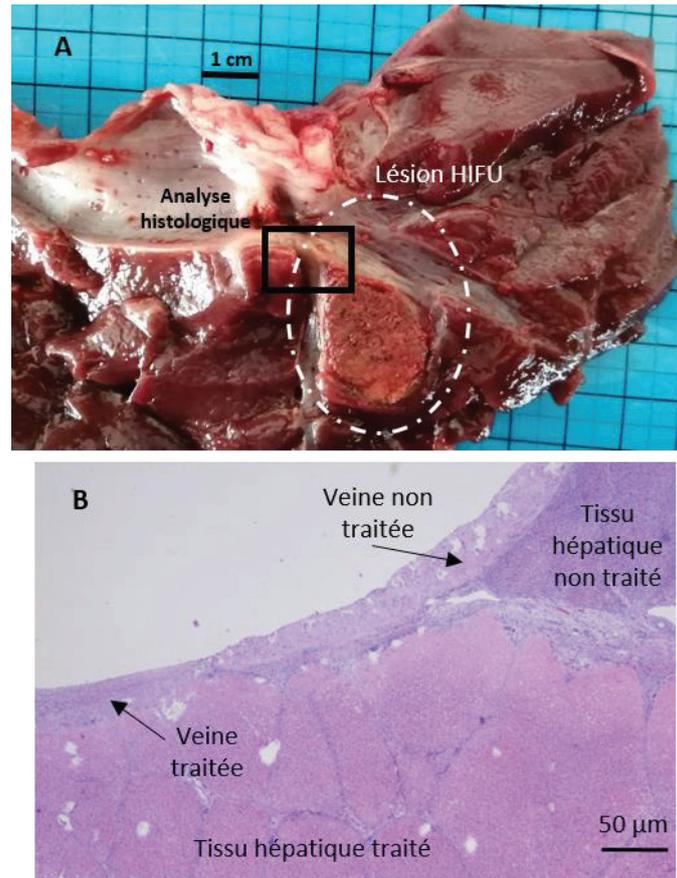


Figure II. 11 : Zone traitée sur P11. A. Vue macroscopique de la lésion HIFU et de la zone spécifiquement prélevée pour une analyse histologique. B. Vue microscopique qui met en évidence la zone traitée et non traitée. La paroi de la veine au sein de la lésion apparaît effectivement nécrosée.

1.4 DISCUSSION

Dans cette étude, un transducteur HIFU torique peropératoire a été utilisé pour réaliser des ablations au niveau du confluent cavo-sus-hépatique sur un modèle porcin *in vivo*. Le traitement des tumeurs situées dans cette zone spécifique représente toujours un véritable défi [92]. Bien que l'apparition de nouvelles approches chirurgicales et de traitements mini-invasifs (RFA et CA) ait permis d'inclure plus de patients, leur accessibilité [100] et leur efficacité respectives [103] restent limitées.

Le traitement proposé dans cette étude était d'une durée de 370 secondes à des puissances acoustiques en cascade de dose variant de 80 à 115 W en conditions peropératoires. Le choix d'utiliser le dispositif HIFU torique avec une approche chirurgicale a permis dans un premier temps de mieux contrôler le ciblage d'une zone complexe connue pour avoir un taux de perfusion très élevé. De plus, l'approche peropératoire a permis de s'affranchir des contraintes anatomiques et techniques liées aux traitements extracorporels telles que les brûlures cutanées, les mouvements respiratoires et les difficultés liées à la cage thoracique (réflexion et absorption élevée). L'utilisation du dispositif torique pourrait devenir un outil complémentaire à la chirurgie permettant ainsi à des patients, initialement non éligibles à la résection chirurgicale à cause d'une métastase située au niveau de la confluence hépatique, de pouvoir bénéficier d'un traitement HIFU avec le dispositif torique pour la ou les métastases situées à la confluence et de permettre au chirurgien de réséquer les autres métastases.

Les résultats de cette étude montrent les capacités de ciblage et de suivi du traitement à l'aide de la sonde d'imagerie ultrasonore intégrée au dispositif (**Figure II. 6**)

Des ablations dont le volume variait entre 11 et 15 cm³ ont été obtenues au confluent cavo-sus hépatique autour de veines hépatiques de $9,1 \pm 1,4$ mm (7,3 mm - 10,6 mm) de diamètre (**Figure II. 4 & Figure II. 5**). Il apparaît donc que le dépôt d'énergie produit par le dispositif torique au niveau de la confluence hépatique reste indépendant du flux sanguin.

L'imagerie ultrasonore a fourni un moyen fiable ($R^2_{\text{ECHO}}=0,83$) et abordable de suivre l'évolution de l'ablation depuis sa création jusqu'à moyen terme tout en confirmant un flux sanguin normal après le traitement. En outre, malgré l'observation d'un surépaississement local attendu de la veine à J0, le suivi échographique a confirmé la rémission complète de la paroi de la veine à J7. Les acquisitions IRM ont fourni des données supplémentaires, notamment sur la position et la conformation 3D de l'ablation. Comme l'indique la **Figure II. 9**, l'ablation créée par le transducteur torique entourait au moins deux veines hépatiques et était également en contact avec la veine cave inférieure. De plus, aucune thrombose ni occlusion n'a été observée sur les images ultrasonore ou IRM au cours de la période de suivi.

Enfin, les analyses histologiques ont montré une nécrose de coagulation homogène dans le parenchyme hépatique ciblé et la paroi de la veine hépatique. Les données histologiques et d'imagerie soulignent la capacité du transducteur torique à produire des ablations dans des zones complexes et très perfusées tout en incluant la paroi veineuse. Ces caractéristiques pourraient représenter un réel atout pour le traitement des tumeurs périvasculaires avec infiltration.

En conclusion, cette étude corrobore l'utilisation des dispositifs HIFU toriques en tant qu'assistance aux procédures chirurgicales pour le traitement des métastases hépatiques situées au niveau du confluent cavo-sus-hépatique. Dans l'état actuel des connaissances, cette approche semble être une stratégie prometteuse pour le traitement de zones complexes impliquant par exemple la confluence hépatique puisqu'elle permet une meilleure accessibilité à la confluence hépatique en s'affranchissant des contraintes anatomiques. Dans cette étude, des ablations jusque 15 cm³ de volume ont été réalisées en 370 secondes autour d'une à deux veines hépatiques et au contact de la veine cave inférieure. L'ablation par HIFU s'est étendue à la paroi de la veine hépatique tout en maintenant un flux sanguin normal. Le suivi des animaux sur 7 et 19 jours a démontré que le traitement par HIFU avec un transducteur torique au niveau du confluent hépatique est réalisable, rapide, sûr et bien toléré. Le traitement HIFU par approche peropératoire est sûr et efficace. Un traitement HIFU élémentaire permettrait déjà d'envisager le traitement de métastases de 2 cm de diamètre environ. Une juxtaposition de lésions permettrait à priori d'augmenter le volume de traitement si nécessaire. Cette étude a été réalisée sur le modèle porcin, connu pour être le plus similaire à l'homme en ce qui concerne le système digestif. A ce jour, il n'existe pas de modèle tumoral chez le porc. Néanmoins, notre expérience clinique avec ce transducteur torique, soutient la possibilité de traiter les métastases hépatiques et d'un transfert en pratique clinique pour le traitement peropératoire de métastases situées au confluent cavo-sus-hépatique en utilisant un transducteur HIFU torique.

2. PREMIERES APPLICATIONS NON INVASIVES POUR LE TRAITEMENT HIFU DES TISSUS HEPATIQUES AVEC UN TRANSDUCTEUR TORIQUE

Après avoir étendu les possibilités de traitements à la confluence hépatique, un deuxième aspect de ce travail était l'étude de la faisabilité d'un traitement non invasif avec la sonde de traitement torique MFocus.

2.1 CONTEXTE MEDICAL

Malgré le potentiel clinique des traitements HIFU, le foie est un organe particulièrement difficile à traiter en raison de l'effet combiné des mouvements du foie induits par la respiration, du blocage partiel par la cage thoracique et de la perfusion sanguine [72, 74, 78]. De plus, avant d'atteindre leur cible dans le foie, les ondes ultrasonores doivent se propager à travers les couches de peau, de graisse et de muscle. Ces tissus ont des propriétés acoustiques différentes, telles que la masse volumique, la vitesse du son et l'atténuation, qui modifient l'effet de focalisation et le dépôt d'énergie dans la zone focale [79]. Par exemple, des brûlures cutanées ou sous-cutanées, bénignes ou graves (grade 3) nécessitant une intervention chirurgicale, ont été rapportées dans 15 % dans les études cliniques [111] et représentent l'effet secondaire le plus courant des traitements HIFU du tissu hépatique. Une autre limite des traitements HIFU concerne les lésions élémentaires générées par les transducteurs sphériques. Ces ablations sont typiquement en forme de cigare, avec des dimensions de l'ordre de 8-15 mm (le long de l'axe du faisceau) x 1-3 mm (transversalement à l'axe du faisceau) [43]. En conséquence, le traitement clinique des tumeurs solides nécessite un mouvement mécanique, même avec des procédés de focalisation électronique, du transducteur pour juxtaposer des centaines de lésions élémentaires sphériques jusqu'à ce que le volume tumoral entier soit traité avec des marges sécurité. Une telle procédure nécessite des temps de traitement longs et la mise en place d'un bras robotisé élaboré combiné à une électronique complexe [44]. Malgré ces précautions, une juxtaposition avec une précision de l'ordre d'1 mm dans un volume autant mobile à cause de la respiration reste difficile.

Grâce aux expériences cliniques et précliniques obtenues en peropérateur avec le prototype MFocus, nous souhaitons maintenant aller vers un traitement HIFU complètement non invasif du tissu hépatique pour traiter les tumeurs primaires et secondaires. L'intérêt principal étant de pouvoir traiter l'intégralité du volume tumoral sans déplacement mécanique de la sonde assurant ainsi une plus grande précision au traitement. La première étape décrite dans cette étude a consisté à utiliser la focalisation électronique pour placer la zone focale profondément dans le tissu hépatique en prenant en compte l'atténuation différentielle induite par les tissus sains intermédiaires. Pour cela, les valeurs d'atténuation de ces tissus ont été mesurées sur des échantillons de tissus porcins *ex vivo*. Une étude *in vivo* a ensuite été menée sur le modèle porcine pour évaluer les performances d'un transducteur torique lors d'une procédure non invasive et manuelle, en tenant compte de l'épaisseur spécifique de chaque tissu intermédiaire (peau, graisse, muscle et tissus hépatiques) avant la zone focale pour délivrer l'énergie appropriée en moins de 40 s. Le but de ce travail était d'évaluer la faisabilité, l'innocuité, la tolérance et l'efficacité d'un traitement HIFU non invasif avec un transducteur torique sur le modèle porcine en conditions *in vivo*.

2.2 MATERIEL ET METHODE

a. Mesures acoustiques

Préalablement aux traitements *in vivo* chez l'animal, les coefficients d'atténuation des tissus de la paroi abdominale du porc (c'est-à-dire la peau, la graisse et le muscle) et du tissu hépatique étaient mesurés en utilisant la méthode du « pulse-echo » (**Figure II. 12**) [88, 112].

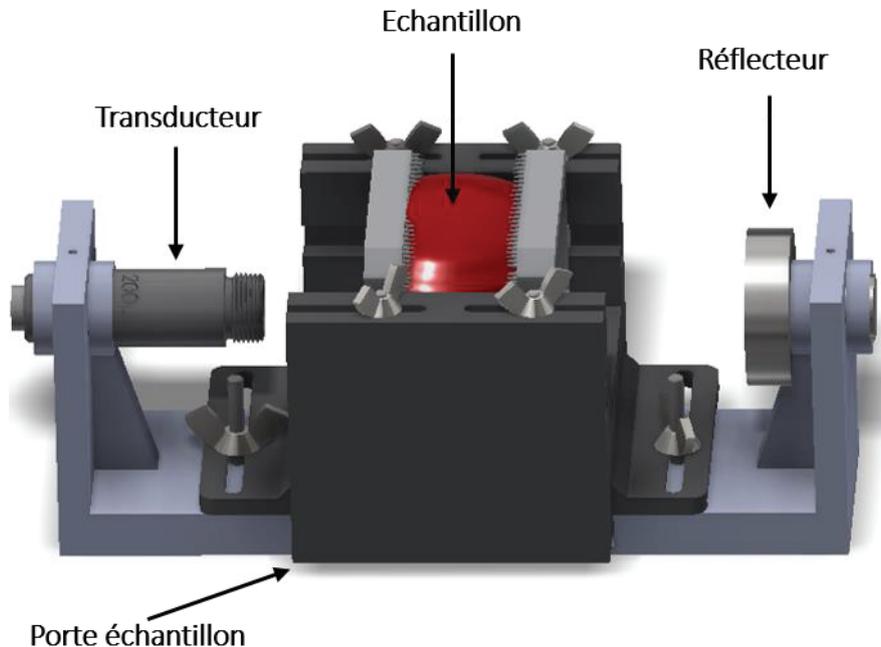


Figure II. 12 : Schéma du dispositif utilisé pour les mesures acoustiques.

Neuf échantillons étaient prélevés sur des porcs inclus dans un autre protocole. Les analyses étaient réalisées sur des échantillons *ex vivo* frais. Les échantillons étaient dégazés avant les mesures (25 min à -0,8 bar) soit environ 4h après le prélèvement. Les mesures d'atténuation étaient effectuées comme décrit précédemment [88]. Brièvement, les coefficients d'atténuation $\alpha(f)$, en dB.cm^{-1} , étaient calculés en effectuant la transformée de Fourier des signaux radiofréquence obtenus à partir d'un réflecteur plan avec et sans l'échantillon sur le trajet entre un transducteur à écho d'impulsion travaillant à 2,5 MHz et le réflecteur. Ensuite, le rapport des spectres était calculé à l'aide de l'**Equation II.1** :

$$\alpha_T(f) = \frac{20}{2d_T} \log\left(\frac{A_w(f)}{A_T(f)}\right) \quad (\text{Equation II. 1})$$

où $A_w(f)$ est la transformée de Fourier du signal de référence dans l'eau à la fréquence f , $A_T(f)$ est transformée de Fourier du signal de l'échantillon à la fréquence f en MHz, et d_T est l'épaisseur de l'échantillon [m]. Le coefficient d'atténuation de l'eau a été considéré égal à zéro. Les coefficients d'atténuation varient avec la fréquence, comme décrit dans l'**Equation II.2** :

$$\alpha(f) = af^b \quad (\text{Equation II. 2})$$

où le coefficient α est l'atténuation mesurée en $\text{dB.cm}^{-1}.\text{MHz}^{-1}$, f est la fréquence en MHz, et le coefficient b est sans dimension. Les coefficients a et b étaient calculés par l'ajustement d'une loi de puissance à partir de la valeur d'atténuation en fonction de la fréquence. L'ajustement était évalué en utilisant le coefficient de détermination R^2 .

La vitesse du son et la masse volumique de chaque échantillon étaient également mesurées et sont présentées dans le **Tableau II. 1**. Les coefficients de transmission pour les interfaces eau/peau, peau/graisse, graisse/muscle et muscle/foie ont été calculés (**Tableau II. 1**). Le coefficient de transmission total T était défini comme étant le produit de tous les coefficients de transmission décrits dans le **Tableau II. 1**.

L'atténuation dans les tissus préfocaux était calculée à l'aide de l'**Equation II.3** :

$$\alpha(z_s, z_f, z_m, z_l) = \alpha_s z_s + \alpha_f z_f + \alpha_m z_m + \alpha_l z_l \quad (\text{Equation II. 3})$$

où α_s , α_f , α_m et α_l sont les atténuations mesurées [$\text{dB}\cdot\text{cm}^{-1}$] de la peau, du gras, du muscle et du foie respectivement. Les coefficients d'atténuation étaient ajustés à 2,5 MHz en utilisant l'**Equation II.2**. z_s , z_f , et z_m sont les épaisseurs [cm] de la peau, du gras et du muscle respectivement, et enfin z_l est l'épaisseur de foie entre le muscle et le point focal. Ces épaisseurs étaient mesurées avant chaque insonification [cm].

La puissance appliquée P_a était calculée à partir de la puissance électrique mesurée pendant chaque insonification et du rendement du transducteur (60%). La puissance délivrée P_d était ensuite calculée à l'aide de l'**Equation II.4** en considérant l'atténuation dans les tissus préfocaux et le coefficient de transmission total $T=0,96$:

$$P_d = P_a \cdot T \cdot 10^{-\frac{\alpha(z_s, z_f, z_m, z_l)}{10 \text{ dB}}} \quad (\text{Equation II. 4})$$

L'énergie acoustique après atténuation sera appelée l'énergie délivrée E_d et était calculée à partir de la puissance acoustique délivrée P_d et du temps d'exposition t (**Equation II.5**) :

$$E_d = P_d \cdot t \quad (\text{Equation II. 5})$$

b. Simulations numériques et essais *in vitro*

Le dispositif utilisé dans ce travail était initialement conçu pour une utilisation peropérateur [87, 108, 109, 113]. Les paramètres d'exposition ont été adaptés pour une utilisation non invasive sur la base de simulations numériques qui utilisaient les valeurs d'atténuation porcines mesurées et l'épaisseur des tissus mesurée comme décrit ci-dessus.

La modélisation numérique des traitements HIFU était similaire à celle décrite dans les études précédentes [84]. Ici, chaque couche de tissu était représentée par un parallélépipède rectangle. L'atténuation, la densité, les épaisseurs et la vitesse du son de chaque couche de tissu ont été obtenues à partir des mesures *ex vivo* décrites ci-dessus (**Tableau II. 1**). L'enveloppe contenant le liquide de couplage était modélisée par une couche d'eau dont la température et la perfusion étaient fixées à 6°C et $1000 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-3}\cdot\text{s}^{-1}$ pour simuler le refroidissement. La configuration du modèle de simulation est présentée en **Figure II. 13**. La perfusion du foie était fixée à $30 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-3}\cdot\text{s}^{-1}$ [78]. Le réseau de vaisseaux sanguins n'était pas modélisé.



Figure II. 13 : Schéma de la configuration reproduite dans le modèle de simulation numérique.

Ces données étaient intégrées dans le logiciel de simulation numérique du laboratoire. Ce dernier était basé sur un calcul numérique de l'intégrale de Rayleigh. Les simulations étaient réalisées dans les trois plans de l'espace d'un repère cartésien. L'origine de ce repère était arbitrairement fixée à l'extrémité gauche de la zone de calcul. La surface du transducteur était discrétisée avec un pas spatial égal à $\lambda/3$.

Le logiciel calculait trois cartographies différentes : le champ de pression, la carte de température et la carte du temps équivalent à 43° t_{43} dite de dose thermique. La pression était calculée dans un premier temps dans l'eau avec l'intégrale de Rayleigh (Equation II.6) et les hypothèses d'O'Neil [114] en négligeant les effets de cavitation et les effets non linéaires.

$$P(\vec{r}) = \frac{j \cdot \rho \cdot c}{\lambda} \sum_{n=1}^N \int_S u_n \cdot e^{j\phi_n} \cdot \frac{e^{-(f \cdot \alpha + j \cdot k) \cdot \vec{r}}}{\vec{r}} dS \quad (\text{Equation II. 6})$$

avec $P(r)$ la pression au point r [Pa], ρ la masse volumique du milieu de propagation [$\text{Kg} \cdot \text{m}^{-3}$], c la vitesse des ondes ultrasonores dans ce milieu [$\text{m} \cdot \text{s}^{-1}$], λ la longueur d'onde [m], N le nombre d'éléments de surface, S la surface de chacun de ces éléments [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 [$\text{dB} \cdot \text{cm}^{-1} \cdot \text{MH}^{-1}$], f la fréquence de l'onde [MHz], et k le nombre d'onde [m^{-1}].

L'échauffement généré dans le tissu était ensuite estimé à l'aide d'un modèle thermique [115] basé sur la résolution de la BHE (Bio Heat Transfer Equation, cf Chapitre I) en conditions *in vivo* [37]. Enfin, les dommages thermiques induits dans le tissu, ou carte de t_{43} , étaient estimés à l'aide du critère du t_{43} , le temps équivalent à 43°C . Le seuil de 14400 secondes, précédemment cité, était considéré pour la mise en évidence des destructions tissulaires.

Plusieurs paramètres de traitement étaient testés en jouant principalement sur la puissance acoustique appliquée et la focalisation dynamique. Les paramètres de traitement identifiés en simulations numérique étaient ajustés avec des essais *in vitro* avec le dispositif MFcous sur des échantillons frais de foie de génisse et de poitrine de porc pour simuler la paroi abdominale. Le matériel et la méthode utilisée pour ces essais étaient identiques à ceux décrits dans de précédents travaux [91].

c. Dispositif HIFU

Le dispositif HIFU torique, déjà décrit dans des publications précédentes [87, 89-91], avait un diamètre actif de 67 mm et un rayon de courbure de 70 mm. Le transducteur était divisé en 32 émetteurs concentriques en forme d'anneau, de surface identique (78 mm^2), fonctionnant tous à 2,5 MHz. En

raison de la géométrie torique, la zone focale était un anneau de 30 mm de diamètre situé à une profondeur de 70 mm. Le système de pilotage du transducteur HIFU était similaire à celui décrit précédemment [83]. L'amplificateur (Image Guided Therapy, Pessac, France) comportait 32 canaux programmables en phase et en puissance. La phase de chaque canal pouvait être ajustée avec une résolution de 1 degré. La puissance électrique délivrée par chaque canal pouvait être ajustée jusqu'à 15 watts. Le temps nécessaire pour changer la phase et/ou la puissance délivrée était de 1 ms. La répartition spatiale et l'intensité du champ de pression produit pouvaient être contrôlées électroniquement en modulant l'amplitude et la phase appliquées à chacun des 32 éléments du transducteur. La phase, la puissance émise et la puissance réfléchie de chaque canal étaient analysées et enregistrées pendant les expositions HIFU grâce à une interface utilisateur personnalisée. Cette interface affichait également la position de la zone focale superposée sur l'image échographique obtenue avec la sonde d'imagerie située au centre du transducteur HIFU. De cette manière il était possible de positionner la sonde et de visualiser la zone traitée immédiatement après chaque insonification. Une sonde d'imagerie ultrasonore fonctionnant à 14 MHz (I14C5I, BK Medical, Herlev, Danemark) était utilisée pour obtenir des images de plus haute résolution.

d. Animaux et préparation

Toutes les procédures décrites dans cet article ont été réalisées dans le Laboratoire de Chirurgie Expérimentale (DSV 693880501). Les expérimentations sur les animaux ont été réalisées dans le cadre d'un protocole (PRO105) approuvé par le comité d'éthique local. Ces expériences étaient menées conformément à la législation européenne relative à l'utilisation des animaux à des fins scientifiques (directive 2010/63/UE).

Les expériences étaient menées sur huit porcs de race Landrace, âgés de 10 à 15 semaines et pesant entre 28 et 39 kg. Le modèle porcin a été spécifiquement choisi car son anatomie et sa physiologie sont très proches de celles de l'Homme. Les animaux étaient gardés sur place 7 jours avant le début des expériences et étaient mis à jeun 24 heures avant la procédure HIFU. La prémédication était réalisée par une injection intramusculaire d'un mélange de kétamine (15 mg.kg^{-1}), d'azapérone ($2,2 \text{ mg.kg}^{-1}$) et d'atropine (0,5 mg) 15 minutes avant l'anesthésie. Un cathéter de calibre 20G était ensuite placé dans une veine auriculaire pour induire et maintenir l'anesthésie à l'aide de Diprivan (Propofol 10 mg.mL^{-1}). L'animal était intubé et placé sous ventilation assistée. L'oxygénation était assurée par un système de ventilation assistée (ABT 4300, Kontron Instruments) à un débit de $7,2 \text{ l.min}^{-1}$ et une fréquence de $12 \text{ cycles.min}^{-1}$ (rapport cyclique : 40 %). La saturation en oxygène du sang était surveillée par un capteur optique et maintenue à 100 %. L'hydratation était assurée par perfusion isotonique d'une solution saline physiologique à 9%. Les animaux étaient placés en position décubitus dorsal proclive avec un angle de 15° . Ce positionnement spécifique permettait de déplacer partiellement le foie sous la cage thoracique afin d'avoir un accès anatomique à environ 60% du foie tout en évitant la cage thoracique. La peau des animaux était rasée et lavée sur l'abdomen à l'endroit du traitement HIFU.



Figure II. 14 : Photographie d'une procédure de traitement avec la sonde HIFU tenue à la main. L'animal est en position proclive dorsale grâce à une inclinaison de la table de 15°.

La sonde d'imagerie ultrasonore de 14 MHz était utilisée pour imager la région du foie à traiter et mesurer aussi précisément que possible l'épaisseur de tous les tissus entre la sonde et la zone focale, à savoir les couches de peau, de graisse, de muscle et de foie. La position de la sonde d'imagerie ultrasonore était identifiée sur la peau de l'animal avec l'aide d'un marqueur chirurgical. À l'aide de ce point de repère, la sonde HIFU était ensuite placée sur la peau de l'animal de façon à ce que le plan d'imagerie de la sonde d'imagerie ultrasonore intégrée au transducteur HIFU soit aligné avec l'image obtenue avec la sonde d'imagerie ultrasonore de 14 MHz. La sonde HIFU était tenue à la main (**Figure II. 15**). Une fine couche d'eau dégazée et déminéralisée était appliquée au niveau du point de contact entre le ballonnet de la sonde de traitement et la peau pour améliorer le couplage acoustique. Deux zones cibles étaient identifiées sur chaque animal. Les cibles devaient être espacées d'au moins 2 cm et idéalement situées dans des lobes différents, afin d'identifier clairement chaque lésion HIFU. Dans la mesure du possible, chaque ablation devait être créée à distance (au moins 5 mm) de structures spécifiques (vésicule biliaire, pédicule hépatique et veine cave) et des tissus hépatiques d'une épaisseur d'au moins 3 cm.

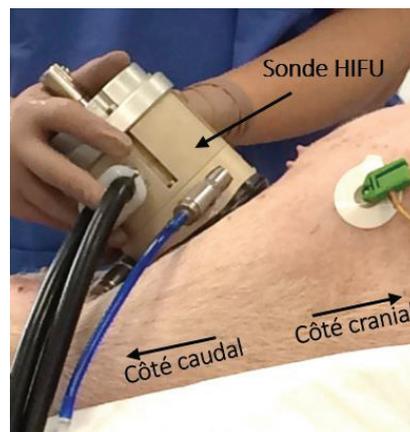


Figure II. 15 : Positionnement manuel de la sonde HIFU sur la peau de l'animal.

e. Procédure HIFU

Chez les deux premiers animaux, des ablations HIFU non invasives ont été créées à l'aide d'une puissance acoustique appliquée de 115 W, correspondant à une énergie de 4,6 kJ. Les six autres animaux ont été traités à l'aide d'une puissance acoustique appliquée de 140 W correspondant à une énergie de 5,6 kJ afin d'ajuster les paramètres de traitement à la perfusion *in vivo*. Les paramètres de traitement sont résumés dans le **Tableau II. 2** Erreur ! Source du renvoi introuvable..

Deux ablations HIFU étaient créées dans le foie, à des endroits distincts, chez chaque animal. Chaque insonification HIFU était réalisée en apnée pour éviter tout mouvement de l'organe dus à la respiration. Les périodes d'apnée commençaient entre 5 et 20 s avant la insonification et pour une durée maximale de 60 secondes. Les paramètres de traitement étaient ceux établis par les phases de simulations et essais *in vitro*. L'oxygénation des animaux était contrôlée pendant le traitement afin de préserver une saturation minimale du sang en oxygène de 80 %. Une fois le traitement terminé, toutes les lésions étaient observées et mesurées sur les images échographiques obtenues à l'aide de la sonde d'imagerie de 14 MHz. La longueur et la largeur de la zone traitée visible sur les échographies étaient mesurés. La peau était examinée à la recherche d'éventuels signes macroscopiques de lésions.

Après le traitement, les animaux étaient remis dans leur enclos et observés deux fois par jour pour déceler de potentiels signes d'anorexie, de détresse, de fièvre et observer leur comportement général. Sept jours après le traitement HIFU, les animaux étaient anesthésiés selon la même procédure que celle décrite ci-dessus. Les lésions HIFU étaient visualisées à l'aide de la sonde d'imagerie ultrasonore de 14 MHz placée sur la peau des animaux. Une laparotomie était ensuite effectuée pour examiner le foie et les organes adjacents à la recherche d'éventuels signes macroscopiques de lésions. Pour gérer la douleur due à la laparotomie, un analgésique (Sufenta 150 µg/5mL) était injecté une seule fois sur les 6 premiers animaux (3mL/h) pendant la procédure. Des images échographiques supplémentaires des lésions HIFU étaient acquises en peropérateur à l'aide de la sonde d'imagerie ultrasonore de 14 MHz. Les animaux étaient ensuite euthanasiés par une injection de pentobarbital (182 mg/mL) avant de prélever le foie. Les zones traitées du foie étaient découpées selon un plan passant par le milieu de la lésion HIFU et perpendiculaire à la surface de l'échantillon. Les ablations HIFU étaient ensuite classées en 3 catégories : absence de lésion (NT : Non traité), non conforme (TNC : Traité mais Non Conforme), et conforme (T : Traité). La conformité des lésions était évaluée sur la base leur forme et leurs dimensions. La forme d'ablation attendue était un cône tronqué homogène, comme observé dans des travaux antérieurs utilisant le même dispositif en peropérateur [81]. La taille d'ablation attendue, estimée par des simulations numériques, était d'au moins 10 mm de largeur sur 15 mm de longueur. Les échantillons étaient ensuite soumis à un examen macroscopique (voir Analyse des données), puis fixés dans une solution de formaldéhyde à 4 %. Après 48 heures, les échantillons étaient transférés dans une solution saline tamponnée au phosphate, puis déshydratés à l'aide de concentrations croissantes d'alcool et intégrés dans de la paraffine. Les échantillons incorporés ont été coupés en tranches et colorés à l'hématoxyline et à l'éosine. Les tissus ont été examinés macroscopiquement.

f. Analyses des données

Chaque échantillon était placé sur une surface plane comportant une échelle de référence. Une photographie était ensuite prise de manière à obtenir une vue quasi isométrique de l'échantillon. Les images des lésions ont ensuite été analysées à l'aide de l'outil Measure d'ImageJ, version 1.52a (National Institutes of Health, USA ; <http://imagej.nih.gov/ij>). Les axes longs et courts de la zone traitée visible sous la forme d'un noyau nécrotique beige à la surface de l'échantillon de tissu étaient mesurés. Toutes les données mesurées sont indiquées sous forme de valeur moyenne ± écart type (valeur minimale - valeur maximale).

2.3 RESULTATS

a. Mesures acoustiques

En moyenne, l'épaisseur de la paroi abdominale (comprenant les couches de peau, de graisse et de muscle) était de $14,8 \pm 1,3$ mm (12,5-17,6). Les épaisseurs des couches de peau, de graisse et de muscle étaient en moyenne de $2,3 \pm 1,1$ mm, $8,4 \pm 2,8$ mm et $4,7 \pm 0,8$ mm, respectivement. Les moyennes des coefficients a et b dans les tissus de la peau, de la graisse, du muscle et du foie sont résumées dans le **Tableau II. 1**.

Tissus	Coefficient a [dB.cm ⁻¹ .MH ⁻¹]	Coefficient b	Densité [Kg. ⁻³]	Vitesse du son [m.s ⁻¹]	Coefficient de transmission
Peau	$1,56 \pm 0,43$	$1,19 \pm 0,06$	1104 ± 39	1555 ± 52	0,99
Gras	$0,43 \pm 0,09$	$1,39 \pm 0,01$	990 ± 98	1465 ± 37	0,99
Muscle	$0,78 \pm 0,26$	$1,70 \pm 0,07$	1111 ± 64	1566 ± 11	0,99
Foie	$0,61 \pm 0,17$	$1,30 \pm 0,03$	1048 ± 80	1537 ± 61	0,99

Tableau II. 1 : Résultats des mesures des propriétés acoustiques des tissus : Coefficients d'atténuation en fonction de la fréquence tels que $\alpha=f^b$, densité, vitesse du son et coefficients de transmission pour les interfaces eau/peau, peau/gras, gras/ muscle et muscle/foie. Le coefficient de transmission global T était défini comme le produit de tous les coefficients de transmission listés dans cette table, soit $T = 0,96$.

b. Simulations numériques et lésion *in vitro*

Une puissance acoustique de 115 W a été identifiée comme suffisante pour la création d'ablations HIFU dans des tissus hépatiques perfusés homogènes. Toutes les procédures de traitement HIFU ont été réalisées avec deux expositions consécutives de 20 secondes chacune.

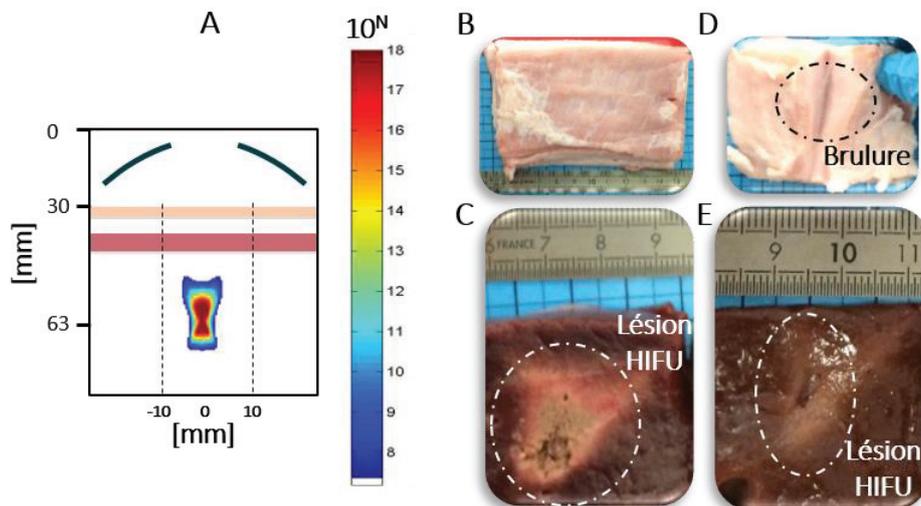


Figure II. 16 : A. Résultat de simulation numérique avec les paramètres retenus pour l'étude. Le transducteur est représenté par les arcs de cercles. Les tissus intermédiaires sont représentés. Cette cartographie représente un affichage de dose thermique par critère du t43, temps équivalent à 43°. B. Lésion en conditions *in vitro* avec les paramètres de traitement identiques à ceux de la simulation numérique. La zone de nécrose est nette et les tissus intermédiaires sont épargnés.

Pour chaque exposition, la deuxième zone de recouvrement était utilisée pour créer les ablations. La profondeur et le diamètre de l'anneau focal modifient la position et la taille de la zone de recouvrement (**Figure I.26**). En premier lieu, la profondeur et le rayon de l'anneau de focalisation étaient établis électroniquement à 68 mm et 2 mm respectivement. Avec ces réglages, la zone de pression maximale était située à 36 mm sous la peau (c'est-à-dire à environ 21 mm de profondeur dans le tissu hépatique, selon l'épaisseur des tissus intermédiaires). Sans déplacer le dispositif HIFU et sans délai, une seconde insonification était effectuée en réglant électroniquement la profondeur et le rayon de l'anneau de focalisation à 66 mm et 1 mm respectivement. Selon ces réglages, la zone de recouvrement était située à 34 mm de profondeur sous la peau (c'est-à-dire à environ 19 mm de profondeur dans le tissu hépatique, selon l'épaisseur des tissus intermédiaires). Ces paramètres de traitements ont également été testés en conditions *in vitro* non invasives sur du foie de génisse à travers de la poitrine de porc pour simuler la paroi abdominale (**Figure II. 16.B&C**). Lorsque les mêmes paramètres de traitement étaient appliqués dans une configuration avec 18 mm de paroi abdominale, l'atténuation totale augment et l'énergie délivrée au tissu n'est plus adaptée. L'énergie se répartissait alors partiellement dans le tissu hépatique (nécrose peu marquée, **Figure II. 16.D**) et dans la paroi musculaire menant alors à une lésion secondaire (**Figure II. 16.E**). Les tissus coagulés se distinguaient clairement des tissus non traités. La région traitée apparaissait de couleur beige, parfois plus foncée aux points les plus chauffés.

c. Traitements HIFU

Vue d'ensemble des traitements HIFU

Les animaux ont bien toléré le traitement. Les animaux sont restés stables sur le plan hémodynamique pendant la procédure. Dans les 2 heures suivant la fin de l'anesthésie les animaux avaient recommencé à manger et à avoir un comportement normal, sans aucun signe de douleur ou de fièvre. La prise de poids moyenne était normale ($1,9 \pm 0,5$ kg) compte tenu de l'âge des animaux.

Insonification	Distance Peau-Point Focal [mm]	Atténuation totale [dB]	$E_{\text{appliquée}}$ [J]	$E_{\text{délivrée}}$ [J]	$P_{\text{appliquée}}$ [W]	$P_{\text{délivrée}}$ [W]	T/NT/TNC
1	35,5	4,3	4600	1651	115	41	NT
2	34,5	4,5	4560	1574	114	39	NT
3	36,0	4,3	5600	1997	140	50	TNC
4	36,8	4,3	5600	1997	140	50	T
5	35,4	4,4	5520	1920	138	48	TNC
6	35,6	4,0	5560	2112	139	53	T
7	36,0	4,5	5640	1920	141	48	T
8	35,6	4,1	5680	2112	142	53	TNC
9	36,6	4,4	5600	1958	140	49	T
10	36,8	4,6	5760	1920	144	48	T
11	35,8	4,3	5640	2035	141	51	T
12	36,3	4,2	5640	2074	141	52	T
13	35,8	4,6	5720	1920	143	48	T
14	36,6	4,5	5600	1882	140	47	T

Tableau II. 2 : Résumé des paramètres de traitement. NT : Non Traité, T : Traité conforme et TNC : Traité Non Conforme.

Le **Tableau II. 2** présente un aperçu des paramètres de traitement. Douze des seize insonifications HIFU entraînaient des dommages visibles dans la zone cible. Deux expositions HIFU n'entraînaient pas de dommages visibles en raison d'une énergie délivrée trop faible dans la zone focale. Deux expositions HIFU ont entraîné des lésions gastriques (non illustrées ou incluses dans le **Tableau II. 2**). Dans ces deux cas, l'épaisseur de foie était inférieure au grand axe de la lésion. Trois insonifications donnaient lieu à des lésions HIFU dont la taille n'était pas conforme aux attentes. En revanche, du moment qu'une énergie suffisante était délivrée dans une zone cible de tissu hépatique homogène, neuf traitements HIFU ont conduit à des lésions hépatiques visibles (macroscopiquement, microscopiquement et sur les images échographiques) conformes à la taille et à la forme de la lésion souhaitée.

Analyse des insonifications sublétales et des lésions non conformes aux HIFU

Les deux premières insonifications HIFU étaient réalisées avec une puissance acoustique de 115 W, qui s'était avérée insuffisante pour créer une lésion. Sur la base des simulations numériques, cette valeur était estimée comme la puissance acoustique minimale requise pour le traitement. Toutes les autres insonifications HIFU étaient réalisées avec une puissance acoustique de 140 W, la valeur la plus élevée pouvant être délivrée tout en évitant les lésions secondaires dans les tissus intermédiaires. Trois insonifications HIFU (n=3, 5 et 8) étaient réalisées autour de gros vaisseaux sanguins mesurant au moins 8 mm de diamètre (**Figure II. 17**). Aucune thrombose n'était observée dans ces vaisseaux. Cependant, les ablations HIFU étaient impactées par l'effet de dissipation thermique du flux sanguin. L'énergie appliquée pour ces sonifications se situait entre 1920 et 2112 J, c'est-à-dire au-dessus du seuil (1882 J) nécessaire à la création d'une ablation dans du parenchyme hépatique homogène. Ces observations suggèrent qu'une énergie plus élevée est nécessaire à proximité des gros vaisseaux sanguins.

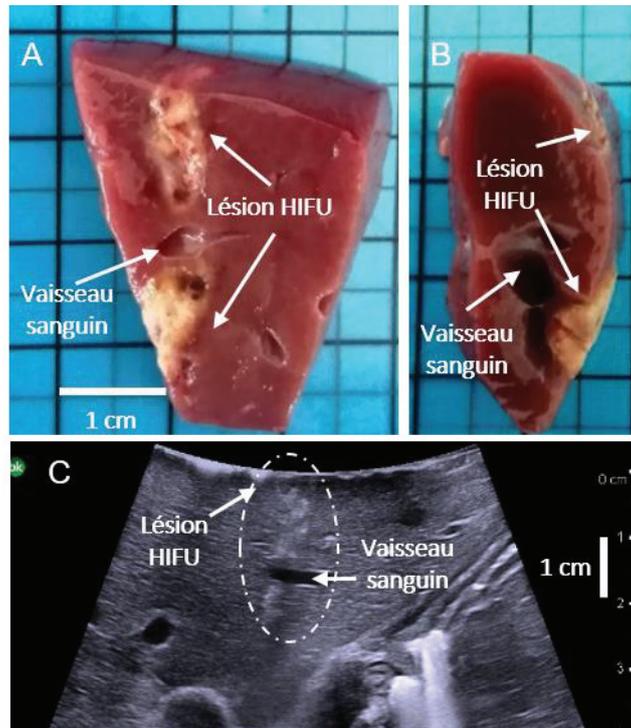


Figure II. 17 : Lésion HIFU créée autour d'un vaisseau sanguin de 8 mm de diamètre. A. Vue macroscopique de face. La nécrose s'est faite le long de la paroi du vaisseau sanguin. B. Vue macroscopique de côté qui met en avant les dimensions du vaisseau sanguin. C. Image échographique peropératoire à J7 de la lésion HIFU autour du vaisseau sanguin. Sa section était de 8,7 mm de long par 2,4 mm de large.

Analyse des ablations conformes

La **Figure II. 18** montre trois ablations HIFU conformes (n=10, 12 et 13) créées de manière non invasive dans le foie en 40 secondes, et ce même autour de petits vaisseaux sanguins (diamètre < 5 mm). Dans le cas des ablations HIFU conformes, l'épaisseur de la paroi abdominale était en moyenne de $15,4 \pm 2,9$ mm. Le grand axe et le petit axe de ces lésions HIFU étaient respectivement de $20,9 \pm 6,3$ mm (14,0-33,7) et de $14,2 \pm 5,5$ mm (7,0-22,0). Ces ablations HIFU étaient réalisées à une profondeur moyenne (distance entre la peau au début des ablations HIFU) de $19,2 \pm 4,2$ mm tout en préservant l'intégrité de la peau et des tissus intermédiaires.

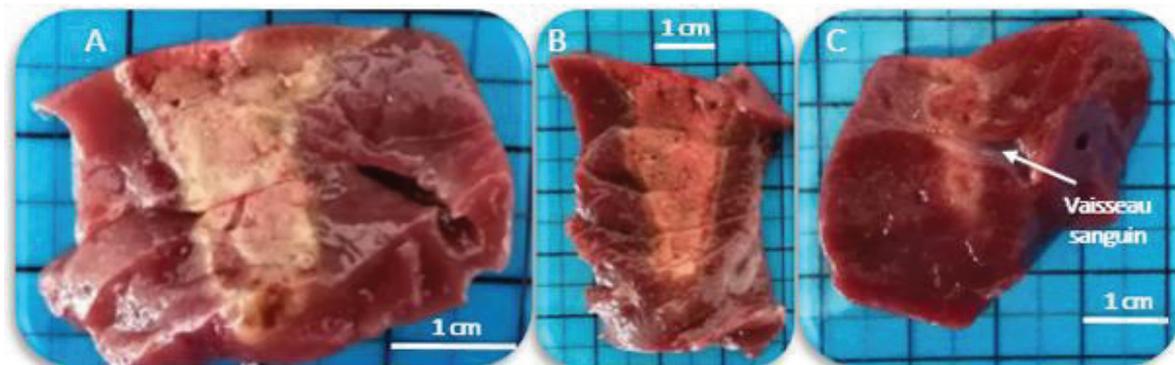


Figure II. 18 : Exemples de lésions HIFU conformes. A. Lésion créée dans un tissu hépatique homogène avec une énergie appliquée de 5,6 kJ à travers une paroi abdominale de 16,8 mm. B. Lésion HIFU créée dans le parenchyme hépatique avec une énergie de 5,6 kJ à travers une paroi abdominale de 13,3 mm. C. Lésion HIFU créée autour d'un vaisseau sanguin de petit diamètre (> 5 mm).

Le caractère homogène de ces nécroses de coagulation était confirmé par les analyses histologiques. Un exemple typique de ces analyses est donné en **Figure II. 19** (n= 9). Si la durée du traitement est de 40 secondes, une énergie délivrée d'environ 1900 J (c'est-à-dire une puissance acoustique délivrée d'environ 50 W) est nécessaire pour créer une ablation dans le parenchyme hépatique.



Figure II. 19 : Résultat d'analyse histologique. Vue microscopique montrant la séparation entre la zone traitée et non traitée.

Les ablations HIFU étaient visibles avec un contraste élevé sur les images échographiques. La **Figure II. 20** montre les images échographiques acquises à J0 avant (**Figure II. 20.A**) et après les traitements HIFU (**Figure II. 20.B**) et à J7 avant (**Figure II. 20.C**) et après (**Figure II. 20.D**) laparotomie.

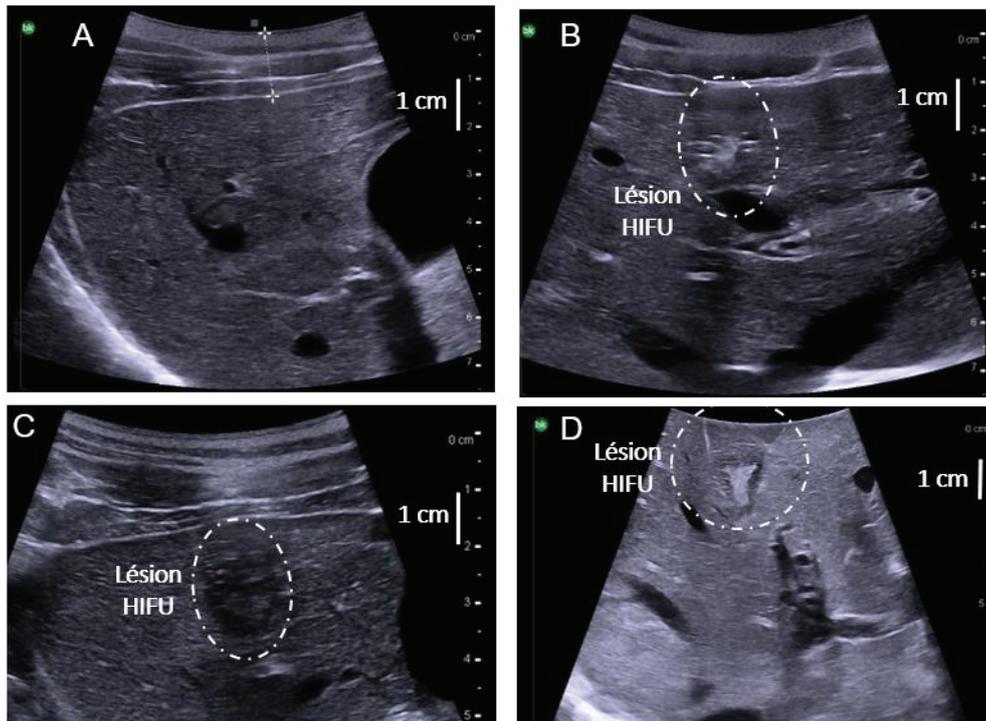


Figure II. 20 : Images échographiques obtenues avec la sonde d'imagerie fonctionnant à 14 MHz sur le même animal au cours des 7 jours de suivis. (n=13). A, J0 avant HIFU. B, J0 après HIFU. C, J7 après HIFU en transcutané. D, J7 après HIFU, image peropératoire. L'épaisseur de paroi abdominale à J0 était de 13,3 mm et de 14,7 mm à J7. L'énergie appliquée était de 5,6 kJ. Une zone hyperéchogène est observée au point théorique de pression maximale et est entourée d'une zone hypoéchogène. Le contour de la lésion HIFU est identifiable par un liseré hyperéchogène.

Une zone hyperéchogène était visible à l'endroit du dépôt maximal de pression quelques minutes après le traitement HIFU (**Figure II. 20.B**). Cette zone hyperéchogène était entourée d'une région hypoéchogène. Ces observations étaient toujours présentes à J7, aussi bien à l'examen d'imagerie échographique transcutanée que peropératoire (**Figure II. 20.C** & **Figure II. 20.D**). À J7, une limite hyperéchogène était également observée autour de l'ablation en peropératoire. Dans les deux cas, la corrélation entre les dimensions mesurées macroscopiquement et les dimensions mesurées sur les images échographiques était de $r = 0,96$ ($p < 0,05$) en peropératoire et $r = 0,84$ ($p < 0,05$) en transcutané (**Figure II. 21**).

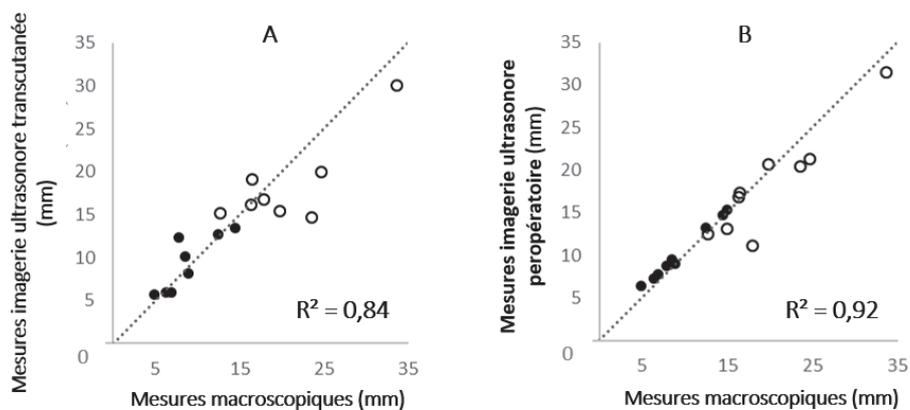


Figure II. 21 : Corrélation entre les mesures prises sur les vues macroscopiques et les mesures obtenues sur les images échographiques transcutanées (A) et peropératoires (B). Toutes les mesures ont été prises à J7. Les ronds blancs indiquent les mesures de grand axe et les ronds noirs les mesures de petit axe des lésions HIFU.

2.4 DISCUSSION

Cette étude a été conçue pour confirmer la faisabilité, l'innocuité et l'efficacité d'un traitement HIFU non invasive du parenchyme hépatique à l'aide du même transducteur torique HIFU utilisé en peropératoire chez l'homme pour le traitement des métastases hépatiques [52, 108]. Les traitements avec une focalisation électronique appropriée et un ajustement de l'énergie pour compenser l'atténuation ont permis de créer des ablations thermiques mesurant en moyenne 21 mm de long par 14 mm de large. Les insonifications HIFU ont été réalisées en 40 secondes sans lésions secondaires. Tous les traitements ont été bien tolérés et n'ont pas affecté le bien-être des animaux. Le seuil de délivrance d'énergie nécessaire à la focale pour la création d'ablations conformes dans du tissu hépatique homogène dans ces conditions de traitement non invasives était d'au moins 1880 J. Cette énergie a également permis de créer des ablations homogènes autour de vaisseaux sanguins d'un diamètre maximal de 5 mm.

Lorsque des vaisseaux sanguins de plus de 8 mm de diamètre étaient présents dans la zone de traitement, même une énergie délivrée d'environ 2200 J était insuffisante pour créer une ablation conforme en raison de dissipation thermique du flux sanguin. Les paramètres de traitement doivent donc être ajustés lors d'un traitement autour de gros vaisseaux sanguins. Dans l'étude précédente, nous avons démontré que des ablations homogènes peuvent être réalisées autour de gros vaisseaux sanguins (de 5 à 10 mm de diamètre) en utilisant le même dispositif si l'énergie délivrée est d'environ 17 kJ [116]. Les informations présentées dans le **Tableau II. 2**, et cette étude en général, soulignent l'importance de prendre en compte l'atténuation et d'ajuster l'énergie délivrée au tissu pour épargner les tissus intermédiaires. Toutes ces observations nous mènent à suggérer une personnalisation des traitements HIFU pour chaque patient.

L'échographie transcutanée permet une évaluation fiable du traitement après chaque insonification ($R^2=0,84$). Chaque lésion induite par les HIFU est visible avec un contraste élevé sur les échographies. Des mesures peropératoires ont été effectuées afin d'obtenir des mesures supplémentaires d'imagerie ultrasonore dans des conditions plus favorables. Comme attendu, la corrélation entre les dimensions mesurées sur les échographies et la découpe macroscopique était plus élevée pour les mesures peropératoires ($R^2=0,92$) que pour les mesures transcutanées ($R^2=0,84$). Néanmoins, la corrélation pour les mesures transcutanées a été considérée comme suffisamment élevée pour constituer une mesure fiable des lésions HIFU. Ceci représente un avantage majeur pour l'amélioration de l'efficacité du traitement puisque les dimensions de la zone de traitement peuvent être élargies en juxtaposant avec précision des lésions élémentaires sans laisser de tissu hépatique non traité dans la zone à traiter.

D'autres études rapportent que l'utilisation d'un dispositif HIFU extracorporel est cliniquement réalisable pour le traitement des tumeurs du foie [117, 118], mais seule une petite partie (environ 30 %) du foie est accessible avec un dispositif HIFU non invasif. En outre, l'atténuation, l'aberration de phase et les mouvements respiratoires peuvent produire des lésions secondaires (telles que des brûlures cutanées ou des lésions gastriques) et à une ablation partielle de la tumeur. Par conséquent, le dispositif décrit dans cette étude a été utilisé avec des animaux placés en position dorsale proclive avec un angle de 15° pour avoir un accès anatomique à environ 60% du volume hépatique tout en évitant la cage thoracique. Dans ces conditions, la propagation des ondes ultrasonores n'était pas altérée par la cage thoracique.

Les propriétés acoustiques des tissus mesurées dans cette étude étaient cohérentes avec celles rapportées précédemment [119]. L'intervalle de variation le plus élevé de ces paramètres a été trouvé pour les tissus adipeux, allant de 0,37 dB.cm⁻¹.MHz⁻¹ à 1,70 dB.cm⁻¹.MHz⁻¹. De telles différences dans les données rapportées par la littérature peuvent être le résultat de mesures effectuées sur des

échantillons de tissus adipeux prélevés à différents endroits du corps de l'animal, soit dans le lard dorsal, soit dans les couches sous-cutanées ventrale par exemple. En effet, Gammel et al [120], ont décrit des différences significatives dans l'atténuation du lard dorsal des porcs pour des études similaires espacées de 23 ans. Ils ont suggéré que l'alimentation et l'environnement des porcs avaient considérablement changé et pourraient donc avoir un impact sur les propriétés acoustiques des tissus porcins. Par conséquent, les valeurs d'atténuation de la graisse peuvent varier de manière significative en fonction de l'environnement et de l'alimentation des animaux. Cette observation confirme la nécessité d'effectuer des mesures d'atténuation individuelles dans le but de personnaliser les traitements HIFU. Par conséquent, des mesures d'atténuation ont été effectuées sur le modèle porcin utilisé dans cette étude. Ces mesures préliminaires de l'atténuation tissulaire et la mesure *in situ* des différentes épaisseurs de tissu ont permis un dépôt d'énergie approprié au sein de la zone focale. De plus, l'utilisation d'un transducteur torique a permis une ablation large et rapide des tissus. Des ablations de 21 mm de long par 14 mm de large ont été réalisées en 40 secondes. Ces paramètres de traitement ont permis une utilisation manuelle de la sonde de traitement ainsi qu'un traitement en apnée pour éviter les effets délétères des mouvements respiratoires.

Cette sonde ayant été initialement conçue pour un usage peropératoire, la fréquence (2,5 MHz) et la distance focale (70 mm) devraient être modifiées pour la prochaine génération de transducteur torique dédiée à un usage externe. Une fréquence plus basse et une distance focale plus profonde seront utilisées pour le développement d'un transducteur UFHI torique dédié à une application extracorporelle. Cependant, même avec un transducteur sous-optimal, nous avons montré dans cette étude qu'il était possible de créer des ablations aux dimensions similaires à celles créées en peropératoire [81, 86] pour une durée d'exposition identique.

L'étude préclinique décrite dans cette section a été réalisée sur des porcs en raison de leur taille et physiologie similaires à celles des humains. Il n'existe pas de modèle de tumeur hépatique établi chez le porc pour évaluer les traitements HIFU sur les tumeurs au stade préclinique. Cependant, l'efficacité des HIFU sur les tumeurs hépatiques a été démontrée dans de nombreuses études [83, 121, 122]. De plus, les études anatomopathologiques ont montré que les lésions créées dans nos expérimentations étaient homogènes. La capacité de ce transducteur HIFU torique à créer de grandes lésions sur de courtes périodes de temps, visibles avec un contraste élevé en temps réel sur les échographies, représente une technique efficace pour traiter les tumeurs hépatiques de manière non invasive. La sonde peut être tenue à la main, ce qui rend l'appareil facile d'utilisation. Comme le montrent l'analyse macroscopique et les études histologiques, les lésions étaient homogènes. Il n'y avait pas de tissu hépatique non traité dans la zone traitée, y compris à proximité de vaisseaux sanguins d'un diamètre allant jusqu'à 5 mm. Ceci devrait rendre possible le traitement de certaines tumeurs juxta-vasculaires. L'utilisation d'un tel dispositif peut augmenter le nombre de patients éligibles pour un traitement avec intention curative en traitant des tumeurs inaccessibles à la chirurgie ou à d'autres technologies de destruction locale.

En conclusion, les données présentées ici suggèrent que les transducteurs HIFU torique sont une technique prometteuse pour les ablations thermiques de grande taille créées de manière non invasive dans le parenchyme hépatique. Des volumes coagulés importants et irréversibles peuvent être obtenus en peu de temps grâce à ce dispositif HIFU. La capacité de produire ces lésions thermiques non invasives dans le foie, visibles avec un contraste élevé sur les images échographiques, pourrait être une alternative prometteuse pour traiter les patients atteints de tumeurs hépatiques.

3. CONCLUSION DU CHAPITRE II

L'objectif de ce second chapitre était d'élargir les possibilités de traitement du tissu hépatique avec des transducteurs toriques. Deux axes d'ouverture ont été étudiés dans cette section : le traitement peropératoire de la zone spécifique de la confluence hépatique et une transition vers le traitement non invasif des tissus hépatiques homogènes.

Forts de l'expérience clinique acquise en peropératoire avec le dispositif torique MFocus, la première étude ce chapitre a été menée en conditions *in vivo* sur le modèle porcin. Onze animaux ont été inclus et séparés en deux groupes afin d'évaluer respectivement la faisabilité, le positionnement de la sonde de traitement, la répétabilité et la tolérance au traitement sur 7 ou 19 jours. Les six traitements de faisabilité ont permis de mettre en évidence la nécessité d'un positionnement bien spécifique de la sonde de traitement afin de pouvoir traiter la zone d'intérêt tout en épargnant les organes environnants (diaphragme, œsophage, cœur). Une fois le positionnement de la sonde déterminé, il a été possible de créer des ablations répétables et situées au niveau du confluent cavo-sus hépatique sur les cinq animaux du Groupe de répétabilité et de tolérance. Tous les animaux ont bien toléré le traitement, c'est-à-dire sans apparition de fièvre, de perte de poids significative ou de douleur avec un retour à la normale du comportement des animaux dans les 3h suivant l'intervention. L'échographie s'avère être un moyen fiable pour assurer le suivi du traitement. Les lésions HIFU créées étaient au contact de la veine cave inférieure et englobaient en général une ou deux veines hépatiques. Les données IRM ont confirmé une absence de thrombose et ont mis en évidence le positionnement stratégique en 3D de la lésion HIFU : au contact de la veine cave inférieure et autour des veines hépatiques. L'analyse histologique a également montré une nécrose de la paroi de la veine comprise dans la lésion HIFU tout en maintenant un flux sanguin normal dans les veines traitées. Ces observations sont encourageantes et témoignent de l'intérêt de cette procédure pour le traitement d'une zone complexe, fortement vascularisée et dans le cas de tumeurs à infiltration vasculaires. Un transfert en clinique de cette procédure de traitement HIFU avec le dispositif torique est actuellement en cours.

La deuxième partie de ce travail avait pour objectif de transférer la technologie torique vers des traitements HIFU complètement non invasifs. Pour ce faire, une caractérisation acoustique des tissus intermédiaires a été effectuée dans un premier temps. Des atténuations de $1,56 \pm 39 \text{ dB.cm}^{-1}.\text{MHz}^{-1}$, $0,43 \pm 0,09 \text{ dB.cm}^{-1}.\text{MHz}^{-1}$, $0,78 \pm 0,26 \text{ dB.cm}^{-1}.\text{MHz}^{-1}$ et $0,61 \pm 0,17 \text{ dB.cm}^{-1}.\text{MHz}^{-1}$ ont respectivement été mesurées pour la peau, le gras, le muscle et le tissu hépatique. L'acquisition de ces données a permis un ajustement précis des paramètres de traitements au moyen de simulation numériques et d'essais *in vitro*. Ces travaux ont mis en évidence une forte dépendance de l'énergie délivrée dans la zone focale aux variations millimétriques des épaisseurs des tissus intermédiaires. Les paramètres ont ensuite été appliqués sur onze porcs en conditions *in vivo*. Bien qu'un léger ajustement de puissance ait été nécessaire sur le premier animal pour s'ajuster à la perfusion sanguine, les résultats de l'étude *in vivo* témoignent de la faisabilité, de l'innocuité et de la tolérance d'un traitement HIFU non invasif en utilisant un transducteur torique. Les lésions ainsi créées dans le parenchyme hépatique homogènes étaient reproductibles, et ce même autour de petits vaisseaux sanguins (diamètre > 5 mm). La présence de vaisseaux sanguins aux diamètres plus larges (< 8 mm) a fortement impacté le dépôt d'énergie et ainsi la forme de la lésion HIFU. Egalement, la présence de lésions secondaires sur l'estomac suggère la nécessité d'une amélioration du positionnement de la sonde HIFU. Les repères inscrits sur la peau avec un marqueur chirurgical permettaient un positionnement correct de la sonde HIFU pour des zones de traitement à distances de structure à risque (estomac, intestins). Dans le tissu hépatique homogène, des lésions pouvant atteindre $6,4 \text{ cm}^3$ ont été réalisées en 40 secondes sans déplacement mécanique

du transducteur, tout ayant un maintien manuel de la sonde de traitement. Les travaux de cette deuxième ont fait l'objet d'une publication dans le journal *Ultrasound in Medicine and Biology*.

Bien que ces résultats sur les traitements non invasifs soient très prometteurs, ils permettraient à l'heure actuelle le traitement de tumeurs d'1 cm de diamètre. Afin d'augmenter les perspectives de traitement, deux points d'améliorations seront approfondis : le développement d'une méthode de positionnement des sondes pour pouvoir traiter avec précision proche des structures à risque ; et la conception d'une nouvelle génération de sonde torique pour des applications extracorporelles. Ces solutions, aujourd'hui brevetées toutes les deux, seront décrites dans les Chapitres 3 et 4 respectivement.

CHAPITRE III.
DEVELOPPEMENT D'UN SYSTEME DE
CIBLAGE DES TRAITEMENTS HIFU NON
INVASIFS

1. CONTEXTE

L'étude du Chapitre II sur la réalisation de traitements non invasifs du tissu hépatique avec un transducteur torique a montré les capacités de la technologie torique à créer des lésions larges (jusque 6,4 cm³ pour les plus volumineuses) en des temps de traitement relativement courts de 40 secondes, similaires aux premières lésions obtenues *in vivo* en procédure peropératoire.

Cependant, des lésions secondaires gastriques sur l'estomac ont été observées dans deux cas. Ceci s'explique principalement par des difficultés de ciblage du traitement non invasif. En effet, lors du repérage de la zone à traiter, une sonde haute fréquence de diagnostic de 14MHz était utilisée car la sonde échographique intégrée au transducteur HIFU réalisait des images dont la qualité était insuffisante. Une fois la zone repérée, des repères étaient positionnés sur la peau de l'animal à l'aide d'un marqueur chirurgical dans le but de pouvoir positionner la sonde HIFU selon le même axe. Au vu de la présence de ces lésions secondaires, il apparaît qu'un léger désalignement des axes des deux sondes (diagnostic et HIFU) ait pu suffire pour décaler la zone focale proche d'organes voisins. Ces lésions n'ont pas affecté le bien-être animal au cours des 7 jours de suivi. Elles témoignent néanmoins d'une limitation de l'étude ainsi que d'un besoin d'amélioration du ciblage.

Le repérage des zones à traiter et le guidage des traitements HIFU représentent une partie cruciale du succès thérapeutique. A l'heure actuelle, deux technologies de guidage coexistent, l'IRM et l'imagerie ultrasonore [123]. L'IRM permet d'obtenir des cartographies de température et des images à fort contraste mais avec des résolutions spatiales et temporelles de l'ordre du millimètre et de la seconde respectivement. De plus, les contraintes de coût et d'accessibilité limitent le nombre de patients qui peuvent en bénéficier, notamment pour les patients souffrant d'obésité ou porteurs de pacemakers. L'imagerie ultrasonore permet d'obtenir des images avec une résolution spatiale de l'ordre de la centaine de micromètre et temporelle de l'ordre de la milliseconde tout en étant moins onéreux et plus accessible.

La plupart des dispositifs HIFU guidés par échographie intègrent une sonde d'imagerie placée au centre du transducteur HIFU [47]. Les contraintes liées à la préservation d'un maximum de la surface active du transducteur HIFU font que la qualité des images obtenues peut être sous-optimale mais assure une mise en coïncidence des deux axes acoustiques. En conséquence, les cellules d'imagerie échographiques sont petites et doivent parfois avoir des caractéristiques très différentes des sondes utilisées en routine clinique pour imager l'organe ciblé. En effet, la pratique montre qu'en imagerie abdominale externe, les sondes échographiques utilisées en routine clinique sont performantes mais aux dimensions généralement de 8 à 10 cm et donc non compatibles avec une intégration au sein d'un dispositif de thérapie HIFU. Comme décrit par le document WO2012136786A1, le diamètre de l'ouverture centrale pour l'intégration d'une sonde d'imagerie au centre du dispositif est préférablement d'au maximum 30% de la surface de thérapie ce qui impliquerait la réalisation de transducteurs HIFU particulièrement volumineux.

Egalement, lorsque la sonde d'imagerie est placée à distance du tissu, la qualité de l'image peut être affectée par les artefacts dus aux réflexions sur l'interface de l'enveloppe contenant le liquide couplant.

Ces limitations des traitements HIFU guidés par ultrasons s'appliquent également au dispositif MFocus et ont concrètement été relevés lors des essais non invasifs décrits dans l'étude précédente ; d'autant plus que la sonde d'imagerie intégrée au centre de MFocus était initialement prévue pour un repérage peropératoire et non externe. Il existe donc un besoin d'amélioration du guidage qui permettrait de prendre en compte la dualité imagerie de repérage haute résolution et surface active de thérapie préservée.

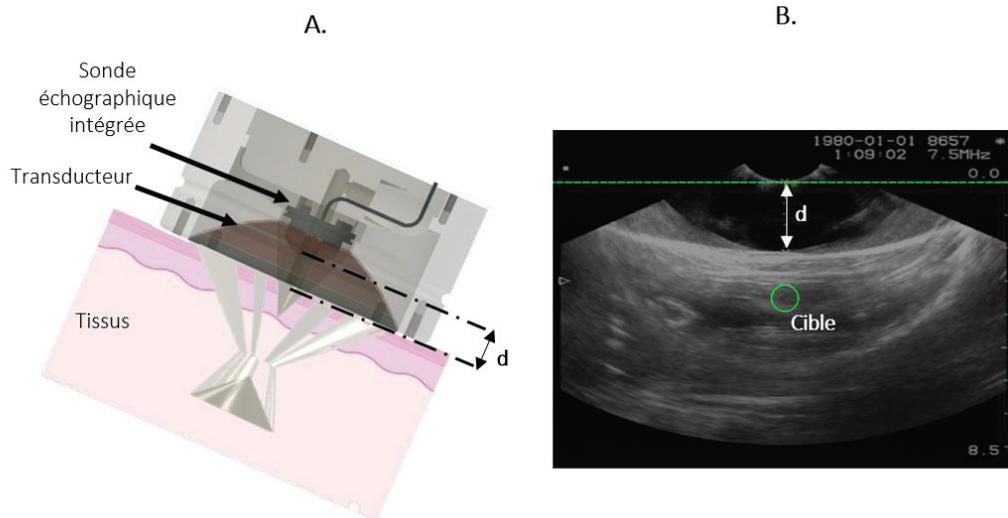


Figure III. 1 : A, Schéma illustrant la sonde échographique intégrée au centre de MFocus située à une distance d de la peau dans le cadre d'un traitement HIFU non invasif. B, Exemple d'image ultrasonore non invasive d'une guenon gestante, dans le cadre d'un traitement du placenta, obtenue avec le dispositif MFocus où la sonde échographique intégrée est à la distance d de la peau. La paroi abdominale est visible sans distinction des couches musculaires et graisseuse. Le placenta et le fœtus ne sont pas visibles. Une cible est superposée sur l'image.

Au cours de ce projet de thèse une solution consistant à utiliser deux sondes distinctes et à aligner leurs axes respectifs a été proposée. La solution présentée dans ce chapitre concerne un procédé permettant d'aligner l'axe de traitement d'un dispositif médical utilisant les HIFU avec l'axe d'une sonde échographique de haute résolution (utilisée en routine clinique) ayant préalablement repéré la position de traitement idéale. Ce procédé d'alignement a fait l'objet d'un dépôt de brevet intitulé « Methods and systems for aligning an imaging ultrasound probe with a therapeutic ultrasound probe » le 7 avril 2022 (numéro de dépôt : EP 22305481.8).

2. DESCRIPTION ET MISE EN PLACE D'UN NOUVEAU SYSTEME DE CIBLAGE

2.1 PRINCIPE

Le concept mis en œuvre consiste à utiliser une sonde d'imagerie de diagnostic clinique la plus adaptée pour visualiser la zone cible et une sonde HIFU aux caractéristiques de thérapie adaptée à la zone à traiter puis d'aligner leur axe acoustique. L'examen d'imagerie pour le ciblage est réalisé avec la sonde de diagnostic. Cette sonde d'imagerie est intégrée dans un boîtier dont les dimensions sont identiques à celles de la sonde de thérapie. La position de cette sonde, et donc de son axe acoustique, est acquise et affichée en temps réel sur une interface utilisateur au moyen d'un système de tracking optique dans notre cas. Sur l'image échographique, une cible correspondant à la zone qui sera détruite est superposée sur l'image. Une fois que la zone à traiter est incluse dans la cible, la position de l'axe est enregistrée et reste affichée sur l'interface utilisateur. L'utilisateur peut alors se munir de la sonde HIFU, dont la position de l'axe est elle aussi acquise en temps réel, et la positionner de sorte à ce que les deux positions coïncident. L'axe de la sonde HIFU est ainsi identique à l'axe acoustique de la sonde de diagnostic. Le système décrit ici permet donc d'utiliser deux objets distincts, chacun adapté à leur finalité, l'un après l'autre tout en assurant le meilleur repérage possible.

Ainsi, la mise en œuvre de l'invention nécessite 4 unités : (i) une sonde d'imagerie échographique de diagnostic la plus adaptée possible pour la visualisation de la zone ciblée, (ii) une sonde de thérapie HIFU

avec éventuellement une sonde échographique de petite dimension intégrée en son centre (**Figure III. 2**), (iii) un boîtier conçu de sorte que son encombrement (dimensions et poids) soit identique à celui de la sonde de thérapie. La sonde d'échographie haute résolution est placée au niveau de la face avant de ce boîtier. (**Figure III. 3**) (iv) Un système de repérage optique mais qui peut également être magnétique, électromagnétique, acoustique ou radiofréquence. Un logiciel permet d'afficher la position spatiale par 6 composantes (3 axiales et 3 de rotation) d'un objet comportant au moins 3 réflecteurs optiques.

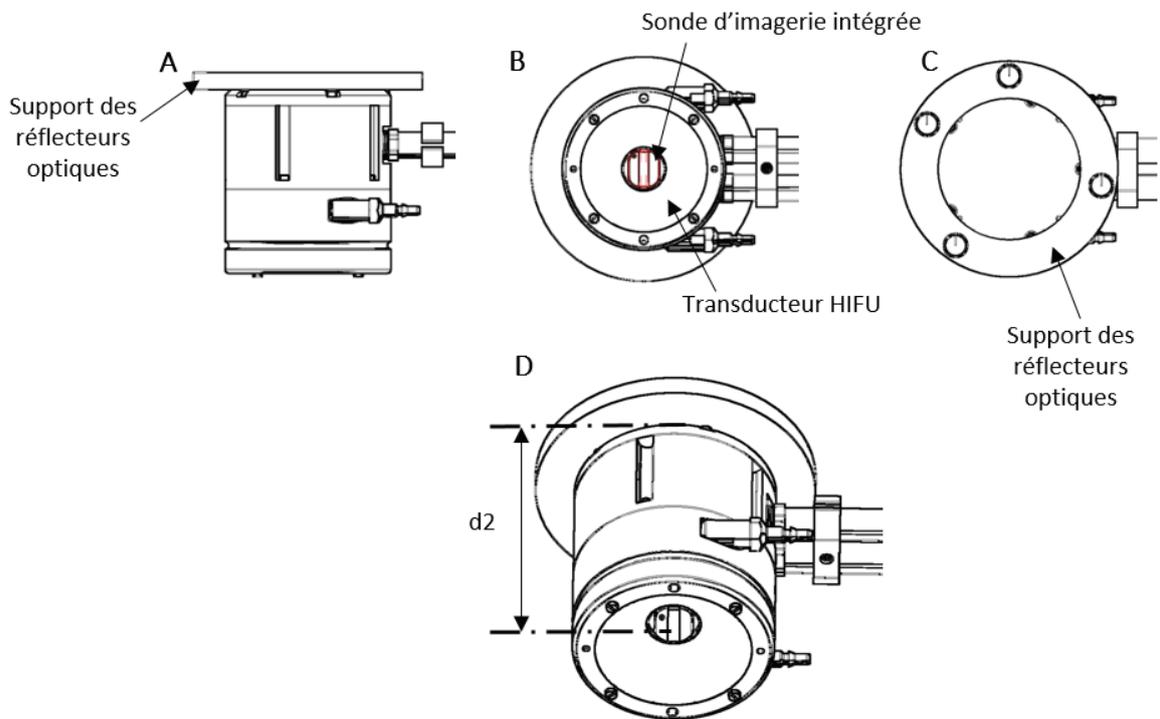


Figure III. 2: CAO de la sonde HIFU MFocus au sein de laquelle une sonde échographique est intégrée. Le diamètre extérieur de la partie active HIFU est de 67 mm. Une ouverture centrale est présente sur la partie HIFU et permet d'y loger une sonde échographique. Le diamètre de cette ouverture est 26 mm. A. Vue de profil. B. Vue de dessus. C. Vue arrière. D. Vue en perspective. Un anneau de support pour les réflecteurs de tracking a été fixé sur la partie arrière de la sonde HIFU.

Le système de ciblage permet ainsi à l'utilisateur d'effectuer manuellement un examen échographique avec le boîtier contenant la sonde échographique clinique de diagnostic afin de définir la position idéale de traitement. La position et les coordonnées de ce positionnement sont enregistrées et affichées sur l'interface utilisateur. L'utilisateur peut alors poser la sonde échographique de diagnostic hors du champ de vue du système de repérage optique et prendre la sonde de thérapie. La position de la sonde de thérapie est détectée par le système de repérage optique et affichée sur l'interface utilisateur. L'utilisateur va ainsi pouvoir positionner la sonde de thérapie dans la position idéale définie à l'étape précédente en s'assurant que les deux positions sont bien superposées sur l'interface utilisateur.

Plus précisément, ce procédé nécessite la fabrication d'un boîtier (**Figure III. 3**) permettant l'insertion d'une sonde d'imagerie ultrasonore de diagnostic dont la qualité des images est la meilleure possible pour la visualisation de la zone à traiter. Ce boîtier doit avoir la même forme, les mêmes dimensions et peut également avoir le même poids que la sonde HIFU. Ceci assure au praticien de pouvoir réaliser le repérage échographique avec des contraintes en terme de taille et de poids similaires (pour induire les mêmes déformations tissulaires) à celles qui seront rencontrées lors de la phase de traitement avec la sonde HIFU. Le boîtier se compose de deux parties : celle contenant la sonde échographique de diagnostic dont la forme, les dimensions et le poids sont identiques au boîtier de la sonde HIFU, et un

anneau support pour les réflecteurs optiques. La position des réflecteurs définit un motif reconnu par le capteur optique et son logiciel. Le motif présent sur le boîtier de la sonde échographique de diagnostic et sur le boîtier de la sonde HIFU peuvent être différents ou identiques tant qu'ils définissent le même barycentre. Pour assurer que la position des deux boîtiers coïncide en hauteur, la position entre les réflecteurs et les sondes échographiques (distance d_2 sur la **Figure III. 3** et distance d_1 sur la **Figure III. 2**) doivent être identiques.

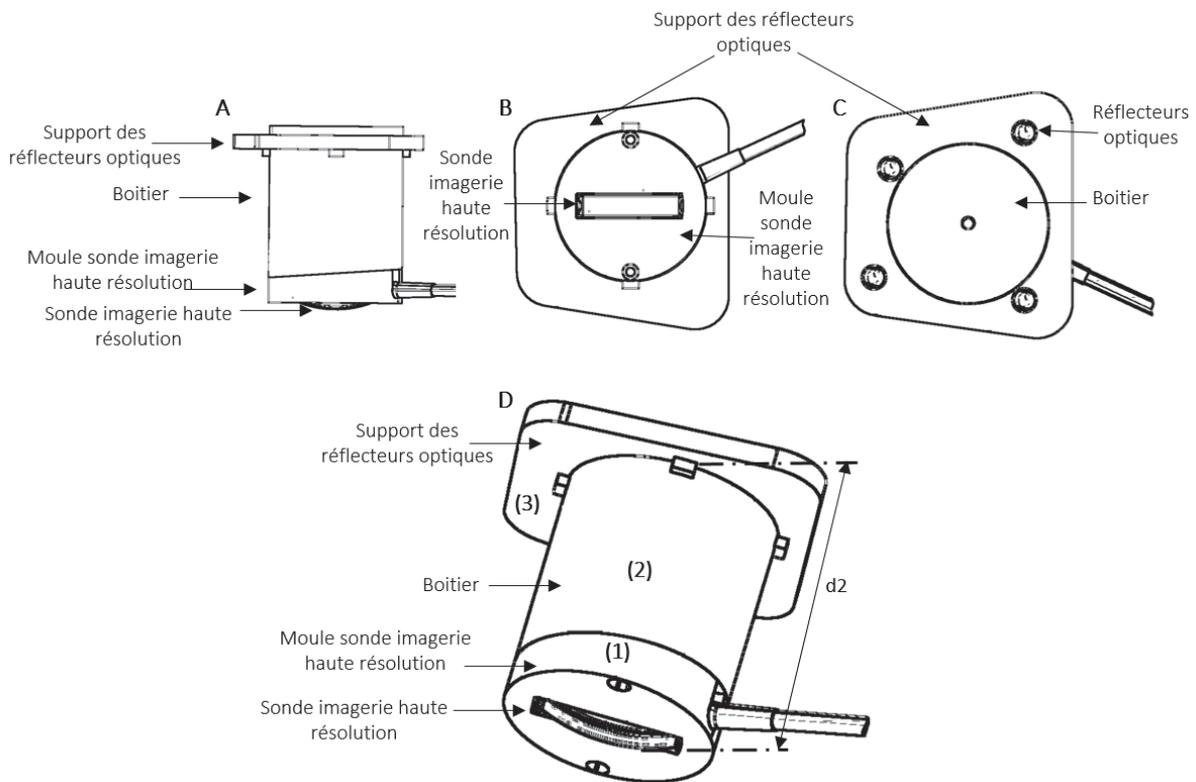


Figure III. 3 : Présentation du boîtier assurant l'intégration d'une sonde échographique de diagnostic. A. Vue de profil. B. Vue de dessous. C. Vue arrière. D. Vue en perspective. On distingue les 3 parties le formant : (1) Le moule correspondant à la sonde échographique de diagnostic utilisée, (2) la partie boîtier de même encombrement que la sonde de thérapie HIFU et (3) l'anneau de support pour les réflecteurs.

Le praticien utilise donc dans un premier temps le boîtier équipé de la sonde échographique de diagnostic. Il procède alors au repérage de la zone à traiter. Grâce aux marqueurs optiques sur le boîtier, le système de ciblage optique acquiert et affiche en temps réel la position du boîtier. La position est visible sur l'interface utilisateur dans les trois plans de l'espace, de même que les coordonnées exactes sur les 3 axes et les 3 angles. Une fois la position optimale trouvée pour optimiser le traitement, l'utilisateur peut sauvegarder les coordonnées et la position du boîtier représentée par un point de couleur sur l'interface utilisateur. Le boîtier contenant la sonde échographique de diagnostic est alors sorti du champ de vision du capteur optique. Le praticien prend alors en main la sonde de thérapie HIFU munie de l'anneau support pour les réflecteurs. La position de la sonde HIFU est captée par le système de repérage optique et sa position est affichée sous la forme d'un point de couleur différente sur l'interface. L'utilisateur place alors la sonde HIFU de manière à faire coïncider le point représentant la position de la sonde HIFU avec celui sauvegardé lors du positionnement de la sonde échographique de diagnostic dans les trois plans de l'espace. Une fois le recalage de position effectué, l'axe de traitement

HIFU est aligné avec l'axe de traitement identifié comme optimal grâce à une sonde dont les performances d'imagerie sont les plus optimales possibles.

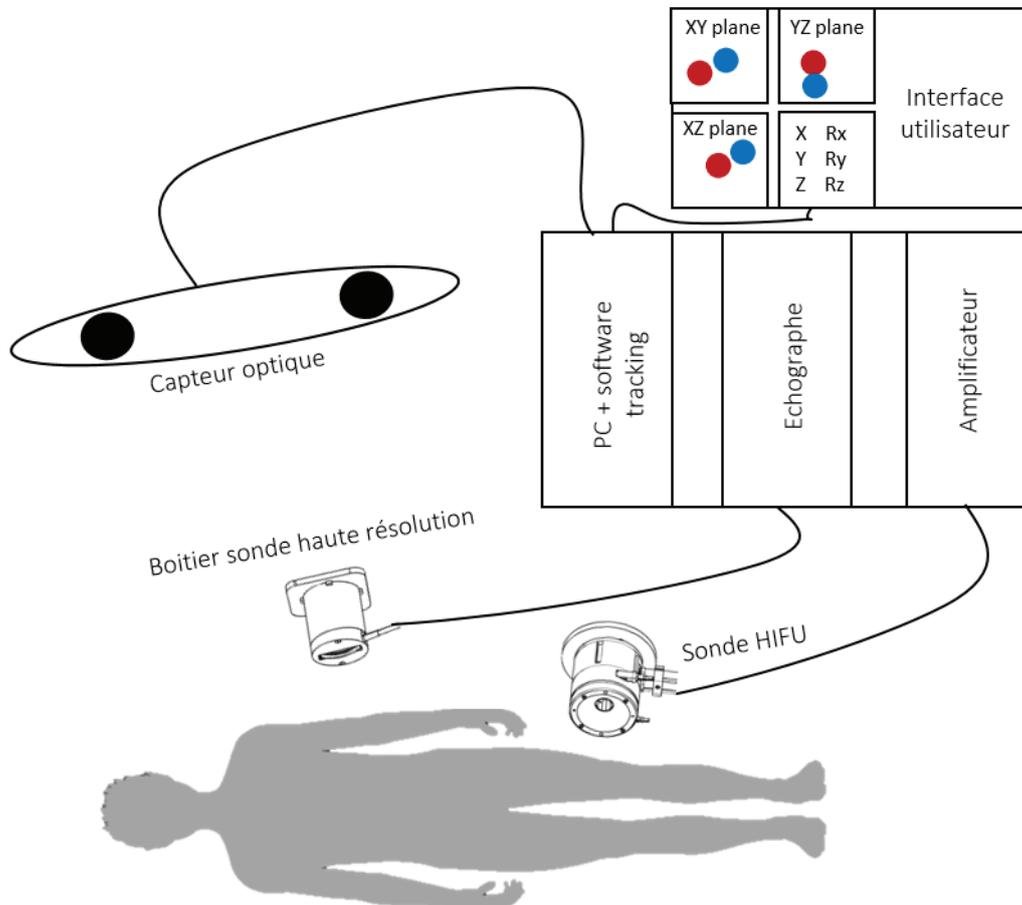


Figure III. 4 : Schéma de principe du système de guidage. L'unité de pilotage est composée d'un PC, un échographe et un amplificateur de puissance. Un écran permet l'affichage de l'interface utilisateur. Le capteur optique assurant le repérage des sondes dans l'espace est positionné de sorte à avoir dans son champ de vue les sondes et la zone à traiter.

Ce procédé peut être utilisée selon trois modalités : (i) Effectuer le repérage avec la sonde échographique de diagnostic intégrée dans son boitier, enregistrer sa position, puis positionner la sonde HIFU dans la position repérée pour réaliser le traitement ; (ii) Effectuer le traitement HIFU avec la sonde de thérapie, enregistrer sa position, puis replacer la sonde haute résolution intégrée dans son boitier pour confirmer la présence d'une zone traitée ; (iii) Effectuer le repérage avec la sonde haute résolution intégrée dans son boitier, enregistrer sa position, positionner la sonde HIFU dans la position repérée pour réaliser le traitement, puis replacer la sonde haute résolution intégrée dans son boitier pour confirmer la présence d'une zone traitée (**Figure III. 5**).

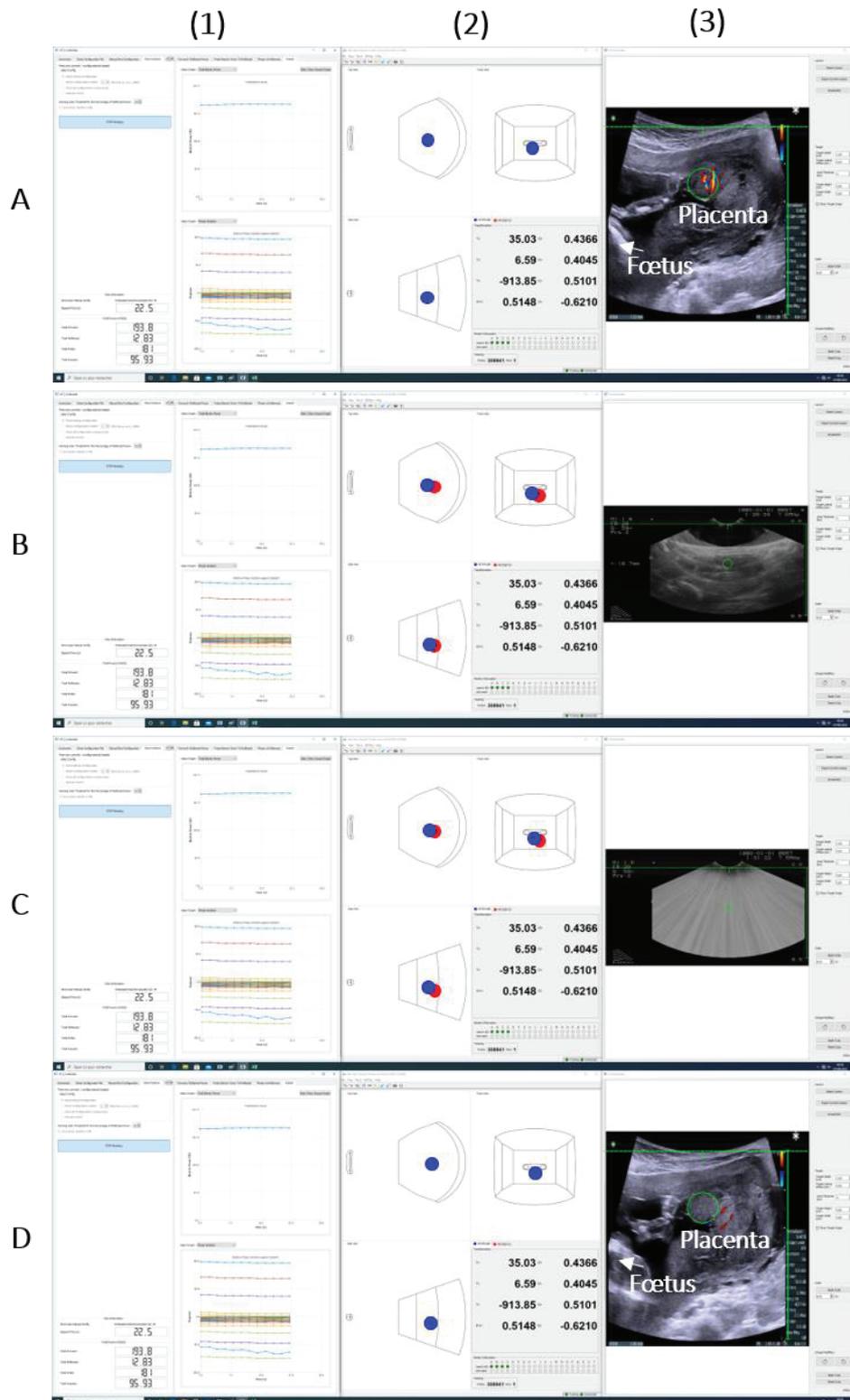


Figure III. 5 : Captures d'écran de l'interface utilisateur lors de l'utilisation du procédé pour un traitement non invasif du placenta d'une guenon gestante. (1) Logiciel IGT Controller pour le pilotage de l'amplificateur de puissance. (2) Interface du logiciel NDI avec le repérage des deux sondes en temps réel dans l'espace. (3) Flux vidéo récupéré des deux échographes (MFocus et échographe de la sonde de diagnostic) avec la cible correspondant à la zone ciblée. Cette cible est ajustée sur l'image de chaque sonde échographique. A, Interface utilisateur au moment du ciblage d'un vaisseau dans le placenta grâce à l'imagerie de diagnostic. La position de la sonde de diagnostic est repérée par un point bleu. B, Interface utilisateur au moment de l'alignement de l'axe de thérapie MFocus avec l'axe de la sonde de diagnostic identifiée à l'étape A. La position de la sonde HIFU MFocus est identifiée par le point rouge sur l'interface NDI. C, Interface utilisateur pendant le traitement HIFU. D, Interface utilisateur post traitement HIFU. La sonde de diagnostic a été repositionnée sur la position identifiée à l'étape A pour observer le flux sanguin dans le vaisseau ciblé à l'étape A.

2.2 DEVELOPPEMENT DE L'APPAREILLAGE D'ALIGNEMENT

a. Système de repérage optique

Pour la mise en place du système, un capteur optique Polaris Vicra NDI disponible au laboratoire a été utilisé (**Figure III. 6.A**). Ce type de capteur permet de repérer précisément dans l'espace la position d'un objet équipé de marqueurs (Radix Lens, NDI). Plus précisément, le système Polaris Vicra est équipé de deux capteurs à ses extrémités droite et gauche qui fonctionnent de façon synchrone comme émetteurs et récepteurs de signaux optiques infrarouges. Polaris Vicra permet alors un repérage sans fil de l'espace. Les marqueurs susmentionnés sont des billes dont le traitement de surface réfléchit les ondes infrarouges (**Figure III. 6.B**). Ces billes agissent alors comme point de triangulation permettant de remonter à leurs coordonnées dans le volume d'observation des capteurs.



Figure III. 6: Photographie des instruments NDI utilisés provenant du site internet de NDI (<https://www.ndigital.com>). A, Système Polaris Vicra avec ses deux capteurs présents à ses extrémités droite et gauche. B, Marqueurs optiques.

Un minimum de trois marqueurs est nécessaire pour pouvoir assurer le suivi de l'objet en temps réel. Le capteur optique est défini par l'interface utilisateur NDI comme l'origine du repère d'observation. La position de l'objet est cartographiée sur l'interface NDI par un point dans les trois plans de l'espace et 6 coordonnées dont 3 axiales et 3 de rotation. Quatre billes réfléchissantes ont été utilisées dans le cadre de ce projet. Le placement des marqueurs optiques sur l'anneau support a été déterminé à partir des règles de position établies par la société NDI à l'aide du logiciel NDI Architect. *In fine*, le motif choisi et reconnu par le logiciel NDI a été le suivant :

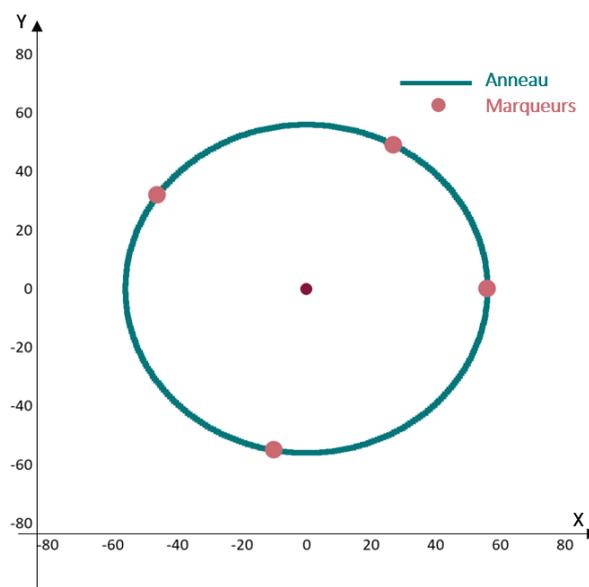


Figure III. 7: Schéma du motif de positionnement des réflecteurs choisi sur l'anneau support et compatible avec le logiciel NDI en vue du repérage des sondes.

Une pièce support pour ces marqueurs optiques a été développée en conception assistée par ordinateur (CAO) comme présenté dans la section suivante.

b. Mécanique

Avant d'être étendu à plusieurs sondes échographiques et HIFU, le système de ciblage décrit dans ce Chapitre 3 a dans un premier temps été mis en place avec la sonde d'imagerie ultrasonore de diagnostic I14C15I (BK Medical, Herlev, Danemark) et la sonde de thérapie HIFU MFocus. Conformément à la **Figure III. 2** section 2.1 du Chapitre 3, un boîtier a été conçu en CAO afin de d'intégrer la sonde échographique de diagnostic I14C15I. Le boîtier est composé de quatre pièces : un boîtier inférieur dont l'ouverture centrale est la contre forme de la sonde de diagnostic I14C15I, un boîtier supérieur, un anneau support pour les marqueurs optiques du tracking, et des ailettes de fixation pour maintenir la sonde de diagnostic en place (**Figure III. 8**). Ces boîtiers ont été réalisés en impression 3D au sein du laboratoire en matériau thermoplastique (ASA, Stratasys, France).

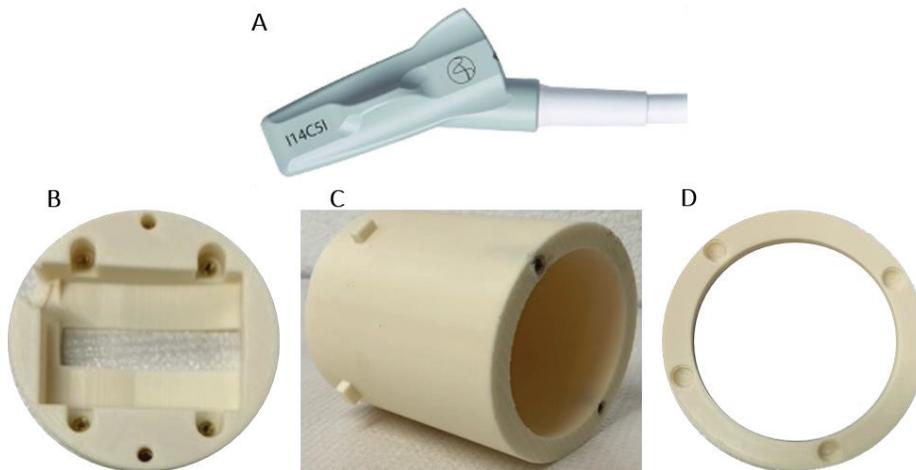


Figure III. 8: Eléments nécessaires à la mise en place du système : une sonde échographique de diagnostic et les pièces (impression 3D filaire) composant le boîtier dont le volume est identique à MFocus dans lequel sera loger la sonde de diagnostic pour le ciblage de la zone à traiter. A, sonde échographique de diagnostic I14C15I BK Medical. B, Boîtier inférieur dont l'ouverture centrale est la contre forme de la sonde échographique choisie pour la fixer au boîtier. C, Boîtier supérieur qui se visse au boîtier inférieur. D, Anneau support des marqueurs optiques qui se positionne sur les ailettes du boîtier supérieur.

Avant chaque utilisation, le boîtier est assemblé. L'opérateur insère dans un premier temps la sonde d'imagerie de diagnostic dans l'ouverture prévue à cet effet sur le boîtier inférieur. Une ouverture latérale est également présente sur ce boîtier inférieur pour laisser passer le câble d'imagerie. Pour maintenir la sonde de diagnostic en position, l'opérateur place les ailettes de fixation et les visse au boîtier inférieur. L'utilisateur assemble alors le boîtier supérieur avec le boîtier inférieur et place en dernier l'anneau contenant les marqueurs optiques sur le boîtier inférieur. Une fois l'assemblage des boîtiers inférieur et supérieur effectué, le boîtier intégrant la sonde d'imagerie de diagnostic a alors le même encombrement que la sonde HIFU (**Figure III. 9**). Une dernière étape de l'assemblage consiste à mettre le deuxième anneau de repérage contenant des marqueurs optiques sur la sonde MFocus.

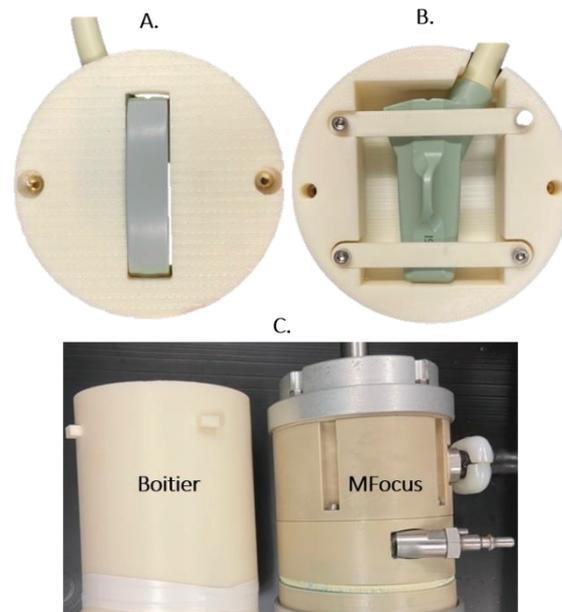


Figure III. 9 : Illustrations des étapes d'assemblage du boîtier intégrant la sonde résolution I14C15I. A, Vue de face de placement de la sonde échographique de diagnostic dans le logement prévu sur le boîtier inférieur. B, Vue arrière du boîtier inférieur et de la fixation de la sonde d'imagerie avec les ailettes. C, Boîtiers inférieur et supérieur assemblés. La taille finale est identique à celle de la sonde de thérapie MFocus.

c. Logiciel et interface

Pour le suivi en temps réel de la position des sondes, l'interface utilisateur du logiciel NDI a été conservée. Une carte d'acquisition (Pro Capture DVI 11030, Magewell, Chine) à une entrée a été choisie et connectée à l'intérieur du PC de commande. Elle permet ainsi de récupérer en temps réel le flux vidéo des échographes de la plateforme HIFU. Le logiciel OBS Studio a ensuite été utilisé pour superposer sur l'image échographique de diagnostic une cible représentant la zone de destruction attendue en fonction des paramètres de traitement. La **Figure III. 10** présente l'interface utilisateur de la plateforme HIFU dans le cadre d'une utilisation du nouveau système de guidage. Un software pour récupérer le flux vidéo des échographes a par la suite spécifiquement était développé au laboratoire.

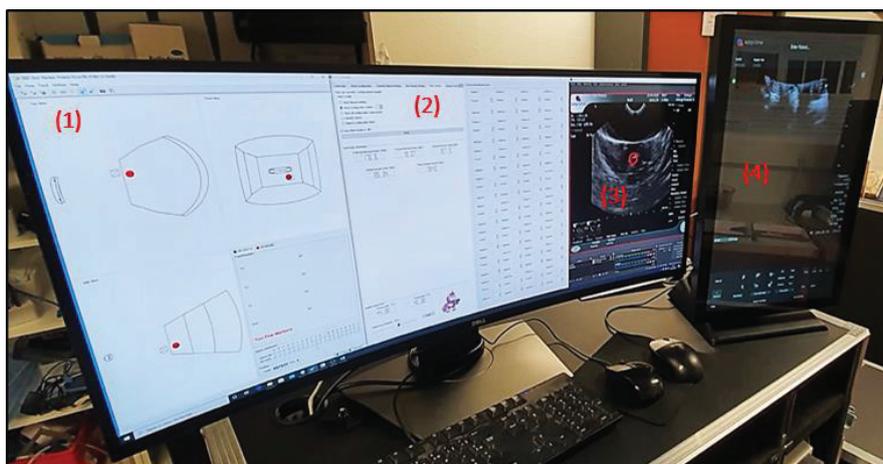


Figure III. 10: Interface utilisateur finale lors de l'utilisation du nouveau système de guidage. (1) Logiciel NDI avec la position d'une sonde repérée en temps réel par le point rouge dans les trois plans de l'espace ainsi que les 6 coordonnées de cette dernière. (2) Logiciel de pilotage de l'amplificateur de puissance. (3) Flux vidéo de la sonde échographique intégrée au centre du transducteur HIFU récupéré en temps réel par la carte d'acquisition. La cible (cercle rouge) est superposée sur l'image. (4) Echographe de la sonde de diagnostic

Le système de ciblage étant désormais opérationnel, les performances de ce procédé ont pu être testées sur divers protocoles *in vivo* en cours au laboratoire avec le dispositif torique MFocus sur lesquels j'ai eu l'opportunité de participer pour répondre à un besoin de précision de ciblage. Deux applications, pour lesquelles un ciblage de haute précision était indispensable, sont présentées dans les sections suivantes. Ces applications ne faisant pas directement partie de mon travail de thèse et les études associées étant toujours en cours, elles seront succinctement décrites avec comme objectif de décrire l'utilisation du procédé d'alignement et de ses performances. Dans un premier temps, l'utilisation de l'invention sera abordée dans le cadre du traitement du Syndrome Transfuseur-Transfusé qui fait l'objet du projet de thèse du Dr. Benoit de la Fournière. Dans un second temps, une application du système de guidage pour le traitement des tumeurs canine de la vessie sera présentée. Ce deuxième projet s'inscrit dans le cadre du travail de Mr. Victor Delattre.

3. APPLICATION POUR LE DEVELOPPEMENT D'UN TRAITEMENT HIFU DU SYNDROME TRANSFUSEUR-TRANSFUSE

3.1 CONTEXTE MEDICAL

Le Syndrome Transfuseur-Transfusé (STT) est une complication grave des grossesses gémellaires monochorioniques pour lesquelles les deux fœtus partagent le même placenta. Ce syndrome rare touche environ 10% à 15% des grossesses monochorioniques [124]. Bien que les origines de ce syndrome restent à éclaircir, il est aujourd'hui connu qu'il se développe en début de gestation et plus précisément entre 16 et 26 semaines [125]. Il est en général diagnostiqué par échographie lors d'un examen de suivi effectué toutes les deux semaines selon les recommandations établies [125]. Les deux cordons ombilicaux s'insèrent donc sur le même placenta et sont reliés entre eux par de nombreuses ramifications de vaisseaux sanguins. Dans le cas d'une grossesse gémellaire sans complications, ces vaisseaux sanguins se répartissent de façon équitable les nutriments entre les deux fœtus. Les réseaux sanguins des deux fœtus interagissent ensemble de façon équilibrée au moyen de connections, dites anastomoses. Dans le cas du STT, la présence d'anastomoses favorisant l'apport sanguin vers un des deux fœtus déséquilibre les apports entre les jumeaux (**Figure III. 11**). L'un des deux fœtus sera donc suralimenté (jumeau receveur) tandis que son jumeau sera sous-alimenté (jumeau donneur), menant à des risques d'accouchement prématuré, malformations, insuffisance cardiaque, altération du développement neuronal [126] et parfois décès *intra utero* ou périnatal d'un des deux fœtus. La sévérité du STT est divisée en 5 stades établis par le système de classification de Quintero en 1999 [127]. Sans intervention thérapeutique, un STT de stade sévère mène à un taux de mortalité périnatale de plus de 90% [128].

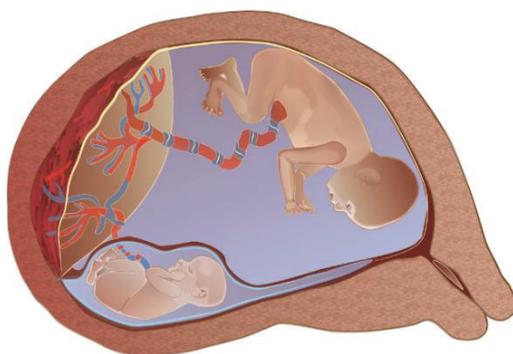


Figure III. 11 : Schéma illustrant l'impact du syndrome transfuseur transfusé. L'un des deux jumeaux grandit normalement dans une poche contenant trop de liquide amniotique tandis que la croissance de l'autre jumeau est altérée.

Historiquement seul l'amniodrainage, une technique permettant d'aspirer le liquide amniotique, était proposé en guise de traitement, bien qu'il n'adresse que les symptômes (surplus de liquide dans la poche du jumeau receveur). Les années 2000 ont été témoins de l'émergence de la technologie de fœtoscopie laser. Elle reste à ce jour le seul traitement à visée curative et permet un taux de survie d'au moins un des deux jumeaux de 75% [128, 129]. Brièvement, cette technique invasive consiste à bipartiser le placenta en coagulant les anastomoses entre les deux jumeaux. Pour cela, une aiguille est insérée dans le sac amniotique sous guidage échographique jusqu'à ce que la pointe laser soit en contact avec le placenta (**Figure III. 12**). L'aiguille est ensuite déplacée selon une trajectoire linéaire de sorte à créer une ligne de tissu coagulé. Elle reste malgré tout associée à complications graves (infections, rupture prématurée preterme des membrane, accouchement prématuré, troubles neurologiques) ou encore au décès fœtal d'un des deux jumeaux. Le traitement du STT est complexe et impose une précision de procédure élevée afin d'épargner les tissus maternels et les fœtus.

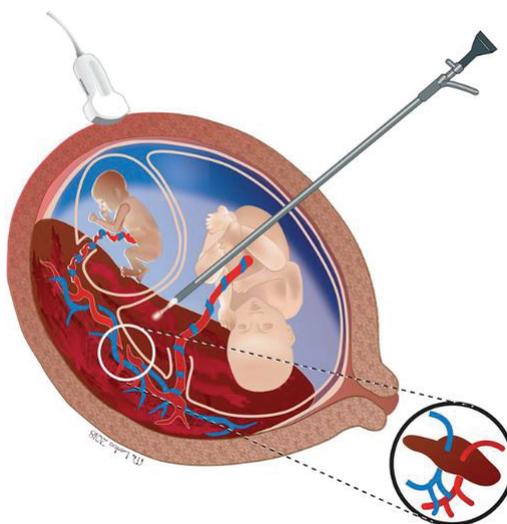


Figure III. 12 : Illustration d'un traitement du STT par fœtoscopie laser. L'aiguille laser est introduite dans la poche sous guidage échographique.

Dans ce contexte, les HIFU ont le potentiel de pouvoir apporter une alternative non invasive. Shaw et al. ont déjà mené plusieurs études précliniques sur un modèle animal de brebis gestante. Plutôt que de complètement bipartiser le placenta, cette équipe de recherche propose de traiter le STT en identifiant par Doppler les anastomoses à l'origine de la pathologie puis de coaguler par HIFU de façon sélective ces anastomoses préalablement identifiées. Ces essais ont également mis en évidence la faisabilité d'un traitement HIFU non invasif avec un transducteur sphérique mais aussi une bonne tolérance à court et moyen termes pour la femelle et le fœtus [130, 131]. Une preuve de faisabilité pour un traitement HIFU non invasif du tissu placentaire a également été menée avec un transducteur torique par Caloone et al. [89] sur 8 guenons gestantes lors d'une étude préliminaire. Afin de réaliser une étude démontrant la possibilité de coaguler sélectivement les vaisseaux placentaires, une étude complémentaire est en cours. Dans le cadre de ce nouveau protocole *in vivo*, le système de ciblage breveté a été utilisé. En effet, le traitement non invasif du placenta nécessite un guidage millimétrique afin d'épargner les tissus intermédiaires de la guenon et d'éviter toute lésion secondaire sur le fœtus.

3.2 MATERIEL ET METHODE

a. Matériel HIFU

Le matériel HIFU était identique à celui décrit dans la section 2 du Chapitre 2. La sonde HIFU MFocus était utilisée. Le système de ciblage décrit dans la section 2 de ce chapitre était utilisé pour le ciblage de la procédure non invasive. Une sonde d'imagerie ultrasonore de diagnostic fonctionnant à 14 MHz (I14C51, BK Medical, Herlev, Danemark) était utilisée pour obtenir des images de plus haute résolution.

b. Préparation des animaux

Toutes les expériences étaient réalisées en conformité avec la législation nationale et européenne, ainsi qu'avec les directives institutionnelles concernant l'expérimentation animale. Les procédures chirurgicales étaient réalisées conformément à l'exigence européenne 2010/63/UE. Le protocole a été examiné et approuvé par le Comité de soins et d'utilisation des animaux CELYNE (C2EA #42).

Les essais *in vivo* étaient menés sur 4 guenons enceintes (singes cynomolgus, *Macaca fascicularis*), à 71 ± 1 jours de gestation. Après une prémédication à l'atropine (1,25 mg i.m.) et à la dexaméthasone (4 mg i.m.), les guenons enceintes étaient préparées pour être traitées sous chlorhydrate de kétamine (20mg/kg i.m.) et chlorpromazine (2mg/kg i.m.). Les animaux étaient placés en position de décubitus dorsal et la peau était rasée à l'endroit du traitement. Après intubation, l'anesthésie était poursuivie avec de l'isoflurane dans un mélange 70:30 N₂O/O₂. La fréquence cardiaque était surveillée et la respiration artificielle était ajustée pour maintenir le CO₂ en fin d'expiration à 4,5-6%. La température rectale était surveillée en continu tout au long de la procédure. Le rythme cardiaque fœtal était enregistré à l'aide d'un appareil Doppler Sonicaid de 2 MHz (Huntleigh Technologies, Cardiff, UK). L'animal était intubé et placé sous ventilation assistée.

c. Procédure HIFU

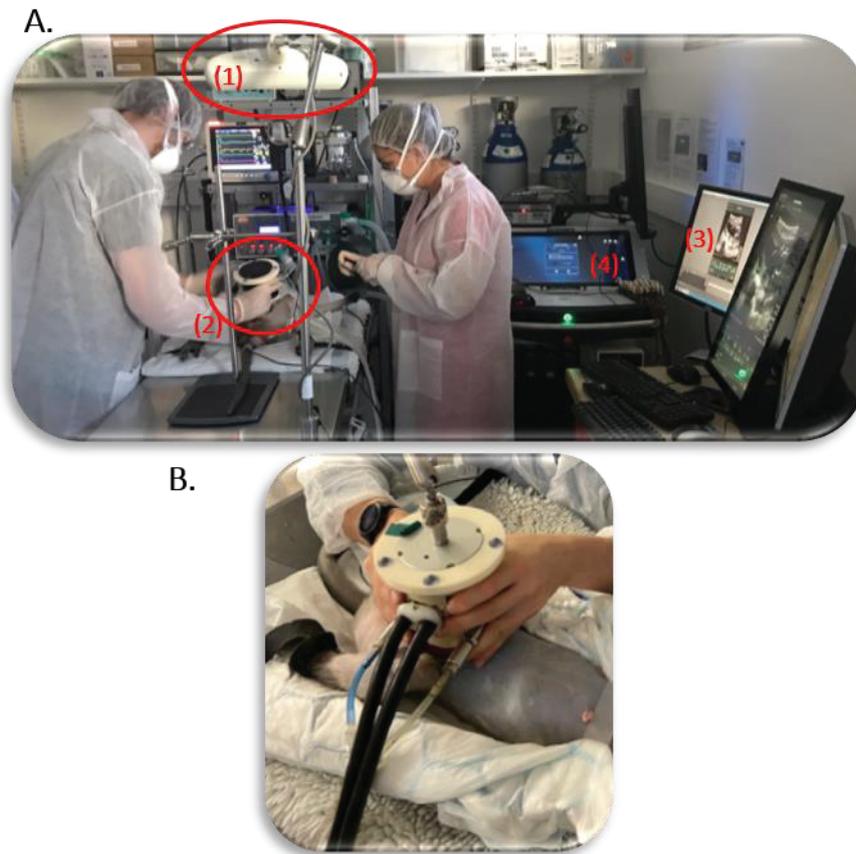


Figure III. 13 : Photo lors des expérimentations. A, Vue d'ensemble de la procédure au moment du repérage de la zone à traiter à l'aide du boîtier intégrant la sonde de diagnostic. (1) Capteur Polaris Vicra. (2) Boîtier de repérage intégrant la sonde haute résolution. (3) Flux vidéo de l'imagerie de diagnostic avec cible superposée. (4) Interface logiciel pour le pilotage de l'amplificateur. B, Photo de la sonde thérapie HIFU MFocus placée dans la position identifiée lors du repérage à l'étape A.

Le système de ciblage de l'invention tel que décrit dans le paragraphe 2 de ce chapitre était utilisé pour assurer un ciblage haute précision du traitement HIFU. La sonde d'imagerie ultrasonore de diagnostic fonctionnant à 14 MHz était utilisée pour le repérage de la zone à traiter. La sonde d'imagerie de diagnostic était insérée dans un boîtier ayant les mêmes dimensions extérieures que le dispositif HIFU. Le boîtier de la sonde d'imagerie de diagnostic et celui du dispositif HIFU comportaient tous deux 4 marqueurs optiques. Un système de suivi optique (Polaris vicra, NDI) était utilisé pour suivre la position de la sonde d'imagerie de diagnostic puis du dispositif HIFU en temps réel. La sonde d'imagerie diagnostique a d'abord été utilisée pour un ciblage précis du placenta. La position de la sonde d'imagerie diagnostique était affichée en continu et enregistrée sur l'interface utilisateur. La position de la zone cible à traiter était également affichée sur l'image de la sonde d'imagerie de diagnostic (**Figure III. 13**). Une fois la position de traitement repérée et enregistrée, le dispositif HIFU était placé dans la même position en utilisant l'interface utilisateur dont l'affichage indiquait simultanément les positions des deux dispositifs. Enfin, les traitements HIFU, d'une durée de 25 secondes à des puissances acoustiques allant de 95W à 110W, étaient appliqués pour créer une ablation dans le placenta. Pour avoir la zone focale de recouvrement dans le placenta, l'anneau de focalisation était fixé à 67 mm de profondeur avec un rayon de 7 mm. Une fois le traitement effectué, la sonde haute résolution était à nouveau

replacée dans la position de traitement identifiée pour confirmer la présence d'une lésion HIFU dans la zone cible.

Une fois les traitements HIFU réalisés, une incision abdominale médiane était pratiquée pour l'utérotomie ; le fœtus et le placenta étaient soigneusement extraits. Après la fermeture de l'utérotomie, une inspection abdominale était effectuée pour identifier de potentielles lésions sur le tissu mammaire. Un examen macroscopique du fœtus était effectué pour vérifier les complications fœtales potentielles. L'aponévrose et la peau étaient fermées à l'aide de Vicryl 2.0. Les animaux recevaient des médicaments analgésiques postopératoires (kétoprofène 2mg/kg et buprénorphine 0,01 mg/kg). Les placentas étaient fixés dans du formaldéhyde à 4% pendant deux jours, et des lames colorées à l'hématoxyline, à l'éosine et au safran étaient préparées pour l'examen histologique.

3.3 RESULTATS

Dans cette étude, douze ablations HIFU ont été créées avec précision dans le placenta des quatre guenons du protocole. Le diamètre et le grand axe des lésions HIFU étaient respectivement de $5,2 \pm 2,0$ mm et $6,2 \pm 2,0$ mm. Aucune lésion secondaire fœtale ou maternelle n'a été observée.

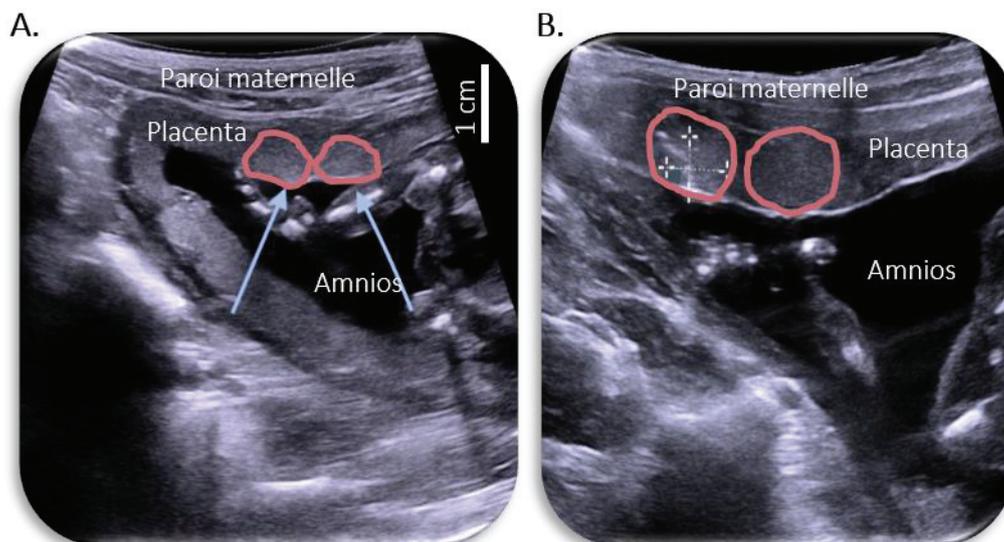


Figure III. 14 : Images échographiques de diagnostic avec la sonde I14C15I post traitement HIFU pour la guenon 1 (A) et guenon 2 (B). Les lésions sont créées avec précision grâce au système de ciblage à moins de 3 mm l'une de l'autre dans un tissu (placenta) mesurant entre 3 et 4 mm d'épaisseur.

Sur les traitements des deux premières guenons, le système de ciblage optique a permis un positionnement précis et millimétrique de deux lésions dans le placenta sans lésion secondaire. A la fin du premier traitement, la sonde de diagnostic intégrée dans son boîtier était à nouveau alignée avec l'axe de traitement HIFU afin de pouvoir imager la première zone de destruction. Le praticien pouvait alors manuellement la déplacer pour identifier une nouvelle zone de traitement permettant de se positionner la deuxième lésion proche de la première. Une fois la dernière exposition HIFU effectuée, la sonde de diagnostic était une nouvelle fois positionnée grâce au système de ciblage dans la position initialement repérée pour le traitement pour pouvoir observer les deux lésions. Sur la **Figure III. 14.A** correspondant au traitement de la première guenon, les deux lésions sont espacées d'1 mm l'une de l'autre. La **Figure III. 14.B** illustre les lésions créées successivement dans le placenta à 3 mm de distance.

Sur le troisième animal, quatre ablations ont été réalisées grâce au système de guidage (**Figure III. 15**).

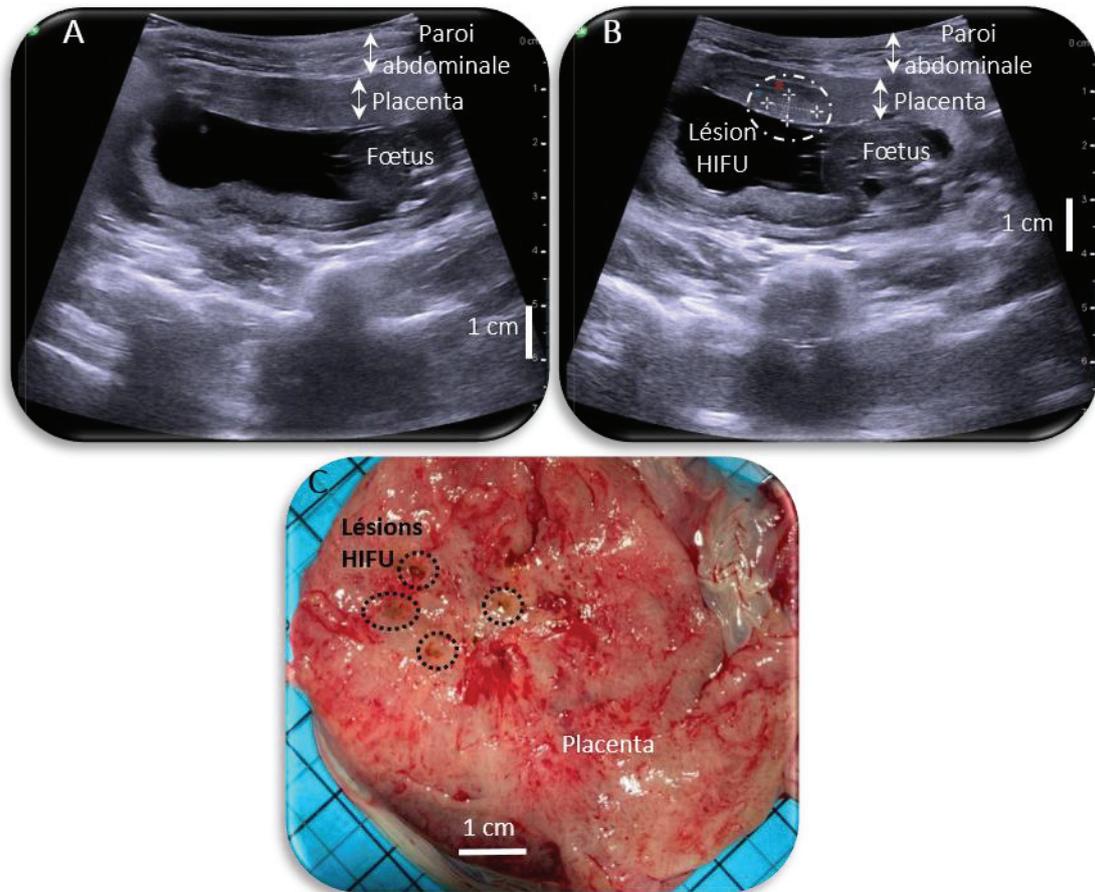


Figure III. 15 : Résultats du traitement du troisième animal. A, Image échographique de diagnostic pré traitement au moment du repérage. B, Image échographique de diagnostic post traitement. C, Vue macroscopique du placenta avec la présence des quatre lésions HIFU créées à l'aide du système de ciblage.

La précision du ciblage a été évaluée en ciblant des vaisseaux placentaires avec pour objectif de les coaguler avec la sonde MFocus HIFU torique. Sur la **Figure III. 16.A&C**, l'imagerie Doppler montre la présence d'un vaisseau dans la zone cible superposée à l'image haute résolution. Une fois le traitement effectué, la sonde de diagnostic était replacée de façon identique sur la position identifiée lors du repérage. Sur l'image post traitement (**Figure III. 16.B&D**), une absence de flux sanguin au sein de la lésion HIFU suggère la coagulation du vaisseau sanguin ciblé initialement. L'utilisation du système de ciblage a donc permis de cibler des vaisseaux sanguins dont le diamètre était de 3 mm.

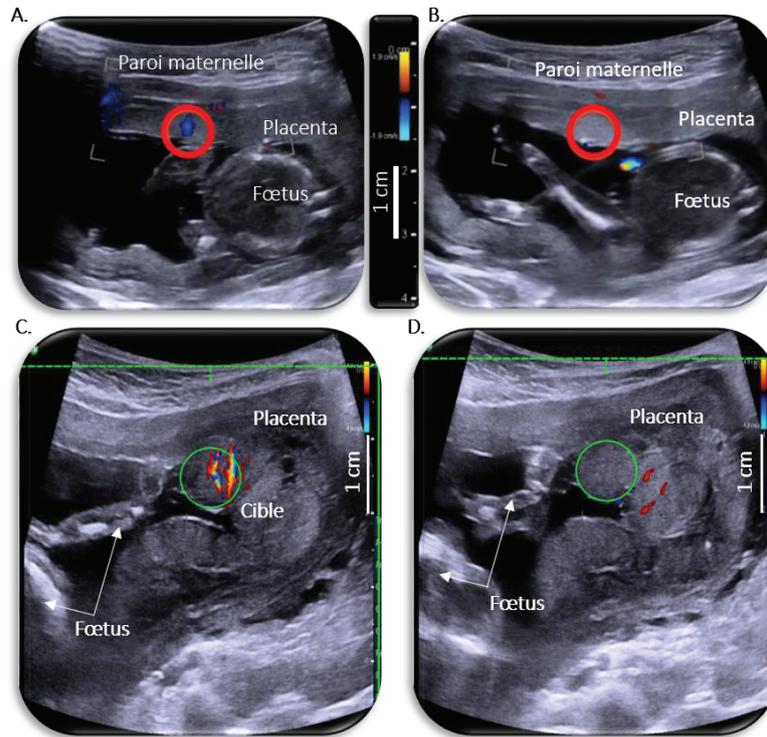


Figure III. 16 : Images échographiques Doppler avec la sonde de diagnostic I14C15I pré et post traitement sur les guenons 3 (ligne du haut) et 4 (ligne du bas). A et C, Image Doppler acquise au moment du repérage. Des vaisseaux de petit diamètre sont présents dans la zone cible avec pour objectif une coagulation sélective de ces derniers. B et D, Post traitement, après repositionnement de la sonde de diagnostic dans la position de repérage identifiée, une absence de flux sanguin est observé dans les vaisseaux initialement ciblés avec le système de ciblage.

Les analyses histologiques réalisées sur les échantillons de placenta ont systématiquement confirmé la présence des lésions créées à l'aide du nouveau système de ciblage (**Figure III. 17**) ainsi que l'occlusion des vaisseaux placentaires ciblés (non montré).

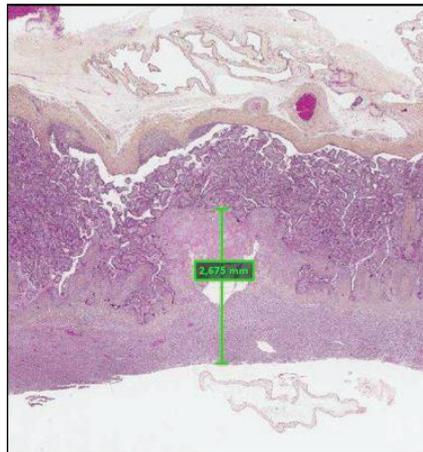


Figure III. 17 : Vue microscopique d'une lésion créée dans le placenta du troisième animal. La ligne verte indique une zone nécrosée de 2,7 mm dans le plan d'observation.

Cette étude préclinique a montré que la méthode présentée est fiable et sûre pour cibler et guider les traitements HIFU avec une précision millimétrique ; tout en utilisant une sonde d'imagerie US qui est la mieux adaptée. Des vaisseaux sanguins de petit diamètre ont sélectivement été coagulés.

4. APPLICATION POUR LE TRAITEMENT NON INVASIF DES TUMEURS CANINES DE LA VESSIE

4.1 CONTEXTE MEDICAL

Le système de ciblage a également pu être testé sur un protocole de traitement HIFU non invasif de la vessie sur le modèle porcin pour des applications cliniques vétérinaires chez le chien.

Le cancer de la vessie est le neuvième type de cancer le plus fréquent chez l'Homme. Une tumeur de la vessie avec invasion musculaire est associée à un pronostic sombre avec un taux de survie à 5 ans de 35%. Ces tumeurs sont communément traitées par chirurgie (cystectomie radicale) ou radiothérapie, qui altèrent toutes les deux la qualité de vie des patients. Il existe donc un besoin de thérapies alternatives. Les HIFU pourraient représenter une nouvelle modalité rapide, non-invasive et sûre pour le traitement des tumeurs de la vessie.

Depuis quelques années, les applications cliniques vétérinaires sont en vogue entre autre de par l'attachement émotionnel de leurs propriétaires mais également car ils représentent de forts tremplins pour les essais cliniques chez l'Homme [132]. Dans le cas du cancer de la vessie, les tumeurs spontanées chez le chien sont un excellent modèle tumoral pour l'humain comparé aux rongeurs [133, 134]. Leur gabarit proche de celui de l'Homme facilite la conception et la validation d'un dispositif médical dimensionné pour une application humaine. De plus, l'hétérogénéité de la tumeur, l'évolution de la maladie (développement de métastase), les propriétés histologiques et génétiques des tumeurs sont semblables à l'humain [135].

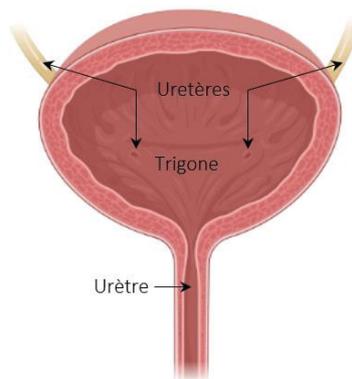


Figure III. 18 : Schéma anatomique de la vessie présentant la zone du trigone, les uretères et l'urètre.

Les chiens en particulier sont également sujets à ce type de tumeur. Les tumeurs localisées sur la face arrière de la vessie et dans la zone du trigone vésical ou du col vésical sont difficiles à prendre en charge avec les méthodes conventionnelles car elles contiennent le passage de l'urètre et des uretères (**Figure III. 18**). Basé sur ces observations, l'objectif final est d'étudier les possibilités d'un traitement HIFU complètement non invasif sur les tumeurs canines spontanées de la vessie en vue d'essais cliniques humains. Le protocole présenté ici s'attache à démontrer la faisabilité d'un tel traitement avec le dispositif MFocus dans un premier temps chez le modèle porcin non tumoral préalablement à un traitement en clinique vétérinaire. En particulier, le protocole s'intéressera au traitement dans la zone du trigone. Le système de guidage sera donc utilisé, afin d'évaluer ses performances de ciblage sur la zone du trigone. Les traitements seront réalisés avec et sans pseudotumeur au niveau du trigone.

4.2 MATERIEL ET METHODE

a. Sonde HIFU

Le matériel HIFU était identique à celui décrit dans la section 2 du Chapitre 2. La sonde HIFU MFocus était utilisée. Le système de ciblage décrit dans la section 2 de ce chapitre était utilisé pour le ciblage de la procédure non invasive. Une sonde d'imagerie ultrasonore de diagnostic (8C1, Canon, Japon) était utilisée pour obtenir des images de plus haute résolution.

b. Animaux et préparation

Toutes les procédures décrites dans cet article étaient réalisées dans le Laboratoire de Chirurgie Expérimentale (DSV 693880501). Les expérimentations sur les animaux étaient réalisées dans le cadre d'un protocole de recherche institutionnel (PRO107) approuvé par le comité d'éthique local de l'expérimentation animale. Ces expériences étaient menées conformément à la législation européenne couvrant l'utilisation des animaux à des fins scientifiques (directive 2010/63/UE).

Les expériences étaient menées sur huit porcs Landrace, âgés de 4 à 6 semaines et pesant entre 10 et 15 kg. Les quatre premiers animaux étaient inclus en procédure aigue (J0 uniquement) et les quatre porcs suivants étaient suivis sur 7 jours post HIFU. Les animaux étaient gardés sur place 7 jours avant le début des expériences et étaient mis à jeun 24 heures avant la procédure HIFU. La prémédication était réalisée par une injection intramusculaire d'un mélange de kétamine (15 mg.kg^{-1}), d'azapérone ($2,2 \text{ mg.kg}^{-1}$) et d'atropine ($0,5 \text{ mg}$) 15 minutes avant l'anesthésie. Un cathéter de calibre 20 G ensuite était placé dans une veine auriculaire pour induire et maintenir l'anesthésie à l'aide de Diprivan (Propofol 10 mg.mL^{-1}). La saturation en oxygène du sang était surveillée par un capteur optique et maintenue à 100 %. L'hydratation était assurée par perfusion isotonique d'une solution saline physiologique à 9%. Les animaux étaient placés en position décubitus dorsal. La peau des animaux a été rasée et lavée sur l'abdomen à l'endroit du traitement HIFU.

c. Procédure HIFU

Une étude de faisabilité avait préalablement été conduite sur trois porcs avant la mise en place du système de ciblage. La procédure consistait alors à faire un examen de repérage avec la sonde échographique de diagnostic seule, à écrire des repères sur la peau au marqueur chirurgical pour indiquer l'axe acoustique puis à replacer la sonde HIFU dans une position similaire grâce aux repères sur la peau.

La sonde d'imagerie ultrasonore de diagnostic (8C1) était intégrée dans le boîtier imitant l'encombrement de la sonde HIFU (**Figure III. 19**). Le boîtier, comme expliqué dans la partie 3.2 du Chapitre 3, était équipé des marqueurs optiques pour le tracking en temps réel de la position de l'axe acoustique de la sonde de diagnostic. Un système de suivi optique (Polaris vica, NDI) était utilisé pour suivre la position de la sonde d'imagerie de diagnostic et du dispositif HIFU en temps réel. Cette sonde d'imagerie ultrasonore de diagnostic était utilisée pour imager la région du trigone à traiter dans la vessie et mesurer aussi précisément que possible l'épaisseur de tous les tissus entre la sonde et la zone focale. Une fois la zone à traiter repérée et comprise dans la zone cible affichée sur l'échographie, la position de la sonde de diagnostic était enregistrée sur l'interface utilisateur puis la sonde était retirée du champ de vue du capteur optique. La sonde HIFU munie de ses marqueurs optiques était ensuite prise par l'opérateur. Sa position par rapport à la position de traitement identifiée était affichée en temps réel sur l'interface utilisateur. Une fois que les deux positions sont identiques, le traitement HIFU était exécuté. Une fine couche d'eau dégazée et déminéralisée était appliquée au niveau du point de

contact entre le ballonnet de la sonde de traitement et la peau pour améliorer le couplage acoustique. Une ablation était réalisée sur le trigone vésical, chez chaque animal.



Figure III. 19 : A, Photographies de la procédure de repérage avant la mise en place du système de ciblage. Les repérages étaient effectués au marqueur chirurgical sur la peau. B-D, Photographies de la procédure utilisant le système de ciblage pour un traitement de la zone du trigone vésical chez le modèle porcine. B, Photographie prise en cours de repérage échographique. (1) Capteur optique Polaris Vicra. (2), Boîtier intégrant la sonde de diagnostic pour le repérage. (3), Interface utilisateur. C, Exemple de manipulation du boîtier de repérage avec ses marqueurs optiques. D, Placement de la sonde de traitement dans la position repérée préalablement par le système de guidage.

Les paramètres de traitement étaient ceux établis pour les essais *in vivo* non invasifs décrits dans le Chapitre 2. L'oxygénation des animaux était contrôlée pendant le traitement afin de préserver une saturation minimale du sang en oxygène de 80 %. Une fois le traitement terminé, toutes les lésions étaient observées et mesurées sur les échographies. La sonde d'imagerie ultrasonore de diagnostic 8C1 était également utilisée pour observer les lésions avec une plus grande résolution. La longueur et la largeur de la zone traitée visible sur les images ultrasonores étaient mesurés. La peau était examinée à la recherche d'éventuels signes macroscopiques de lésions. Enfin, la vessie était prélevée et inspectée à la recherche de la lésion créée. La cavité était inspectée pour identifier de potentielles lésions secondaires sur les organes environnants. Les échantillons de vessie présentant un signe de lésion HFIU étaient fixés dans une solution de formaldéhyde 4% en vue d'analyses histologiques.

Les 8 animaux étaient traités au niveau du trigone de façon non invasive. Une pseudotumeur a été injectée dans la paroi de la vessie au niveau du trigone avec le même protocole décrit par N'Djin et al. [82] sur les trois premiers animaux en complément du traitement sur le trigone vésical.

4.3 RESULTATS

Préalablement à la mise en place de ce protocole, trois animaux avaient été traités au niveau du trigone vésical sans le système de ciblage. Sur ces trois animaux, un traitement a mené à une lésion sur le trigone vésical, une lésion était sur le rectum et le dernier traitement n'a pas donné lieu à la création de lésion.

Sept lésions ont été réalisées sur le trigone, sans pseudo tumeur, à l'aide du système de ciblage développé dans ce chapitre. La sonde de diagnostic intégrée dans son boîtier permettait d'identifier la zone du trigone. Sur la **Figure III. 20.A** le trigone, situé à 43,3 mm de profondeur sous la peau, était identifié par une flèche. Sur l'image post-traitement (**Figure III. 20.B**), une zone hyperéchogène était légèrement visible sur le trigone suggérant la présence d'une lésion HIFU. L'examen macroscopique post-mortem avait effectivement confirmé la création d'une lésion sur le trigone (**Figure III. 20.C**).

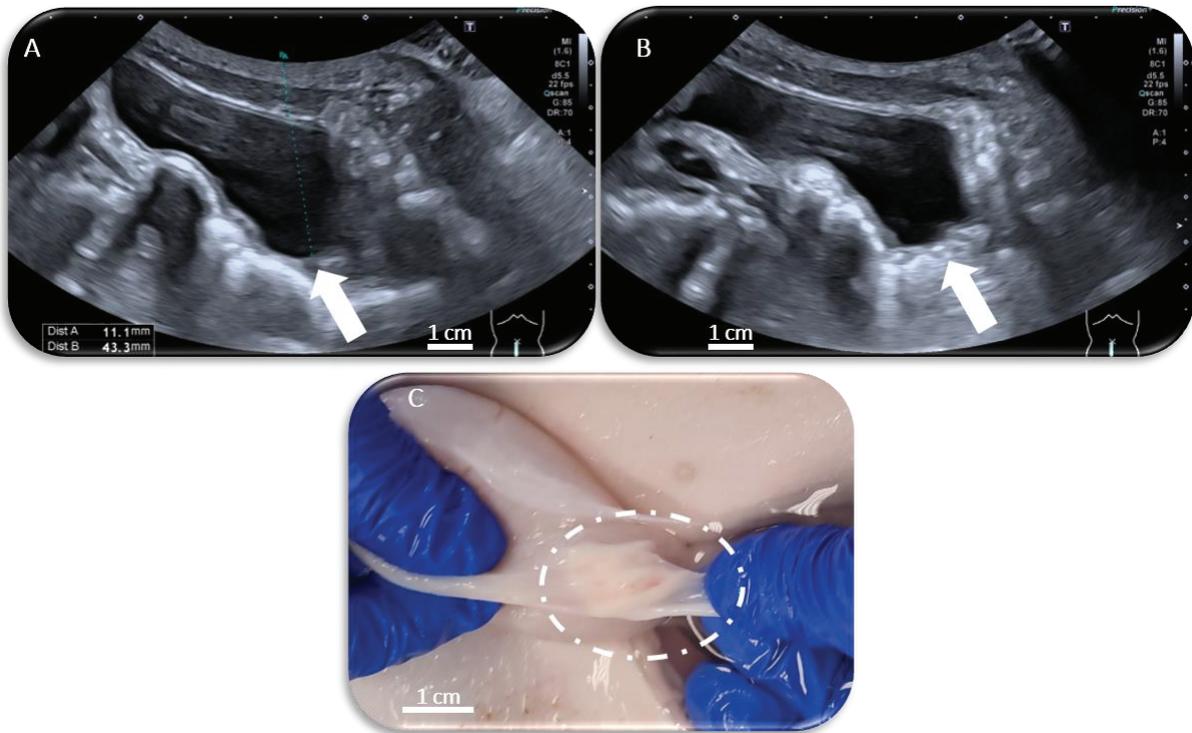


Figure III. 20 : Images échographiques de avec la sonde de diagnostic pré (A) et post (B) traitement HIFU. Une zone de 3 mm de long apparait hyperéchogène sur l'image post traitement obtenue en remplacement la sonde de diagnostic dans la position de traitement identifiée au début de la procédure. C, Vue macroscopique de la lésion créée dans la zone du trigone vésical.

Les analyses histologiques ont confirmé la présence d'une lésion HIFU sur la paroi de la vessie (**Figure III. 21**).

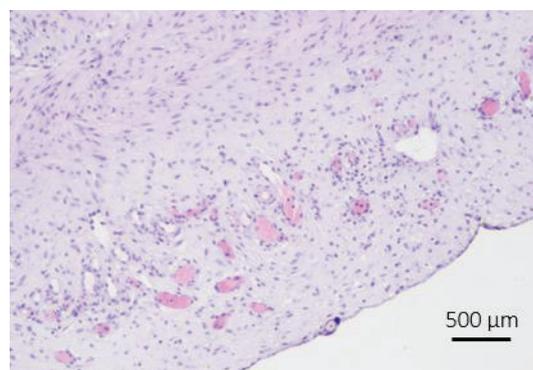


Figure III. 21 : Vue microscopique d'une lésion créée sur la paroi de la vessie. Une frontière est visible entra la zone nécrosée et la zone saine.

Le système de ciblage a permis de passer d'un taux de réussite de ciblage d'environ 30% (1/3) à la possibilité de traiter systématiquement une zone (paroi vésicale) de 1 mm à 3 mm d'épaisseur à des profondeurs comprises entre 40 mm et 50 mm sous la peau. Néanmoins, les fines épaisseurs de la zone

cible mises en jeu ont mené à des lésions secondaires sur le rectum situé juste derrière la paroi vésicale. Dans le but de pallier à cette limite du modèle et de se rapprocher d'un modèle tumoral plus proche des chiens concernés, des traitements ont également été conduits sur des pseudotumeurs injectées au niveau du trigone.

Le **Figure III. 22** montre un exemple typique de traitement non invasif d'une pseudotumeur injectée dans la paroi de la vessie en face postérieure.

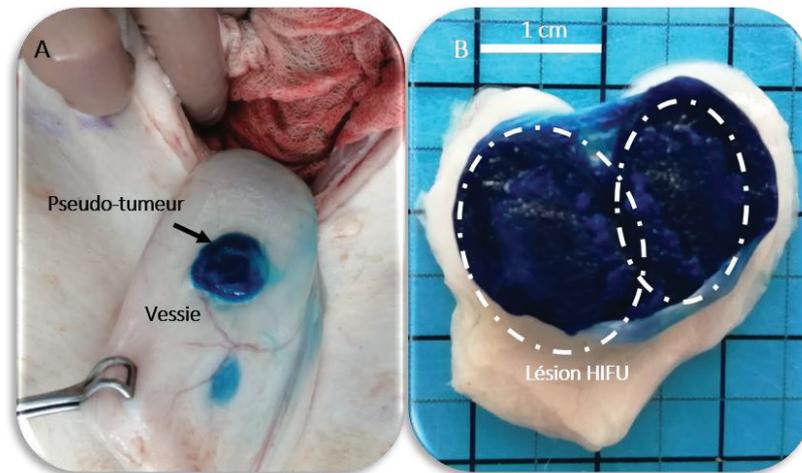


Figure III. 22 : Vues macroscopiques d'un traitement HIFU réalisé sur pseudotumeur préalablement injectée. Une auréole blanche apparaît à la surface de la pseudotumeur (A) ainsi qu'au cœur de cette dernière (B) à la découpe.

Sur l'encadré **Figure III. 22.A**, il est possible d'observer un halo blanchi dans la pseudo tumeur typique de l'ablation d'un transducteur torique [78]. Une fois la pseudotumeur découpée en son centre le changement de contraste est toujours présent (**Figure III. 22.B**). Dans le cas des traitements sur pseudotumeur les analyses histologiques ne sont pas possibles. Les constatations macroscopiques permettent néanmoins de démontrer la faisabilité du traitement ainsi que les capacités de ciblage du système de ciblage pour cette application.

5. DISCUSSION GENERALE

Dans ce chapitre un nouveau système de ciblage par imagerie ultrasonore des traitements HIFU a été présenté et a fait l'objet d'un dépôt de brevet. Le principe de l'invention consiste à réaliser un examen de repérage avec une sonde échographique de diagnostic intégrée dans un boîtier similaire à celui de la sonde de thérapie HIFU, de suivre en temps réel la position de l'axe acoustique de cette sonde de diagnostic avec un capteur optique, identifier la position de traitement, l'enregistrer sur l'interface utilisateur ; et enfin de positionner la sonde de thérapie HIFU dans la même position de traitement préalablement repérée. Ce système peu complexe permet de résoudre une vraie dualité des traitements HIFU guidés par ultrasons à savoir utiliser une imagerie de diagnostic de qualité optimale pour le repérage et préserver la surface active de thérapie. Les performances du système ont pu être évaluées sur deux protocoles *in vivo* en cours au laboratoire pour lesquels le dispositif MFocus était utilisé pour réaliser des traitements HIFU non invasifs.

En premier lieu, le système a été utilisé dans le cadre d'un traitement HIFU non invasif du STT. La difficulté principale d'une telle procédure est la précision du ciblage pour s'assurer que la lésion HIFU sera bien localisée dans le placenta et ce sans lésions secondaires sur les tissus intermédiaires maternels et sur le fœtus. La sonde échographique intégrée dans le dispositif MFocus, initialement prévue pour une imagerie peropératoire des tissus, est de taille réduite pour préserver la surface de thérapie ; la visibilité de structures profondes s'avère difficile de par les caractéristiques propres des émetteurs d'imagerie mais aussi par la distance entre la sonde d'imagerie et la peau et les artefacts dûs au ballonnet. Le système de ciblage a donc été utilisé en ce sens. Quatre guenons à 70 jours de gestation ont été incluses dans ce protocole. Sur ces quatre animaux, un total de douze lésions HIFU ont été créées dans le placenta. L'utilisation du système de ciblage couplé à l'affichage d'une cible correspondant à la zone traitée sur les échographies des imageries hautes et basse résolution a permis de réaliser ces lésions avec une précision millimétrique dans le placenta tout en épargnant le fœtus et les tissus maternels. De façon analogue à Shaw et al., des vaisseaux sanguins de petites tailles (< 3 mm) ont pu être ciblés avec précision et coagulés. En effet, les images Doppler pré et post traitement HIFU confirment une absence de flux sanguin dans le vaisseau ciblé suite à l'exposition ultrasonore, mettant ainsi en avant les performances du système de ciblage. De plus, les vaisseaux sanguins ciblés ont été coagulés en l'espace de 25 secondes d'insonification à des puissances acoustiques variant de 90W à 110W. Contrairement aux uniques essais HIFU réalisés sur brebis gestantes où les anastomoses cibles étaient coagulées par juxtaposition de lésions élémentaires sphériques [131], le dispositif torique ouvre la possibilité d'un traitement complètement non invasif, rapide et ce sans déplacement mécanique du transducteur assurant ainsi un plus haut niveau de confiance en terme de précision. Sur ce protocole, deux opérateurs cliniciens ont utilisé le système de ciblage. L'un des deux a notamment découvert et pris en main le système sur les premières minutes de l'intervention et a pu effectuer le ciblage et le traitement sans aucune difficulté.

En second lieu, le système de ciblage a été testé sur le projet du traitement non invasif du trigone vésical. La zone du trigone, située en face postérieure de la vessie, est également proche des uretères, de l'urètre et du rectum. Tout comme le projet précédant, une visualisation haute résolution et une précision millimétrique de ciblage sont ici nécessaires. Le traitement HIFU, à vocation d'application clinique vétérinaire canine, a été évalué chez 8 porcs dont 8 directement sur la paroi de la vessie et 3 sur une pseudo tumeur injectée. Des lésions HIFU ont été créées avec précision sur la zone du trigone et confirmées par les analyses histologiques. Du fait des faibles épaisseurs du tissu cible mis en jeu, des lésions secondaires sur le rectum ont été observées. Un refroidissement rectal a été développé par l'ingénieur du projet pour pallier à cette difficulté. Des pseudotumeurs ont ensuite été injectées pour augmenter l'épaisseur de la cible dans le but de se rapprocher d'un modèle réaliste. Bien qu'une confirmation histologique ne soit pas envisageable sur ce genre de modèle, des changements colorimétriques visuels témoignant de l'élévation de température dans la zone focale ont été observés. Pour les deux étapes de ce protocole (sans puis avec pseudotumeurs), l'analyse macroscopique a mis en évidence la capacité de ciblage du système de guidage proposé dans ce Chapitre 3. Toutes les lésions HIFU observées ont été créées en 40 secondes de façon complètement non invasive avec les mêmes paramètres de traitement que ceux déterminés dans le Chapitre 2 pour le traitement non invasif des tissus hépatiques. Ce protocole a permis de gagner en maîtrise et en sécurité sur les traitements non invasifs et sera bientôt utilisé lors d'une étude clinique vétérinaire pour soigner les chiens atteints de tumeurs de la vessie situées dans la zone du trigone. Enfin, sur ce protocole également, un opérateur clinicien a pu prendre en main le système de guidage dans les premières minutes du premier jour d'expérimentation et ainsi assurer le ciblage et le traitement HIFU avec précision.

Les retours de praticiens hospitaliers expérimentés confortent également la pertinence et la grande maniabilité de ce nouvel outil. La sonde d'imagerie de diagnostic intégrée dans son boîtier a permis un

positionnement optimal pour identifier la région à traiter, tout en ayant la sensation d'utiliser le même objet que la sonde thérapeutique. Le système de ciblage est également simple d'utilisation et de mise en place. Il est extrêmement modulable, le boîtier pouvant être modifié pour pouvoir intégrer la sonde échographique de diagnostic qui conviendra le mieux pour la visualisation de la zone cible. Il permet donc *in fine* à l'opérateur de pouvoir utiliser ses sondes d'imageries de diagnostic habituelles et conserver ses habitudes de pratique clinique.

6. CONCLUSION DU CHAPITRE III

L'étude de faisabilité d'un traitement HIFU complètement non invasif des tissus hépatiques chez le modèle porcin ont permis de conclure sur un besoin d'amélioration du ciblage d'une procédure HIFU non invasive. Le dispositif MFocus avait initialement été conçu pour une application peropératoire. L'imagerie échographique intégrée de petites dimensions pour préserver la surface de thérapie est donc suffisante pour le ciblage des traitements peropératoires. Elle est revanche inadaptée pour une procédure de traitement non invasive, comme en témoigne les lésions gastriques secondaires du Chapitre 2.

Dans ce Chapitre 3 une solution a été proposée pour assurer un ciblage précis tout en utilisant le dispositif MFocus et a fait l'objet d'un dépôt de brevet (N°EP 22305481.8) en avril 2022. Cette solution consiste à utiliser une sonde échographique de diagnostic adaptée à l'examen et à l'intégrée dans un boîtier en tout point similaire à l'encombrement de la sonde HIFU. Le boîtier et la sonde HIFU sont munis de marqueurs optiques afin de suivre en temps réel la position des deux axes acoustiques, la position étant affichée sur une interface utilisateur. L'opérateur peut alors effectuer en premier lieu le repérage de la zone à traiter avec la meilleure imagerie possible. Une fois la position repérée et enregistrée sur l'interface, l'opérateur peut alors prendre en main la sonde HIFU et la positionner de sorte à ce que les 2 positions coïncident sur l'interface utilisateur. Ce système de ciblage permet donc un repérage haute résolution et précis de la zone cible tout en utilisant une sonde HIFU. Le système présenté ici peut également servir à contrôler la zone traitée avec une imagerie ultrasonore de diagnostic. Ce nouvel outil est peu complexe, facile de mise en œuvre permet de résoudre la dualité des traitement HIFU guidés par ultrasons : avoir une imagerie haute résolution pour le repérage et le contrôle de la zone traitée tout en ayant un dispositif HIFU dont la surface active nécessaire de thérapie est préservée.

L'invention présentée dans ce chapitre a pu être testée sur deux protocoles *in vivo* en cours au laboratoire pour lesquels le dispositif MFocus était utilisé : les traitements non invasifs du STT et des tumeurs vésicales canines. Le boîtier a pu être adapté aux diverses sondes d'imagerie de diagnostic utilisées dans ces deux protocoles, démontrant ainsi son adaptabilité. Egalement, trois opérateurs praticiens hospitaliers ont pu prendre en main ce système de ciblage dans les premières minutes de l'essai en cours et ainsi assurer un traitement précis tout en ayant la sensation de manipuler deux objets identiques (le boîtier pour le repérage et la sonde HIFU). Ce système de ciblage sera adapté à une utilisation pour le nouveau dispositif HIFU présenté dans le Chapitre IV.

CHAPITRE IV.
DEVELOPPEMENT D'UNE SONDE HIFU
TORIQUE DEDIEE AU TRAITEMENT NON
INVASIF DES TUMEURS HEPATIQUES

1. INTRODUCTION

Les essais précliniques menés avec le prototype MFocus ont montré le potentiel du transducteur HIFU torique dans le cadre d'un traitement complètement non invasif des tissus hépatiques. Une telle perspective thérapeutique pourrait à terme permettre à de nombreux patients non éligibles à la chirurgie de pouvoir bénéficier d'alternative à visée curative avec une morbidité significativement réduite.

Les études présentées dans le Chapitre II ont aussi mis en avant certaines limitations du dispositif MFocus initialement conçu pour une application peropératoire. La fréquence de fonctionnement de 2,5 MHz et sa zone focale de recouvrement proche de la surface cutanée limitent les possibilités de traitement en profondeur et d'augmentation du volume traité tout en épargnant les tissus intermédiaires de la paroi abdominale.

Ces observations ont amorcé un travail de développement d'un nouveau prototype de sonde HIFU torique dédiée au traitement non invasif des tumeurs hépatiques, qui pourrait pallier aux limitations susmentionnées. Un premier axe de travail a été établi sur l'analyse et la prise en compte des contraintes anatomiques, et notamment de la cage thoracique. Un deuxième aspect était de proposer une modalité d'imagerie intégrée qui, bien que non optimale, puisse permettre une meilleure visualisation que celle du prototype MFocus. Enfin, l'axe de travail principal s'est porté sur l'élargissement du volume traité sans déplacement mécanique du transducteur. Une nouvelle méthode de focalisation dite « multi-torique » avait déjà été mise au point en ce sens par le Dr. Marine Sanchez dans le cadre de son doctorat sur le traitement des tumeurs mammaires avec un transducteur torique. Le principe de focalisation multi-torique sera donc appliqué sur ce nouveau prototype. Les objectifs de traitement fixés sont à minima de reproduire les performances du prototype MFocus, à savoir des ablations de 15 mm de large par 21 mm de long en moyenne. Idéalement, le nouveau prototype devrait permettre de créer une ablation dans le tissu hépatique d'au moins 25 mm de diamètre, située entre 5 mm et 40 mm sous la capsule hépatique, et tout en épargnant de 30 mm de paroi abdominale. Ces objectifs de traitement permettraient d'envisager des traitements cliniques de tumeurs de 2 cm de diamètre.

Basé sur ces objectifs, une étude numérique a été menée afin de fixer les caractéristiques de ce nouveau transducteur. Des imageries sur patients ont également été réalisées afin de choisir une sonde échographique permettant une visualisation de la tumeur, moyennant les contraintes de préservation de la surface de thérapie. La conception mécanique et électronique nécessaire à la fabrication de la sonde HIFU sera également présentée ainsi que l'assemblage final des composants. Le nouveau transducteur sera appelé transducteur TONUS pour la suite.

2. DEFINITION DES CARACTERISTIQUES DU TRANSDUCTEUR

2.1 CONTRAINTES ANATOMIQUES

Une étape préliminaire à la définition des caractéristiques du transducteur était de prendre en considération l'anatomie de l'abdomen, notamment pour les côtes qui recouvre un volume hépatique important. Pour ce faire, des imageries scanner de deux patients présentant des métastases hépatiques ont été utilisées. Pour ces examens d'imagerie les patients sont positionnés en décubitus dorsal, soit un positionnement similaire à celui utilisé chez le modèle porcin dans le chapitre 2 à l'exception de

l'inclinaison de 15°. A l'aide de ces images, les objectifs étaient de déterminer le volume hépatique accessible sous les côtes, les épaisseurs de parois abdominales et la profondeur de tissu hépatique ; tout ceci avec pour finalité de définir au mieux les caractéristiques du transducteur. Les patients étaient de sexe féminin et masculin et âgés de 67 ans et 64 ans respectivement.

Sur la base de ces acquisitions, une segmentation de la cage thoracique et du foie a été réalisée comme montré en **Figure IV. 1**. La segmentation des différents tissus et les mesures d'épaisseur ont été faites avec l'outil open source 3D Slicer.

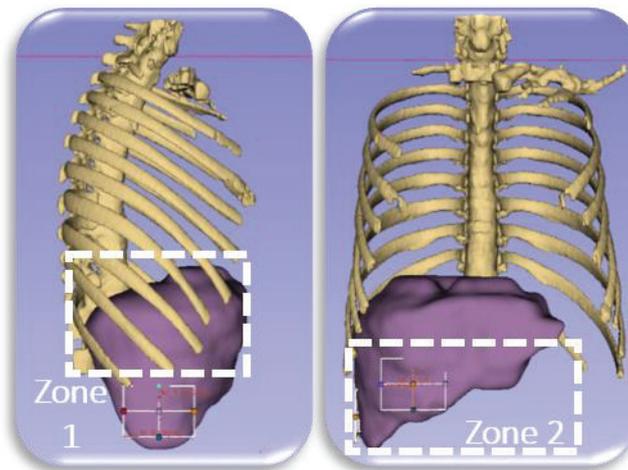


Figure IV. 1 : Segmentations 3D de la cage thoracique et de l'organe hépatique chez un patient atteint de métastases hépatiques. Gauche, vue de profil. Droite, vue de face. Les zones rectangulaires blanches indiquent les zones de traitement potentielles.

Cette segmentation met en avant deux zones de traitement pour lesquelles les contraintes d'accessibilité anatomiques sont très différentes. La première zone encadrée sur la **Figure IV. 1** est complètement derrière la cage thoracique, tandis que la deuxième est accessible en face avant de l'abdomen. Comme introduit dans le Chapitre 1, les os sont de très forts absorbants et réflecteurs ultrasonores. La présence des côtes dans le champ ultrasonore peut ainsi causer de graves brûlures cutanées et empêcher la focalisation dans le foie. La conception du nouveau transducteur devra donc intégrer ces différentes contraintes.

Des mesures complémentaires obtenues à partir de la segmentation 3D ont également permis une estimation du volume hépatique accessible pour les deux zones. Grâce au positionnement des patients avec les bras relevés au-dessus de la tête, la cage thoracique remonte vers le côté crânial et donne accès à environ 50% du volume hépatique sur la zone 2 et donc la moitié du volume hépatique est toujours protégé par les côtes.

	Zone 1	Zone 2
Volume accessible [%]	48 ± 10	52 ± 10
Épaisseur paroi abdominale [mm]	23 - 30	22 - 33
Profondeur de tissu hépatique [mm]	100 ± 20	100 ± 20

Tableau IV. 1 : Caractéristiques des zones 1 et 2 mesurées à partir des acquisitions IRM et des segmentations 3D.

Cette courte étude préliminaire a permis d'avoir une première indication des contraintes anatomiques sur l'accessibilité de l'organe afin de concevoir un premier prototype dédié au traitement non invasif des tumeurs hépatiques. Sur la base des images IRM, l'épaisseur de paroi abdominale a pu être mesurée sur différents plans de coupe. L'intervalle de variation des épaisseurs mesurées sur les deux zones étaient identiques (**Tableau IV. 1**). La moyenne des épaisseurs de paroi abdominale sur ces deux patients est d'environ $30 \text{ mm} \pm 5 \text{ mm}$. Pour les deux patients, la profondeur de tissu hépatique chaque zone et pour un chemin acoustique de traitement physiquement envisageable était en moyenne de $100 \pm 20 \text{ mm}$. De façon générale pour ces deux zones, les épaisseurs de paroi abdominale et de tissu hépatique sont similaires. La différence principale entre ces deux fenêtres acoustiques de traitement potentielles réside dans la présence ou non de la cage thoracique dans le champ ultrasonore. Sur la base de ces observations, concevoir en première intention un transducteur dont les caractéristiques soient adaptées à deux zones aux différences majeures semble difficilement envisageable. La décision a été de concevoir deux transducteurs, chacun dédié au traitement d'une zone spécifique. Un transducteur torique tronqué d'une largeur intercostale (25 mm) avait déjà été étudié au laboratoire. Les travaux de ce Chapitre 4 se sont donc orientés sur la conception d'un transducteur dédié aux traitements non invasifs pour les deux zones de traitement identifiés. L'idée pour ce nouveau transducteur est également de tronquer la surface active afin de gagner en accessibilité par rapport à un transducteur de surface révolue. Une étude numérique a été menée dans un premier temps pour définir une géométrie axisymétrique (sans troncature) conformes aux objectifs. Dans un second temps, l'étude numérique a été complétée par l'application du principe breveté de la focalisation multi-torique et de la troncature.

3. PREMIERE DEFINITION DES CARACTERISTIQUES GEOMETRIQUES DU TRANSDUCTEUR

L'objectif de l'étude numérique était d'évaluer les performances acoustiques de plusieurs géométries toriques. Des tracés et calculs géométriques ont donc été réalisés en premier pour déterminer les caractéristiques purement géométriques de ce nouveau transducteur dédié au traitement des tissus hépatiques non invasifs. Bien que des logiciels de simulations permettrait une estimation rapide du champ ultrasonore, les changements de paramètres sur une géométrie torique ne sont pas intuitifs puisque chaque paramètre influe la taille et la position de la zone focale mais aussi la répartition de pression entre les trois zones focales. Ainsi, les tracés géométriques permettent une estimation rapide en première intention de nombreuses configurations.

3.1 METHODE

D'un point de vue géométrique, un transducteur torique est caractérisé par l'enveloppe (intérieure ou extérieure) sur laquelle sa surface est construite, sa fréquence de fonctionnement mais également par les paramètres géométriques suivants décrits dans le Chapitre I et rappelés sur la **Figure IV. 2** : le rayon de l'anneau de focalisation d , le rayon de courbure R_c de la sphère génératrice, le diamètre de l'ouverture centrale circulaire pour l'imagerie D_{ECHO} , le diamètre extérieur du transducteur D_{EXT} .

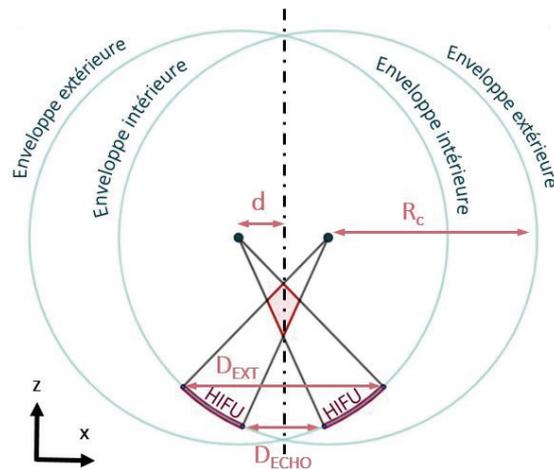


Figure IV. 2 : Paramètres géométriques d'un transducteur torique.

La valeur de chacun de ses paramètres peut être modifiée pour ajuster les dimensions et la position de la zone focale de recouvrement. Quelques exemples sont indiqués en **Figure IV. 3**. L'impact du changement d'un paramètre n'est pas indépendant, par exemple, l'élargissement de la zone de recouvrement par une augmentation de d va à la fois élargir la zone de recouvrement (gain positif, augmentation du volume traité) et rapprocher la zone de recouvrement du transducteur (gain négatif, volume traité moins profond) tous paramètres (R_c , D_{ECHO} et D_{EXT}) identiques par ailleurs (**Figure IV. 3.B**). De façon analogue, augmenter le rayon de courbure R_c éloignera l'anneau, et donc la zone de recouvrement, du transducteur avec pour conséquence d'allonger la lésion au détriment de sa largeur (**Figure IV. 3.C**). Il est également possible d'élargir la zone de recouvrement et de réduire sa longueur en agrandissant le diamètre D_{ECHO} de l'ouverture centrale (**Figure IV. 3.D**). Enfin, augmenter le diamètre extérieur de transducteur D_{EXT} permettra une augmentation de la surface de la zone de recouvrement mais sera fortement rapprochée du transducteur (**Figure IV. 3.E**). La définition des caractéristiques géométriques du transducteur repose donc sur un fin équilibre entre tous ces paramètres. Egalement, chacun de ces paramètres influe sur la répartition et l'apport de pression entre les trois zones focales de la géométrie torique.

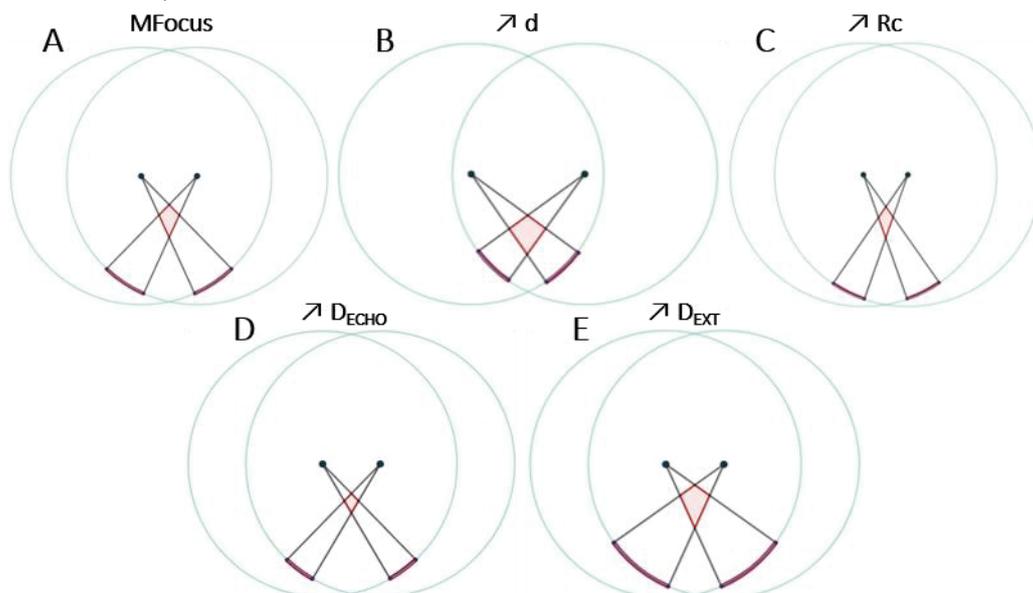


Figure IV. 3 : Vues 2D des tracés géométriques correspondant à la sonde MFocus et impact des changements de paramètres sur le motif de focalisation. A, géométrie MFocus. B, augmentation du rayon d de l'anneau de focalisation. C, Augmentation du rayon de courbure R_c . D, augmentation de l'ouverture centrale D_{ECHO} . E, augmentation du diamètre extérieur D_{EXT} du transducteur. Sur chaque image, le transducteur est représenté par les arcs de cercle en surépaisseur et la zone de recouvrement correspond au polygone rouge.

Il est possible d'estimer la fréquence de fonctionnement maximisant la création de chaleur à une profondeur donnée du transducteur avec l'**Equation IV.1**. Cette équation a été utilisée dans cette phase de conception afin d'obtenir un ordre de grandeur de la fréquence de fonctionnement :

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

avec f la fréquence [MHz], μ le coefficient d'atténuation du milieu de propagation [$\text{Np.m}^{-1}.\text{MHz}^{-1}$], z la profondeur du point de pression maximale déposée par le transducteur [m], et b le coefficient de puissance du coefficient d'atténuation [sans unité].

Pour chaque jeu de paramètres intéressants, les tracés géométriques de la zone focale et la découpe annulaire de la surface du transducteur ont été réalisés à l'aide du logiciel G2S v6.0 précédemment développé sous MATLAB (Matlab 2017b, The MathWorks INC., Etats-Unis). Les calculs effectués par le logiciel ne prennent pas en compte les effets de diffraction du transducteur mais donne de façon instantanée les tracés des faisceaux ultrasonores en focalisation ainsi naturelle et ainsi la position et les dimensions de la zone focale de recouvrement. Ce logiciel permet également d'appliquer une découpe annulaire sur la surface du transducteur pour un transducteur plein (sans troncature) et avec troncature. Le découpe en éléments annulaires intègre une méthode de découpage 5 axes de la surface et un espace inter élément entre les anneaux pour assurer l'indépendance entre les éléments. Enfin, la découpe annulaire est calculée de sorte à obtenir des éléments équi surfaciques.

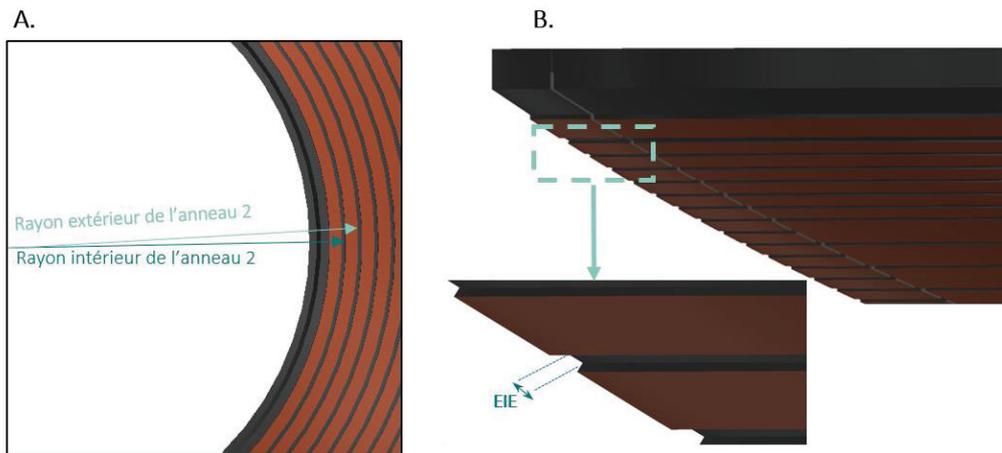


Figure IV. 4 : Illustration du découpage annulaire du transducteur torique et représentation de l'espace inter élément. A, vue de dessus indiquant le rayon intérieur et le rayon extérieur du deuxième anneau. B, vue de profil de la découpe annulaire avec une portion zoomée mettant en avant l'espace inter-élément EIE.

La surface du transducteur torique S_{tot} est donnée par l'**Equation IV.2** :

$$S_{tot} = 2\pi \left(\frac{-R_c}{2} \sqrt{4R_c^2 - (D_{EXT} + 2d)^2} + \frac{R_c}{2} \sqrt{4R_c^2 - (D_{ECHO} + 2d)^2} - 2d \frac{R_c}{2} \sin^{-1} \left(\frac{D_{EXT} + 2d}{2R_c} \right) + 2d \frac{R_c}{2} \sin^{-1} \left(\frac{D_{ECHO} + 2d}{2R_c} \right) \right) \quad (\text{Equation IV. 2})$$

avec R_c le rayon de courbure [mm], D_{EXT} le diamètre extérieur du transducteur [mm], D_{ECHO} le diamètre de l'ouverture centrale pour l'imagerie [mm], d le rayon de l'anneau de focalisation [mm].

De façon analogue, il est possible de calculer la surface active de chaque élément avec l'Equation IV.3 :

$$S_{(n)} = 2\pi \left(\frac{-R_c}{2} \sqrt{4R_c^2 - (2R_{ext}(n) + 2d)^2} + \frac{R_c}{2} \sqrt{4R_c^2 - (2R_{int}(n) + 2d)^2} - 2d \frac{R_c}{2} \sin^{-1} \left(\frac{2R_{ext}(n) + 2d}{2R_c} \right) + 2d \frac{R_c}{2} \sin^{-1} \left(\frac{2R_{int}(n) + 2d}{2R_c} \right) \right) \text{ (Equation IV. 3)}$$

avec R_c le rayon de courbure [mm], $R_{ext}(n)$ le rayon extérieur de l'anneau n [mm], R_{int} le rayon intérieur de l'anneau (n) [mm], d le rayon de l'anneau de focalisation [mm].

3.2 CARACTERISTIQUES RETENUES

Pour limiter les effets de convection thermique par perfusion sanguine dans la zone de focale, il est préférable d'avoir des caractéristiques de transducteur qui permettent le meilleur ratio effet de focalisation/taille de la zone de recouvrement. Une zone de recouvrement située à environ 1 cm de l'anneau de focalisation permet de mieux concentrer l'énergie. De plus, cette zone focale doit se situer à au moins 40 mm du transducteur en prenant en compte une valeur moyenne de 30 mm de paroi abdominale.

a. Matériel et méthode

Les paramètres du transducteur ont été déterminés avec le logiciel de modélisation numérique CIVA précédemment décrit dans le Chapitre 2. La distribution du champ de pression a été calculée par la résolution numérique de l'intégrale de Rayleigh. Plusieurs jeux de paramètres ont été modélisés. Un espace inter-éléments variant de 0,1 mm à 0,3 mm était également intégré au calcul pour trouver le meilleur compromis entre les lobes secondaires et la diaphonie. Les simulations numériques ont été réalisées avec des fréquences de fonctionnement comprises entre 1 MHz et 2 MHz. La surface du transducteur et la zone de calcul était discrétisées avec un pas de $\lambda/3$.

b. Résultats

L'étude numérique menée sur diverses géométries toriques a permis de fixer les paramètres du nouveau transducteur en prenant en compte les contraintes susmentionnées. Sur la Figure IV. 6 sont représenté les champs de pression dans les 3 plans de l'espace ainsi qu'un résultat de temps équivalent à 43° dans du tissu hépatique perfusé pour à une intensité de 7 W.cm⁻² à la surface du transducteur (limite constructeur) pendant 60 secondes.

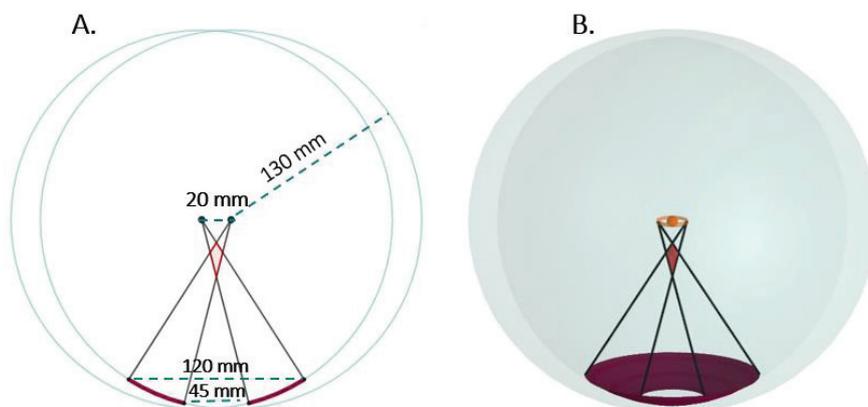


Figure IV. 5 : Premières caractéristiques géométriques du nouveau transducteur dédié au traitement non invasif du tissu hépatique. A, vue 2D, la zone de recouvrement est représentée par le polygone de surface rouge et le transducteur est indiqué par les arcs de cercle en surépaisseur. B, vue 3D de la surface active du transducteur avec ces trois zones focales.

Ainsi, le rayon de courbure R_c de 130 mm a été choisi. Le diamètre de l'ouverture centrale pour l'imagerie et le diamètre extérieur ont respectivement été fixés à 45 mm et 120 mm. La **Figure IV. 5** illustre les vues 2D et 3D du nouveau transducteur. La fréquence de fonctionnement du transducteur a été ajustée à 1,1 MHz. Enfin, un espace inter-éléments de 0,3 mm a été retenu pour maintenir un niveau de diaphonie inférieur à -20 dB entre deux éléments voisins. La surface de ce transducteur est découpée en 32 anneaux concentriques de surface identique. La surface totale active de ce transducteur est de 82 mm². Une découpe radiale a également été appliquée sur la surface afin de pouvoir défléchir le faisceau de l'axe acoustique avec le principe de focalisation multi-torique.

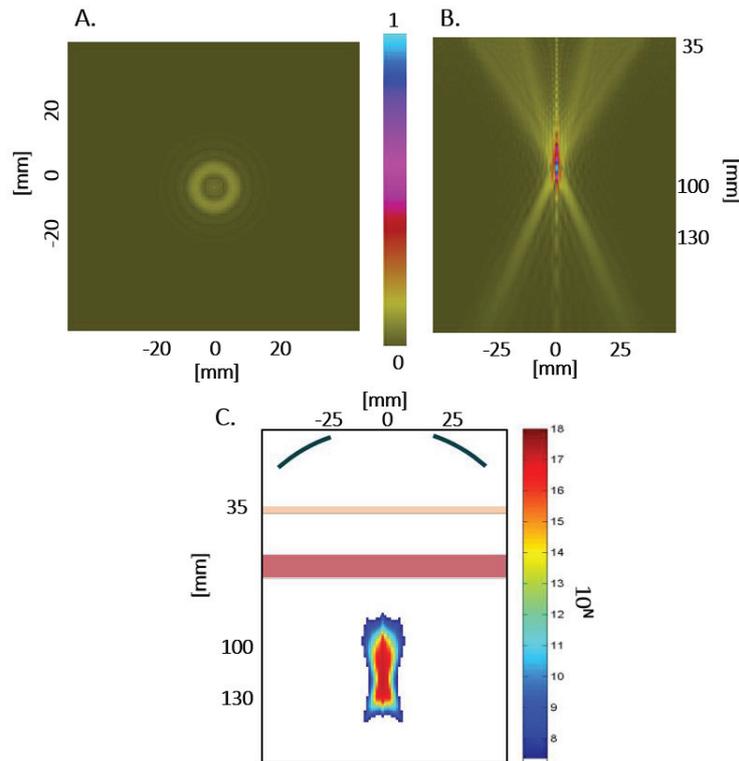


Figure IV. 6 : Champs de pression simulés dans l'eau et temps équivalent à 43° correspondant en focalisation naturelle. A, champ de pression dans l'eau dans le plan XY de l'anneau de focalisation en $Z = 130$ mm. B, champ de pression dans l'eau dans le plan XZ. C, dose thermique estimée dans du tissu hépatique perfusé à travers 30 mm de paroi abdominale (2 mm de peau, 18 mm de gras et 10 mm de muscle) à une intensité de $7W.cm^{-2}$ pendant 60 secondes. Pour les images B et C, le transducteur est en haut de l'image et l'émission ultrasonore se propage vers le bas.

4. ELARGISSEMENT DU VOLUME TRAITÉ PAR FOCALISATION MULTI-TORIQUE

4.1 PRINCIPE DE FOCALISATION MULTI-TORIQUE

Le principe de focalisation multi-torique développé et breveté au cours des travaux de thèse du Dr Marine Sachez [84] est une méthode de focalisation électronique qui permet la déflexion du faisceau ultrasonore en intégrant seulement une découpe radiale en plus du découpage annulaire, soit un nombre réduit d'éléments par rapports à ce qui est nécessaire avec un transducteur sphérique.

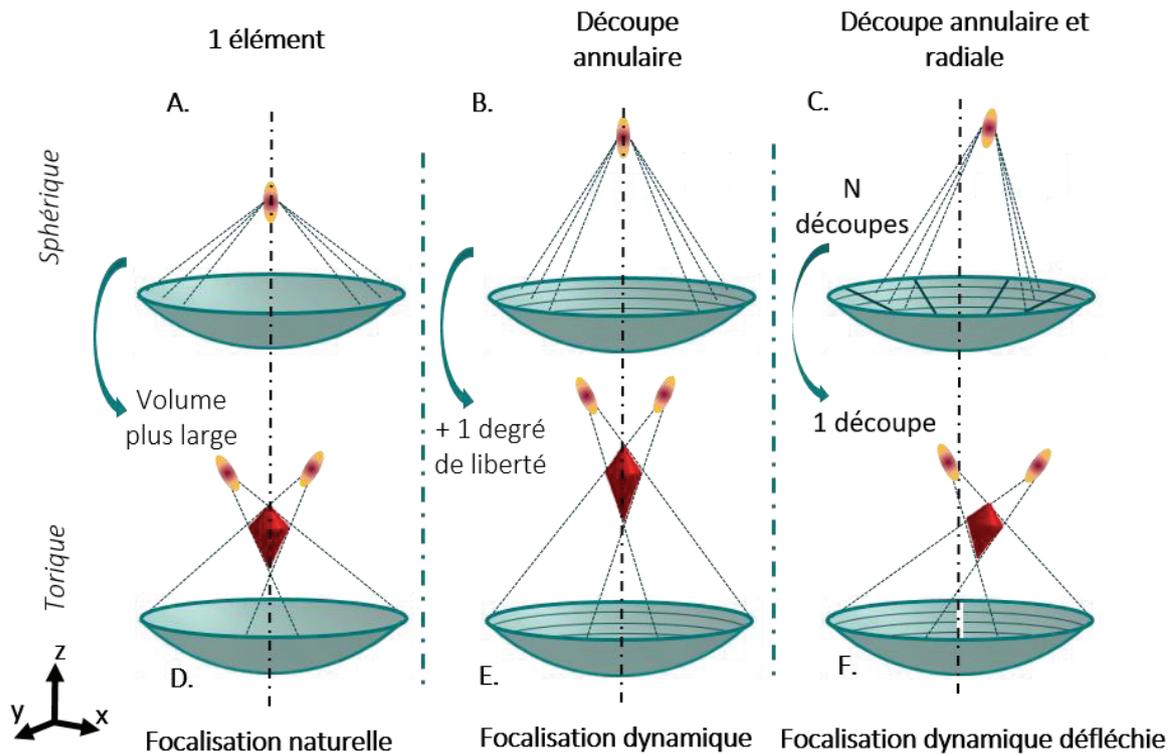


Figure IV. 7 : Illustration du principe de focalisation naturelle, dynamique sur l'axe et latérale avec des transducteurs sphériques et toriques. A, Focalisation naturelle pour un transducteur sphérique. D, Focalisation naturelle torique. B et E, focalisation dynamique sur l'axe acoustique grâce à une découpe annulaire. Le transducteur torique permet un degré de liberté supplémentaire grâce à l'anneau de focalisation. C et F, Focalisation dynamique latérale grâce au rajout de coupes radiales en plus des coupes annulaires. Une seule découpe radiale suffit à défléchir les faisceaux avec un transducteur torique contre N pour les transducteurs sphériques.

Brièvement, la possibilité de défléchir le faisceau ultrasonore avec les transducteurs de géométrie sphérique conventionnels est connu. Comme précédemment évoqué dans le Chapitre 1, la découpe annulaire d'un transducteur sphérique permet de déplacer la zone focale le long de l'axe acoustique (**Figure IV. 7.B**). La présence de N coupes radiales en plus du découpage annulaire permet alors de déplacer latéralement la zone focale (**Figure IV. 7.C**).

A paramètres égaux pour une découpe en éléments annulaires, la géométrie torique donne un degré de liberté supplémentaire pour le déplacement de la zone focale le long de l'axe du fait de sa triple focalisation annulaire et ponctuelle, la profondeur et le diamètre de l'anneau pouvant être tous les deux modifiés (**Figure IV. 7.E**). Grâce à ce degré de liberté supplémentaire, une seule découpe radiale en plus du découpage annulaire suffit pour défléchir le faisceau ultrasonore contre un nombre de coupes radiales d'autant plus élevé sur un transducteur sphérique qu'il est nécessaire d'être précis (**Figure IV. 7.F**) en se rapprochant d'une dimension d'éléments proche de la longueur d'onde.

Ainsi, comme décrit dans les travaux de Dr. Sanchez, la focalisation multi-torique prend avantage de la géométrie torique pour créer une ablation déviée de l'axe acoustique en forme de couronne. Concrètement, en plus de la découpe annulaire, une découpe radiale vient scinder en deux la surface du transducteur torique. Il est alors possible de considérer deux transducteurs héli-toriques virtuels (**Figure IV. 8**). Cette découpe permet de défléchir le faisceau ultrasonore de l'axe et de modifier les zones de focalisation possibles sans déplacement du transducteur ; le transducteur physique et son axe acoustique restent inchangés.

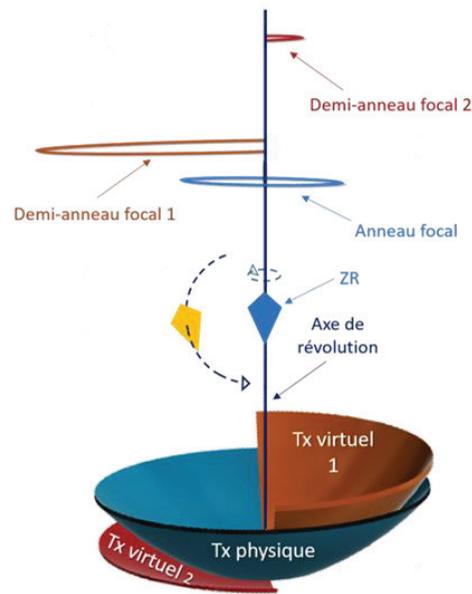


Figure IV. 8 : Représentation schématique d'une focalisation héli-torique. Le transducteur physique bleu génère la zone de recouvrement ZR bleue. Par focalisation multi-torique, deux héli-tores virtuels viennent générer la zone de recouvrement latérale jaune. Cet exemple crée une zone focale en demi-couronne à gauche de l'axe acoustique sans déplacement mécanique du transducteur physique. [84]

Ce procédé permet, avec un nombre réduit d'éléments, de créer une zone de recouvrement à distance de l'axe acoustique. Les motifs typiques de focalisation ainsi obtenus sont des demi-couronnes ou couronnes complètes à distance de l'axe (**Figure IV. 9.A** et **Figure IV. 9.B**). Lorsque ces couronnes sont produites autour de la zone de recouvrement située sur l'axe acoustique du transducteur physique, elles permettent d'augmenter le volume traité sans déplacement mécanique du transducteur (**Figure IV. 9.C**).

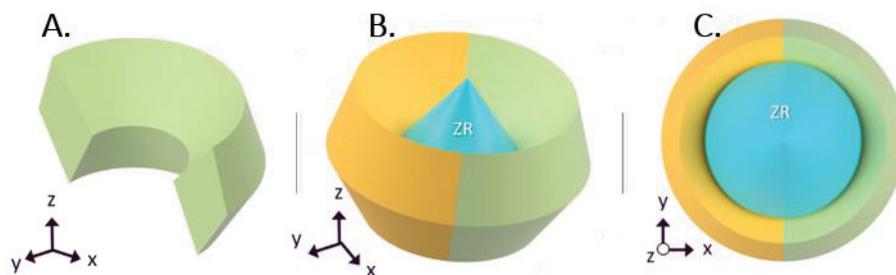


Figure IV. 9 : Représentation schématique de la zone de recouvrement latérale en forme de demi-couronne ou couronne complète. A, exemple de motif en demi-couronne. B, zone de recouvrement en focalisation naturelle (ZR bleue) entourée de deux demi-couronnes. C, Vue de dessus de la demi-couronne créée autour de la zone de recouvrement sur l'axe acoustique. [57]

Deux modes de fonctionnement sont possibles avec la focalisation multi-torique, un mode dit « libre » et l'autre dit « basculé » tel qu'illustrés sur la **Figure IV. 10**. Brièvement, le mode libre décrit une focalisation multi-torique où les points des deux demi anneaux de focalisation C1 et C2 sont positionnés

librement dans l'espace pour amener au plus possible la pression dans la zone de recouvrement ZR' (**Figure IV. 10.A**). Le mode basculé consiste à appliquer la même matrice de rotation d'angle α aux deux demi anneaux de focalisation (**Figure IV. 10.B**).

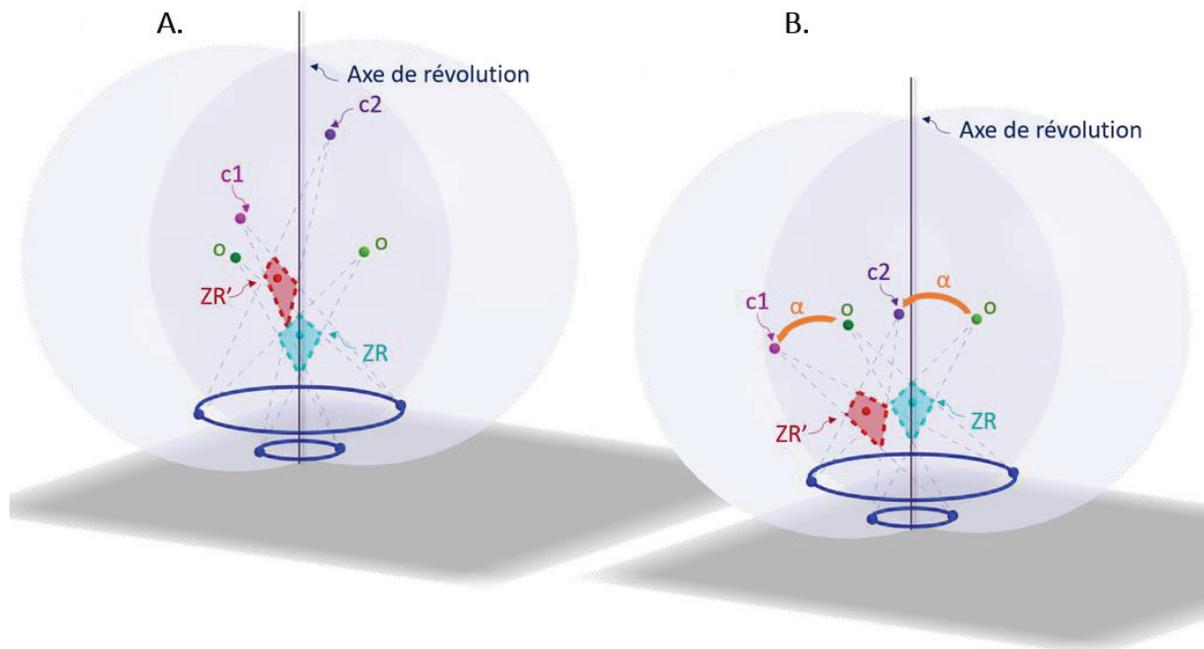


Figure IV. 10 :Représentation schématique des modes de focalisation multi-torique. A, mode de fonctionnement dit libre, les deux demi anneaux C1 et C2 des héli-tores peuvent être placés librement dans l'espace. B, mode de fonctionnement dit basculé, la même matrice de rotation d'angle α est appliquée sur les deux demi anneaux de la focalisation naturelle. [84]

Le principe de focalisation multi-torique a été évalué sur une nouvelle génération de sonde torique dans le cadre des travaux du Dr. Sanchez. Cette nouvelle génération de sonde torique présente la particularité d'être assemblée en quarts par le fabricant. Les 32 anneaux sont ainsi découpés en 4 quarts de surfaces égales. Cette configuration de découpe peut alors être pilotée avec l'amplificateur 32 voies tel que décrit dans les travaux antérieurs. Des essais en conditions *in vitro* sur du tissu hépatique non perfusé avaient été conduits pour comparer, à énergie égale, une lésion réalisée en focalisation naturelle seule et une lésion en focalisation naturelle puis focalisation multi-torique dite basculée de 7° . Des lésions HIFU environ 30% volumineuses avaient été obtenues sur ces essais grâce au principe de focalisation héli-torique. Sur la base de ces travaux, une deuxième étude numérique a été menée afin de prendre en main ce concept et de l'appliquer sur la nouvelle géométrie présentée dans ce chapitre afin d'élargir le volume traité sans déplacement mécanique du transducteur et avec un nombre réduit d'éléments.

4.2 APPLICATION DU PRINCIPE DE FOCALISATION MULTI-TORIQUE AU TRANSDUCTEUR TONUS

a. Matériel et méthode

Une nouvelle étude numérique a été menée pour évaluer l'impact de la focalisation multi-torique sur la géométrie de transducteur décrite dans la section 2.2 du Chapitre 3. Le logiciel CIVA était utilisé. Les champs de pression ont été calculés dans l'eau et dans du tissu hépatique homogène. Des simulations de temps équivalent à 43°C ont également été faites pour estimer le volume traité. La durée d'exposition de chaque insonification était de 40 secondes à une intensité acoustique de 7 W.cm^{-2} à

travers 30 mm de paroi abdominale (2 mm de peau, 18 mm de tissu graisseux, 10 mm de muscle). Une découpe radiale a été appliquée sur la surface du transducteur en plus du découpage annulaire décrit dans la section 2.2 du Chapitre 3 afin de scinder le transducteur en deux héli-tores. Le transducteur était donc composé de 64 éléments en demi anneau de surface égale. La fréquence de fonctionnement du transducteur était de 1,1 MHz et l'espace inter-élément toujours fixé à 0,3 mm.

La focalisation multi-torique était utilisée dans le mode focalisation naturelle « basculée » de 5°. Autrement dit, un angle de rotation de 5° a été appliqué à chaque demi anneau de focalisation des héli-tores de façon analogue au mode de focalisation multi-torique présenté en **Figure IV. 10.B** afin de décaler latéralement la zone de recouvrement. Les phases appliquées sur les héli-tores sont déterminées à partir de la méthode de calcul dite du « transducteur virtuel ». Le transducteur physique et le transducteur virtuel sont tous deux découpés en N éléments. Pour chaque élément n , la distance d_n en mm entre le centre de l'élément physique et son homologue sur le transducteur virtuel est calculée et permet de déterminer le retard selon l'**Equation IV.4** avec c la vitesse des ondes ultrasonores en $m.s^{-1}$:

$$\tau_n = \frac{[d_n]}{c} \quad (\text{Equation IV. 4})$$

La phase appliquée en degré est ensuite donnée par l'**Equation IV.5** :

$$\varphi = 360. \tau_n. c \quad (\text{Equation IV. 5})$$

b. Résultats

Comme démontré dans les travaux antérieurs [84], le principe de focalisation multi-torique permet une déflexion du faisceau ultrasonore. Toutefois, alors que la position des deux demi anneaux est effectivement modifiée, les points de pression maximale se trouvent sur l'axe acoustique à l'intersection des faisceaux ultrasonore avec l'axe et non dans la zone de recouvrement qui participe principalement à l'élargissement du volume. Ce phénomène déjà connu lors des précédents travaux a été confirmé par les résultats de l'étude ci présentée (**Figure IV. 11**).

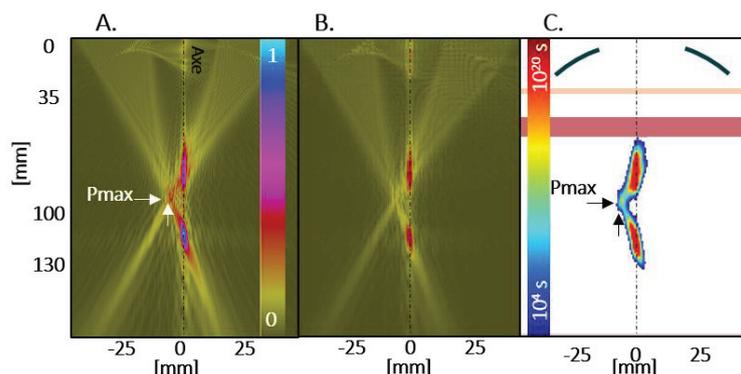


Figure IV. 11 : Champs de pression et dose thermique simulés en focalisation multi-torique avec le nouveau transducteur à $7Wac.cm^{-2}$ pendant 40 secondes. La focalisation multi-torique a été appliquée en mode basculé. Le transducteur est situé en haut des images et la propagation d'onde se fait vers le bas. A, Champ de pression dans l'eau, B et C, champ de pression et dose thermique dans le tissu hépatique perfusé à travers 30 mm de paroi abdominale (2 mm de peau, 18 mm de gras, 10 mm de muscle). La position du point de pression maximale P_{max} de la zone de recouvrement est indiquée par les flèches.

Les demi anneaux des deux héli-tores, initialement situés en $Z = 130$ mm et $X = \pm 10$ mm en focalisation naturelle, sont situés comme attendu en $Z = 130$ mm, $X = -1$ mm et $Z = 128,6$ mm, $X = -21$ mm

respectivement après rotation de 5°. Les faisceaux ultrasonores sont donc effectivement défléchis selon les calculs théoriques. La position du point de pression maximale théorique P_{max} est également déviée de l'axe acoustique et se situe désormais en $Z = 107$ mm et $X = -9,2$ mm. Le principe de focalisation multi-torique appliqué à ce nouveau transducteur a permis de défléchir le centre de la zone de recouvrement de 9 mm de l'axe acoustique, et ce sans déplacement mécanique du transducteur.

Cette simulation numérique met également en avant la présence d'un dépôt de pression maximal sur l'axe acoustique, à l'intersection des faisceaux ultrasonores de chaque demi-tore avec l'axe. Alors que la pression sur l'axe acoustique dépasse les 10 MPa sur les champs simulé dans l'eau, le niveau de pression au point de pression maximale P_{max} de la zone de recouvrement est de 4 MPa. En conséquence, deux zones de nécrose sur l'axe acoustique, aux endroits d'intersection entre les faisceaux ultrasonores et l'axe acoustique en résultent sur les simulations numériques dans le tissu hépatique (**Figure IV. 11**). Afin de pouvoir appliquer ce principe de focalisation au nouveau transducteur pour élargir le volume traité, l'étude numérique a été enrichie. De nombreuses hypothèses ont été évoquées au cours de l'étude pour comprendre l'origine de ce dépôt de pression majoritaire sur l'axe acoustique, notamment l'impact du nombre d'éléments, de leur dimension par rapport à la longueur d'onde, la position des éléments actifs (autour de l'ouverture centrale de l'imagerie ou sur l'extérieur du transducteur), le nombre de découpes radiales. Bien que tous ces paramètres influent l'effet de focalisation, leur impact sur le dépôt de pression indésirable sur l'axe acoustique en focalisation multi-torique est resté faible selon les résultats numériques. Une dernière hypothèse, concernant le pourcentage de surface active du transducteur, a été envisagée et présentée dans la section suivante. Pour ce faire, une troncature a été appliquée sur la surface du transducteur afin de faire varier la surface active sans modifier les paramètres géométriques (D_{ECHO} , D_{EXT} , d , f , R_C) par ailleurs.

4.3 OPTIMISATION DU DEPOT DE PRESSION EN FOCALISATION MULTI-TORIQUE

a. Matériel et Méthode

Les transducteurs tronqués ont été générés avec la version 5.9 du logiciel G2S sous MATLAB (Matlab 2017b, The MathWorks INC., Etats-Unis). Cette version de logiciel intègre également un découpage en anneaux equi surfaciques tronqués avec une découpe 5 axes. L'espace inter-élément était toujours fixé à 0,3mm. De façon analogue à la section 3.2 du Chapitre 3 les paramètres géométriques de chaque transducteur sont inchangés et rappelés dans le **Tableau IV. 2** ci-après :

D_{EXT} [mm]	D_{ECHO} [mm]	R_C [mm]	d [mm]	f [MHz]
120	45	130	20	1,1

Tableau IV. 2 : Caractéristiques du transducteur TONUS.

La largeur de troncature fait référence à la largeur de bande de surface active restante. La **Figure IV. 12** illustre la largeur de troncature T en mm et la surface active S correspondante. Le **Tableau IV. 3** récapitule les largeurs de troncature T simulées ainsi que le pourcentage de surface active S correspondant :

Largeur Troncature T [mm]	120	90	60	50	45	40	35	30	20	10
Pourcentage surface active S (%)	100	83	54	44	38	33	28	24	16	8

Tableau IV. 3 : Paramètres de largeur de troncature et de pourcentage de surface active des transducteurs utilisés pour l'étude numérique.

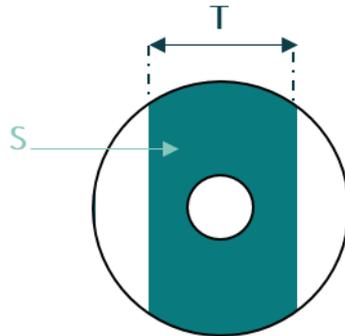


Figure IV. 12 : Schéma illustrant la largeur de troncature T et la surface active S qui seront utilisées pour définir les paramètres implémentés dans l'étude numérique.

Chaque transducteur tronqué était également scindé en deux secteurs symétriques de surface égale pour appliquer la focalisation multi-torique. Les phases appliquées sur chaque élément pour défléchir le faisceau ultrasonore étaient calculées avec les **Equations IV.4** et **IV.5**. Le champ ultrasonore de chaque transducteur était simulé dans l'eau et dans le tissu hépatique perfusé à travers 30 mm de paroi abdominale (**Tableau IV. 4**) en utilisant le logiciel CIVA précédemment décrit. Chaque transducteur était excité à une consigne de 7 W.cm^{-2} . La carte de temps équivalent à 43°C était également calculée pour estimer le volume traité.

Tissus biologiques	Peau	Gras	Muscle	Foie
Température initiale [$^\circ\text{C}$]	37	37	37	37
Coefficient atténuation [$\text{dB.cm}^{-1}.\text{MHz}$]	1,56	0,43	0,78	0,61
Masse volumique [Kg.m^{-3}]	1104	990	1111	1048
Chaleur spécifique [$\text{J.Kg}^{-1}.\text{C}^{-1}$]	3600	2540	3720	3540
Conductivité thermique [$\text{W.m}^{-1}.\text{C}^{-1}$]	0,37	0,25	0,5	0,52
Perfusion [$\text{Kg.m}^{-3}.\text{s}^{-1}$]	0	0	0	30

Tableau IV. 4 : Paramètres des tissus biologiques utilisés pour les simulations numériques.

Pour chaque champ de pression des relevés de valeur ont été effectués sur les points remarquables indiqués sur la **Figure IV. 13**. A1 et A2 sont les points au centre deux zones de pression sur l'axe, au niveau de l'intersection des faisceaux ultrasonores avec l'axe acoustique. Leurs coordonnées exactes sont $Z = 91 \text{ mm}$, $X = 0 \text{ mm}$ et $Z = 131 \text{ mm}$, $X = 0 \text{ mm}$. S1 et S2 correspondent aux positions des demi anneaux de l'hémi-tore 1 ($Z = 128,6 \text{ mm}$ et $X = -21 \text{ mm}$) et de l'hémi-tore 2 ($Z = 130 \text{ mm}$, $X = -1 \text{ mm}$) respectivement. Quant à Pmax, il se situe à la position du point de pression maximale théorique dans la zone de recouvrement, soit $Z = 107 \text{ mm}$ et $X = 9,2 \text{ mm}$.

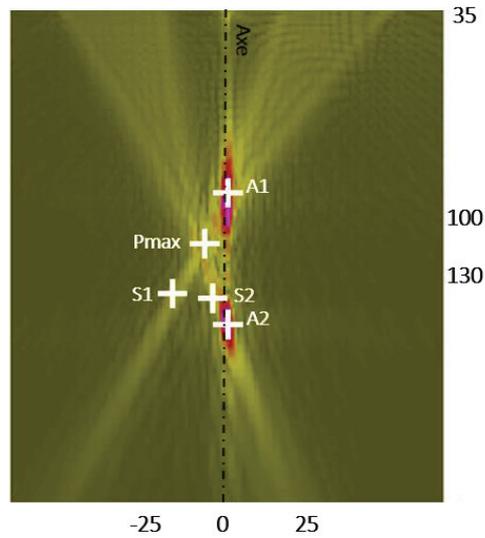


Figure IV. 13 : Schéma indiquant les points remarquables auxquels les relevés de pression ont été faits.

b. Résultats

La **Figure IV. 14** montre les rapports de pression obtenus à partir des relevés de pression aux points remarquables, A2 (courbe noire) et Pmax (courbe grise), en fonction de la surface active S. La valeur de pression relevée à 9 mm de l'axe en Pmax pour le transducteur à S=100% de surface active, autrement dit sans troncature, a été fixée comme référence.

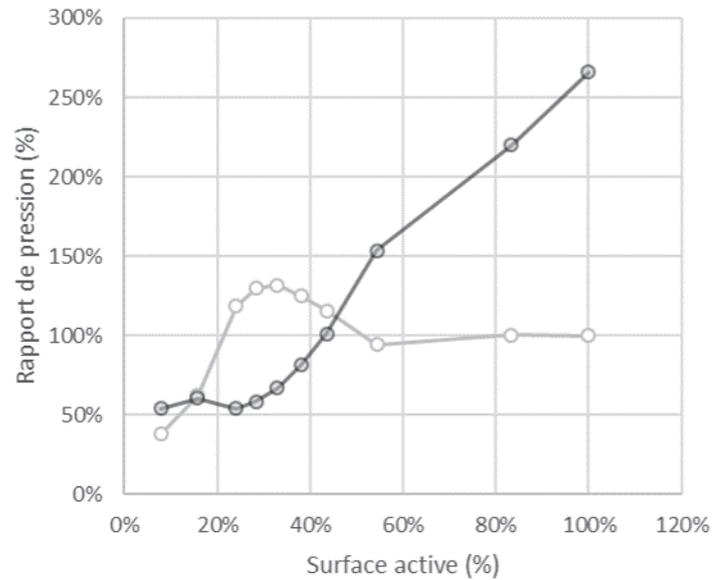


Figure IV. 14 : Evolution de la pression sur l'axe (courbe noire) et dans la zone de recouvrement (courbe grise) en fonction du pourcentage de surface active S du transducteur, pour un décalage de 9 mm de l'axe acoustique.

Ainsi, pour un transducteur torique axisymétrique ($S = 100\%$), le niveau de pression relevé sur l'axe acoustique est 2,6 fois plus élevé qu'en P_{max} . Le dépôt de pression est donc majoritaire sur l'axe acoustique. Plusieurs largeurs de troncature ont été testées. Pour une largeur de troncature $T=90$ mm, soit 83% de surface active restante, on observe une tendance identique à savoir un dépôt de pression près de 120% plus important que le dépôt de pression dans la zone de recouvrement défléchie. Cependant, l'écart relatif entre les deux valeurs diminue. En tronquant davantage le transducteur avec une bande active de 40 mm de large (33% de surface active), la tendance de dépôt de pression se trouve alors inversée. Le niveau de pression devient maximal dans la zone de recouvrement en P_{max} (132 %) et minimal en A2 sur l'axe acoustique (67%). Ainsi, pour $S=33\%$, la pression relevée sur l'axe en A2 est divisée par 3 par rapport au mode Sonde Entière ($S=100\%$). Cette inversion de tendance s'observe également pour des surfaces actives entre 44% et 24%. Puis, la surface de bande active devenant faible devant l'ouverture du transducteur, le dépôt de pression redevient majoritaire sur l'axe et le transducteur perd en effet de focalisation.

Selon ces courbes issues de l'étude numérique, un transducteur tronqué avec une largeur de troncature T comprise entre 50 mm et 30 mm permet de ramener le maximum de pression au point P_{max} dans la zone de recouvrement et de minimiser le dépôt de pression présent sur l'axe acoustique. Une surface active S réduite à 33% par troncature est la configuration qui correspond au plus grand écart de pression entre la zone de recouvrement et l'axe acoustique. Ce maximum de pression dans la zone de recouvrement décalée pour $S=33\%$ est envisagé comme stratégie de traitement pour augmenter le volume en gardant une lésion homogène sans déplacement du transducteur.

La **Figure IV. 15** montre les champs de pression simulés dans l'eau et atténués dans les tissus ainsi que le temps équivalent à 43°C correspondant dans du tissu hépatique perfusé à travers 30 mm de paroi abdominale.

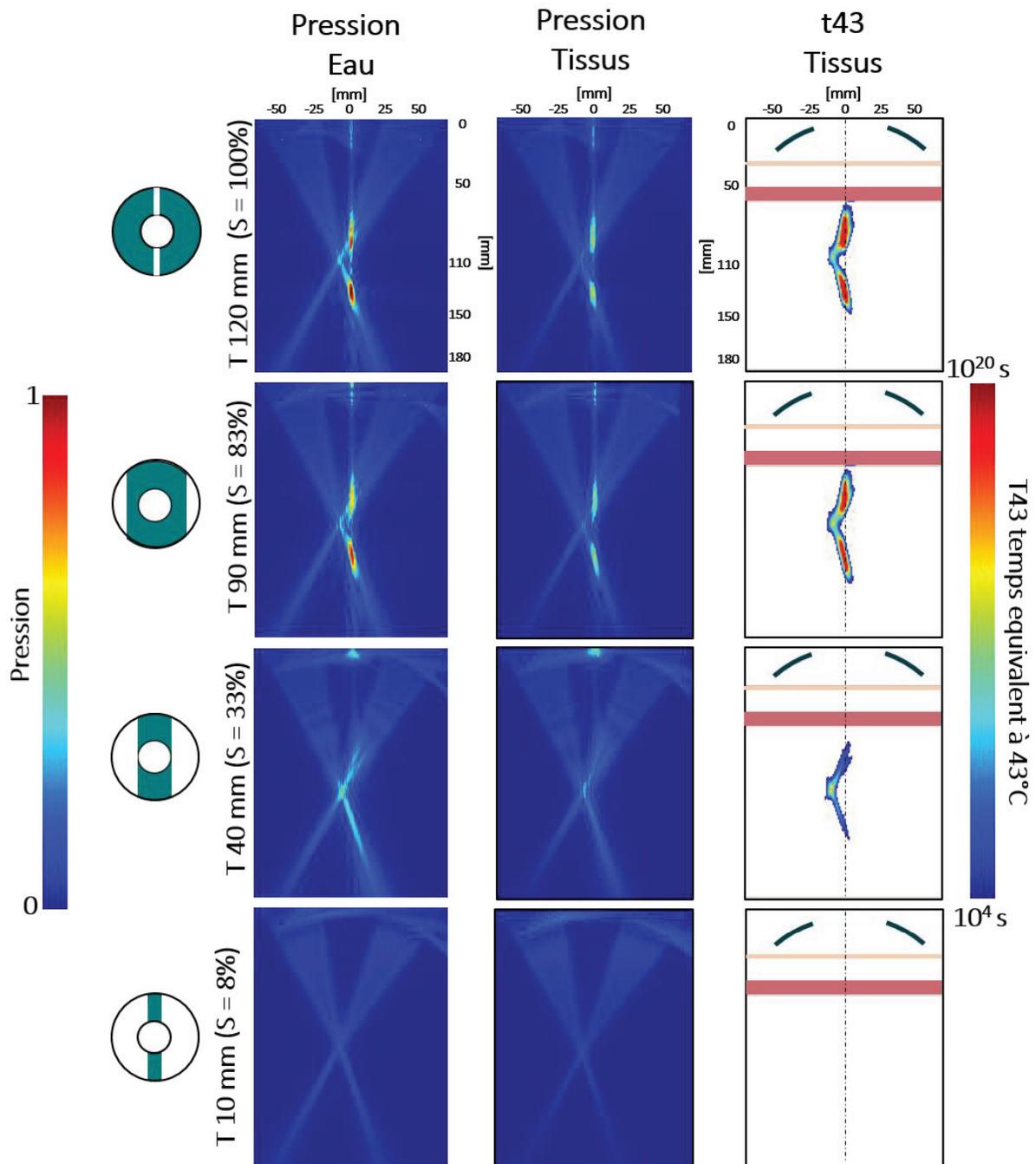


Figure IV. 15 : Simulation de champs de pression dans l'eau et les tissus et temps équivalent à 43°C correspondant pour plusieurs transducteurs à géométrie torique tronquée en focalisation héli-torique basculée de 5°. Toutes les simulations étaient réalisées à $7\text{Wac}\cdot\text{cm}^{-2}$ pendant 40 secondes. Pour le temps équivalent à 43°C, l'émission ultrasonore était simulée dans le tissu hépatique perfusé à travers 30 mm de paroi abdominale (2 mm de peau, 18 mm de gras, 10mm de muscle). Au fur et à mesure que la surface active diminue par tronçature, le dépôt de pression indésirable sur l'axe diminue au profit de la pression déposée dans la zone de recouvrement. Le transducteur se situe sur le haut de l'image pour les plans XZ et YZ et le transducteur émet vers le bas de l'image.

Lorsque la symétrie de révolution est complète (Sonde Entière, $S=100\%$), le dépôt de pression est maximal sur l'axe acoustique. Bien qu'une nécrose apparaisse dans la zone de focalisation déviée de l'axe acoustique, un tel procédé de traitement résulterait alors en un allongement de 100% dans le grand axe pour un taux d'élargissement faible par rapport aux dimensions de la lésion en focalisation naturelle (**Figure IV. 6**). L'application d'une troncature réduit la surface active mais également la contribution de chaque élément de surface sur l'axe. La répartition de pression dans le champ ultrasonore est alors comparativement modifiée : la pression au sein de la tache focale augmente alors que le niveau de pression sur l'axe diminue. Le résultat de t43 montre alors pour le cas $T=40$ mm ($S=33\%$) une lésion latérale à l'axe acoustique. Si la surface est davantage tronquée (10% de surface active), trop peu de surface active reste préservée pour pouvoir générer une nécrose.

c. Discussion

Les travaux de cette étude numérique ont permis une meilleure compréhension du phénomène de dépôt de pression sur l'axe acoustique lors d'une focalisation latérale par principe multi-torique. Cette méthode avait permis une augmentation de près de 30% du volume traité en surface du tissu hépatique homogène en conditions *in vitro*, et ceci sans déplacement mécanique du transducteur. Les résultats préliminaires de l'implémentation de la focalisation multi-torique sur le transducteur TONUS dédié à une application non-invasive du tissu hépatique ont confirmé la présence d'un dépôt de pression majoritaire sur l'axe acoustique et non dans la zone de recouvrement.

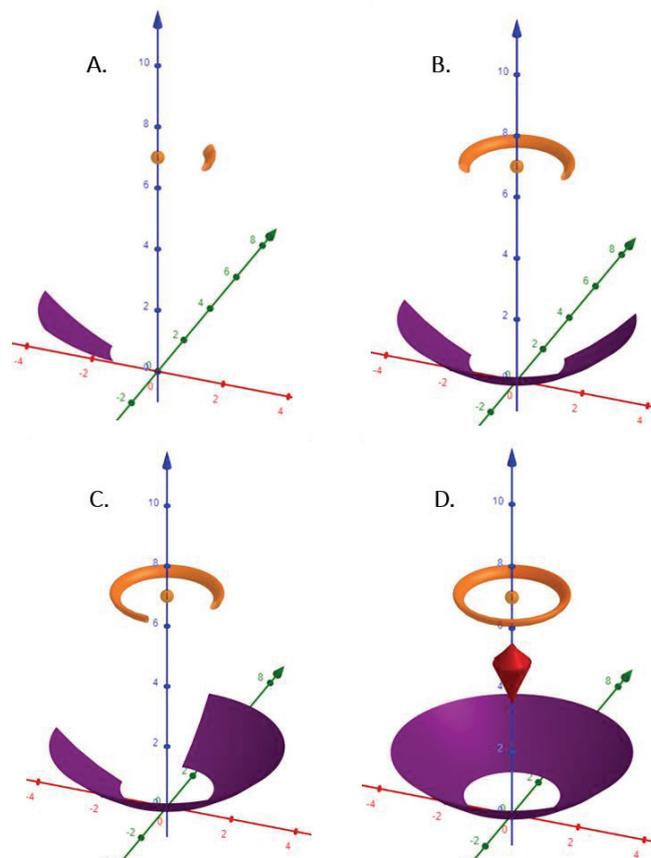


Figure IV. 16 : Schéma illustrant la participation des éléments de surface dS du transducteur sur les 3 zones focales. A-C, chaque portion dS de la surface focalise sur une portion de l'anneau alors que l'intégralité des faisceaux émis par toute la surface (D) se croise au point P_{max} dans la zone de recouvrement et contribue au dépôt de pression maximale. Les axes sont gradués en cm.

Ce phénomène peut s'expliquer par le fait qu'en focalisation naturelle le faisceau ultrasonore de chaque surface élémentaire dS d'un élément du transducteur focalise sur une portion d'anneau alors que l'intégralité de la surface participe en même temps au dépôt de pression dans la zone de recouvrement **Figure IV. 16**. Ainsi, en focalisation multi-torique, la majorité de la surface de chaque héli-tore participe encore au dépôt de pression sur l'axe acoustique. Dans le cas d'un traitement à distance de la surface, le dépôt de pression majoritaire sur l'axe acoustique résulte en un allongement de la lésion estimée plutôt que d'un élargissement. L'étude numérique de ce chapitre a permis de proposer une solution. Cette étude a mis en avant l'impact de la surface active du transducteur sur la répartition du dépôt de pression entre l'axe acoustique et la zone de recouvrement décalée. Lorsque la surface du transducteur est de révolution complète (sans troncature), le dépôt de pression est minimal dans la zone de recouvrement et maximal sur l'axe acoustique, avec un écart relatif de près de 150%. L'application d'une largeur de troncature de plus en plus faible sur la surface du transducteur permet de réduire graduellement l'écart relatif entre les deux zones de dépôt de pression jusqu'à ce que la tendance s'inverse. Un dépôt de pression maximal dans la zone de recouvrement en Pmax et minimal sur l'axe acoustique a été trouvé pour des largeurs de troncature comprises entre 30 mm et 50 mm, soit un pourcentage de surface active entre 24% et 44% respectivement, y compris pour des transducteurs aux caractéristiques différentes. Une étude numérique similaire a été menée sur une autre géométrie torique dont les caractéristiques sont indiquées sur le **Tableau IV. 5** avec celle du transducteur TONUS :

Caractéristiques des transducteurs					
	Diamètre extérieur [mm]	Diamètre intérieur [mm]	Rayon de courbure [mm]	Diamètre anneau focal [mm]	Fréquence [MHz]
Courbe grise (TONUS)	120	45	130	20	1,1
Courbe noire	150	42	120	10	1,5

Tableau IV. 5 : Caractéristiques du transducteur TONUS et d'une autre géométrie torique pour laquelle l'étude numérique a été conduite.

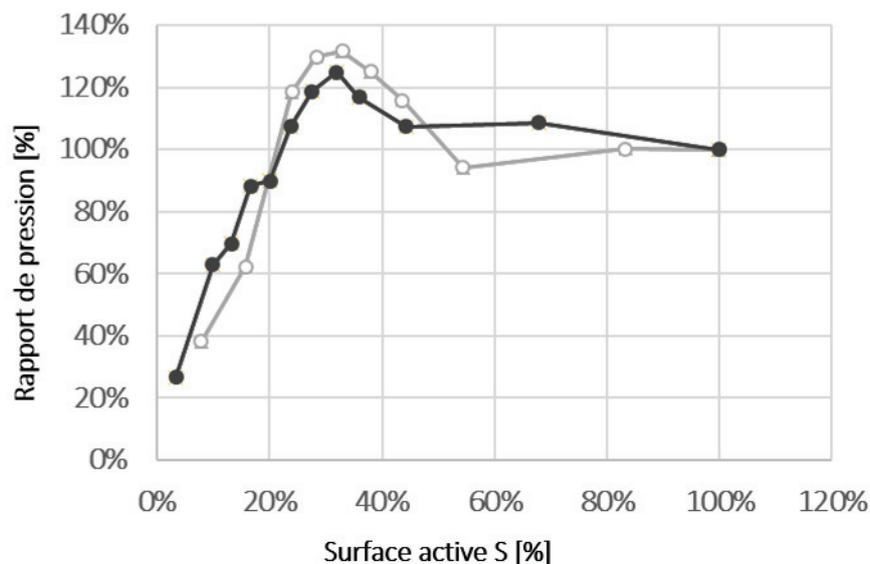


Figure IV. 17 : Evolution de la pression dans la zone de recouvrement décalée de l'axe au point Pmax en fonction de la surface active S pour le transducteur TONUS et une autre géométrie torique.

La **Figure IV. 17** confirme sur une autre géométrie torique l'allure en forme de cloche de l'évolution de la pression au point P_{max} de la zone de recouvrement décalée de 9,2 mm de l'axe acoustique également. Pour cet autre transducteur torique, une surface active réduite à $S = 33\%$ par troncature est le paramètre optimal permettant de maximiser la pression dans la zone de recouvrement décalée.

Pour la géométrie TONUS, les simulations de t43 avec des transducteurs tronqués dont la surface active comprise entre 24% à 44% ont montré une valeur de t43 plus élevée dans la zone de recouvrement basculée que sur l'axe acoustique. Ainsi, en appliquant une troncature, la surface de chaque anneau qui participe au dépôt sur l'axe acoustique est réduite pour privilégier la focalisation à distance de l'axe. Ce phénomène s'avère contradictoire avec l'expérience du métier puisque en réduisant la surface active et en perdant la symétrie de révolution il est alors possible de mieux concentrer la pression dans la zone focale déviée de l'axe acoustique. Selon l'étude numérique, une largeur de troncature de $T=40$ mm ($S=33\%$) permet le niveau de pression le plus élevé en P_{max} , avec 32% d'augmentation par rapport à un transducteur non tronqué, tout en minimisant le dépôt de pression sur l'axe acoustique. Une telle configuration assure une nécrose à distance de l'axe et ainsi une augmentation du volume traité par élargissement et non par allongement. Ce paramètre de 33% de surface active semble optimal pour une focalisation multi-torique dans du tissu hépatique perfusé à travers 30 mm de paroi abdominale en vue d'un élargissement du volume. Il sera donc intégré dans les paramètres finaux du transducteur TONUS.

4.4 CARACTERISTIQUES DU TRANSDUCTEUR TONUS

Sur la base des résultats de l'étude numérique de la section 3.3 du Chapitre 4, appliquer sur la surface du transducteur une largeur de troncature de 40 mm soit 33% de surface active permet de maximiser le dépôt de pression dans la zone de recouvrement latérale en vue d'un élargissement du volume traité. La surface du transducteur initialement proposée en section 2.2 du Chapitre 4 a donc été tronquée de sorte à avoir 33% de surface active (**Figure IV. 18**).

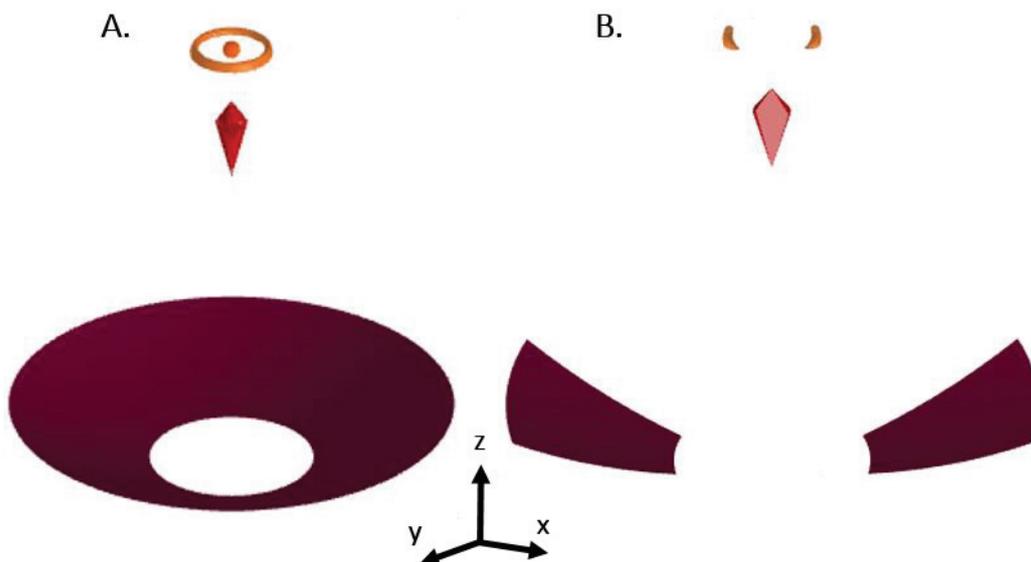


Figure IV. 18 : Représentation 3D de la géométrie du transducteur TONUS ainsi que de ces zones focales. A, surface active complète par symétrie de révolution. B, surface active tronquée dans le plan YZ, les zones focales se retrouvent également tronquées.

La troncation impliquant une perte de symétrie de révolution, il a été décidé de rajouter une surface tronquée identique à la première (33% de surface active) et perpendiculaire à cette dernière. Le nouveau transducteur intègre donc plusieurs découpes permettant de scinder la surface active en 4 bandes arrangées autour de l'ouverture centrale et formant une croix. La surface totale du transducteur est alors découpée en 8 secteurs (**Figure IV. 19**). Les secteurs 2 et 4 forment ce qui sera référer dans la suite comme bande horizontale et dont la surface totale est de 27 cm². De façon analogue, les secteurs 1 et 3 constituent la bande dite verticale, également d'une surface de 27 cm².

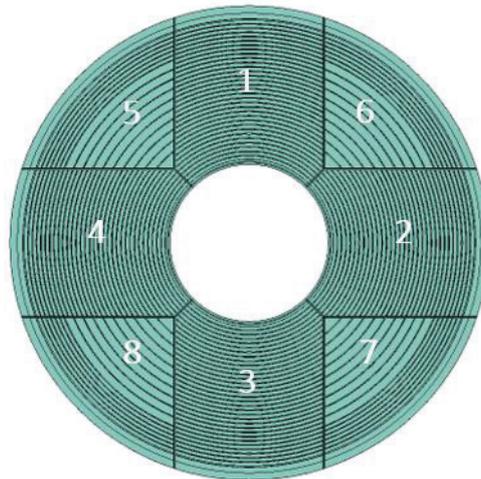


Figure IV. 19 : Découpe annulaire et radiale du nouveau transducteur. 32 anneaux concentriques sont découpés en 8 secteurs dont les secteurs 1 à 4 qui forment une croix autour de l'ouverture centrale.

La surface totale du transducteur est découpée en 32 anneaux concentriques non equi-surfacique. Sur chacun des secteurs, la continuité de la découpe annulaire est conservée. Les éléments présents sur les secteurs 1 à 4 sont des portions d'anneau equi-surfaciques. Certains éléments des secteurs 5 à 8 ont dû être regroupés par 2 pour contrainte technique de fabrication mais la continuité de la découpe annulaire est maintenue deux à deux. Un total de 192 éléments sont donc répartis sur 8 secteurs. Quatre modes de fonctionnement sont envisagés pour ce transducteur en fonction des secteurs activés (**Figure IV. 20**). L'adressage des différents secteurs et éléments sera présenté dans la section 4.3 de Chapitre.

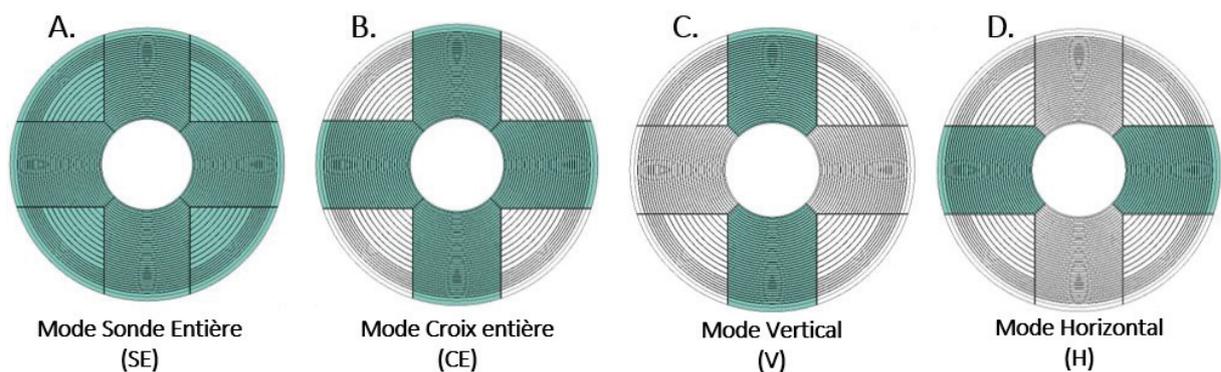


Figure IV. 20 : Schéma représentant les 4 modes de fonctionnement du transducteur TONUS en fonction des secteurs activés.

La **Figure IV. 21** illustre les champs de pression simulés dans l'eau en focalisation naturelle pour chacun des modes de fonctionnement. Le mode Sonde Entière montre une focalisation typique d'un transducteur torique avec une symétrie de révolution et une répartition de la pression identique pour

les plans XZ et YZ. A la profondeur Z=130mm un anneau de focalisation de 20 mm de diamètre est bien présent. L'activation du mode Croix Entière permet une émission proche de celle du mode Sonde Entière puisque les champs ultrasonores des plans XZ et YZ restent symétriques. En Z=130mm, le motif de focalisation n'est plus anneau plein et la pression présente dans cette zone est plus faible qu'en mode Sonde Entière. Pour les modes Horizontal et Vertical une perte de symétrie est observée entre les plans XZ et YZ du fait de la troncature. En Z=130mm, on observe alors deux tâches focales correspondant à des portions d'anneaux qui sont espacées de 20 mm. Les dimensions à mi-hauteur de la zone de recouvrement sont données sur le **Tableau IV. 6** :

Mode	SE	CE	V	H
Largeur mi-hauteur Plan XZ [mm]	2,0	1,7	4,1	4,1
Largeur mi-hauteur Plan YZ [mm]	2,0	1,7	4,4	4,4
Longueur mi-hauteur Plan YZ [mm]	17,8	17,5	17,1	17,1
Longueur mi-hauteur Plan XZ [mm]	17,8	17,5	17,1	17,1

Tableau IV. 6 : Longueurs et largeurs à mi-hauteur de la zone de recouvrement pour chacun des modes dans les plans XZ et YZ. Se = Sonde Entière, CE = Croix Entière, V = Vertical, H = Horizontal.

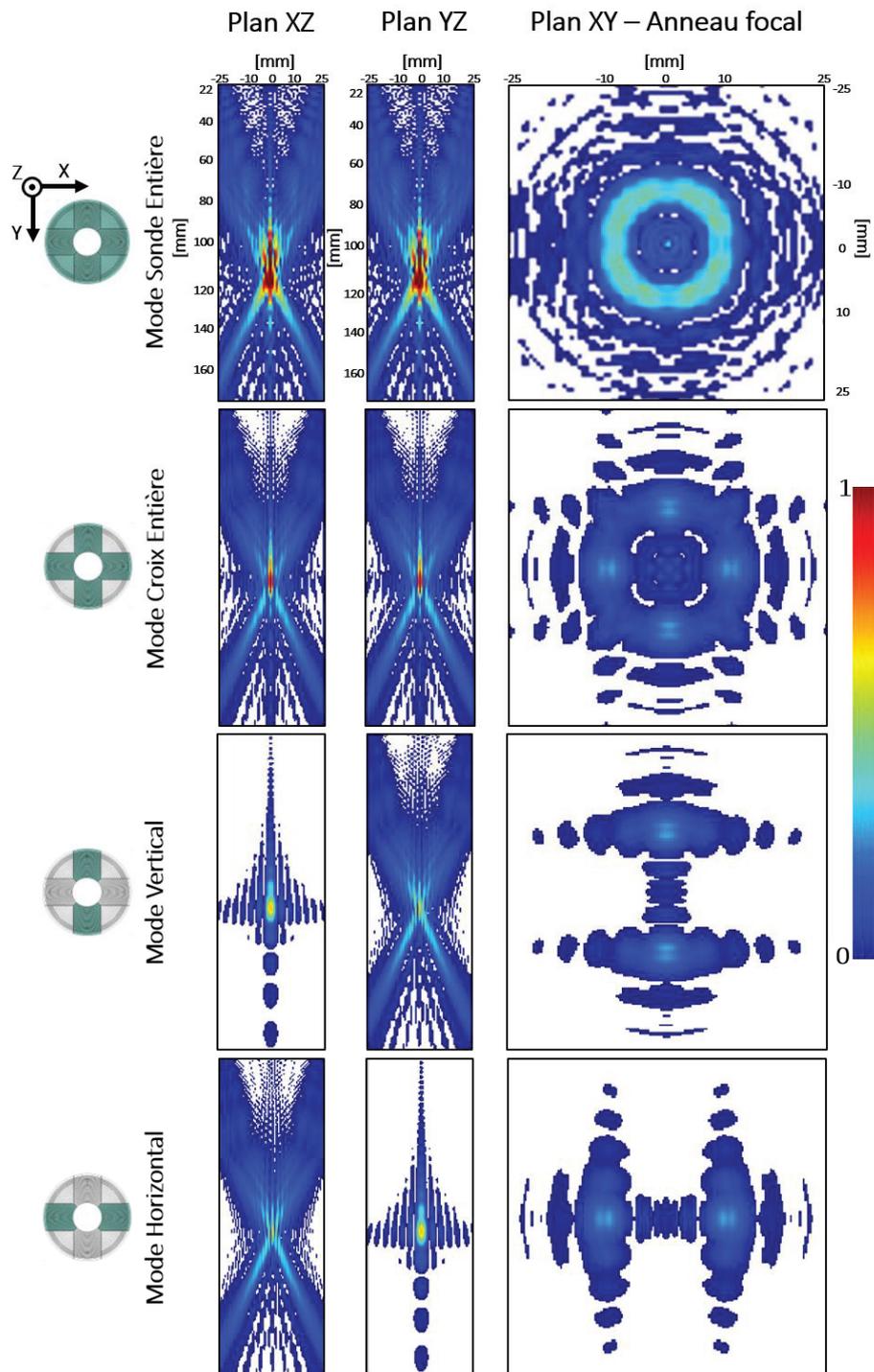


Figure IV. 21 : Champs de pression simulés dans l'eau en focalisation naturelle pour chacun des 4 modes de fonctionnement du transducteur. Les champs sont représentés dans les plan XY, YZ et XY à la profondeur de l'anneau ($Z = 130$ mm). Le transducteur se situe sur le haut de l'image pour les plans XZ et YZ en émettant vers le bas de l'image. Chaque carte de pression est normalisée avec un seuil minimum de $2 \cdot 10^5$ Pa.

4.5 DISCUSSION

Des suites de l'étude numérique et de l'identification du paramètre optimal de 33% de surface active pour maximiser le dépôt de pression décalé en focalisation multi-torique en vue d'un élargissement latéral du volume traité, les paramètres du transducteur TONUS ont été fixés. Pour résumer, un rayon de courbure de 130 mm, un rayon focal de 10 mm, un diamètre central et extérieur de 45 mm et 120 mm respectivement et une fréquence de fonctionnement de 1,1 MHz ont été choisis. Ces paramètres permettaient déjà dans du tissu hépatique perfusé à travers 30 mm de paroi abdominale une zone de destruction de 15 mm par 30 mm en focalisation naturelle. L'application d'une troncature de 33% permettra selon l'étude numérique de maximiser la pression dans la décalée de l'axe en minimisant la pression sur l'axe acoustique pour ainsi élargir le volume traité. Bien que ce mode permette un élargissement du volume par troncature, l'augmentation du volume ne s'effectue que dans le plan de la troncature. Pour pallier à cette perte de symétrie, la décision a été prise de rajouter une bande, elle aussi tronquée pour avoir 33% de surface active, dans le plan perpendiculaire à la première. Ainsi, le nouveau transducteur intègre une découpe en croix qui permet dans les deux plans XZ et YZ d'élargir le volume en activant de façon consécutive les modes de fonctionnement Horizontal et Vertical. Cette découpe particulière qui optimise la focalisation multi-torique a fait l'objet d'un dépôt de brevet le 26 février 2021 (N° EP.21305235.0). Basé sur ce nouveau principe de focalisation, la fabrication de nouveau transducteur a été réalisée.

5. REALISATION DU PROTOTYPE

5.1 IMAGERIE

L'ouverture centrale du transducteur a été prévue pour l'intégration d'une sonde d'imagerie ultrasonore qui doit pouvoir se connecter sur l'échographe BK Medical EB 2300 en version BK 5000 (BK Medical, Herlev, Danemark) qui fait partie de l'instrumentation de pilotage des sondes HIFU. Plusieurs sondes échographiques BK Medical compatibles avec l'échographe ont été prêtées par l'entreprise BK Medical afin de déterminer la sonde qui sera intégrée au centre du dispositif HIFU. Des essais d'imagerie ont ainsi été réalisés au laboratoire et sur un patient du Centre Léon Bérard présentant des métastases hépatiques. L'objectif était de déterminer la sonde dont les dimensions (< 40 mm) et la profondeur d'imagerie permettraient de guider les traitements des traitements hépatiques non invasifs.

Deux sondes d'imagerie compatibles en terme de dimensions et aux caractéristiques intéressantes étaient les références 18L5s et 6C2s. Ces sondes linéaires ont été testées sur quatre individus dont deux patients atteints de métastases hépatiques. La sonde était posée directement en contact de la peau.

Caractéristiques	Sonde 6C2s	Sonde 18L5s
Nombre éléments	160	160
Géométrie	Concave	Plane
Bande Passante [MHz]	2-6	5-18
Profondeur maximale [cm]	17	8
Dimensions surface active [mm x mm]	33 x 12	11 x 24

Tableau IV. 7 : Caractéristiques des sondes d'échographie 6C2s et 18L5s.

Les caractéristiques des deux sondes compatibles en terme de dimensions sont décrites dans le **Tableau IV. 7**. Les images présentées sur la **Figure IV. 22** ont été acquises sur un même volontaire sein du laboratoire avec la sonde 6C2s (**Figure IV. 22.A**) et la sonde 18L5s (**Figure IV. 22.B**). La sonde 6C2s permet une profondeur d'observation de plus de 15 cm de profondeur avec une visualisation correcte de la paroi abdominale et des vaisseaux sanguins profonds et de l'ensemble des repères vasculaires [86]. Les images réalisées avec la sonde 18L5s ne s'étendait en revanche que sur 5 cm de profondeur.

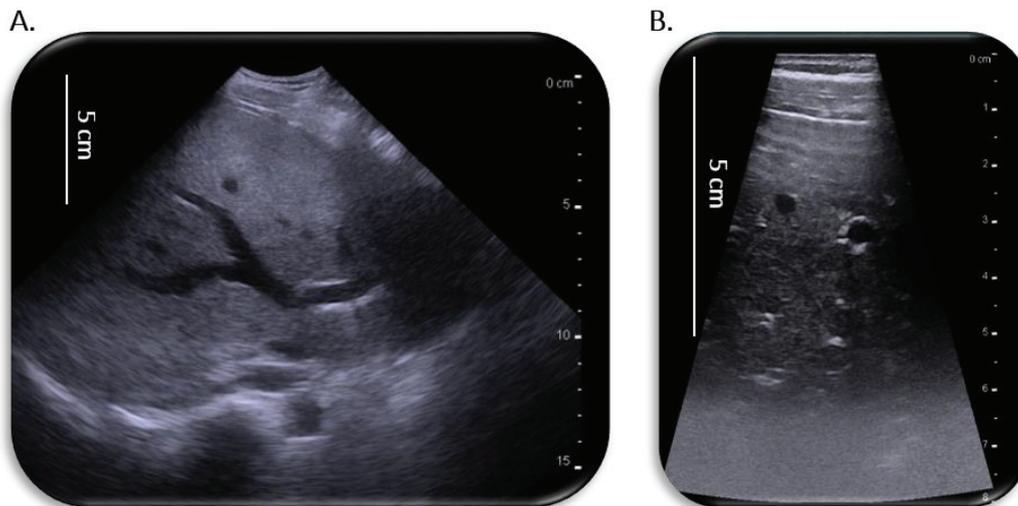


Figure IV. 22 : Exemple d'images ultrasonores obtenues chez le même patient avec les sondes 6C2s (A) et 18L5s (B) à 3,5 MHz et 6 MHz respectivement.

Le choix final s'est donc porté sur la sonde 6C2s. Notamment, la bande passante basse fréquence de la sonde 6C2s permet une profondeur d'observation deux fois plus élevée par rapport à la sonde 18L5s. Ce point de différenciation est d'autant plus important que lors de ces essais les sondes étaient directement au contact de la peau. En projetant une utilisation avec intégration au sein du transducteur où la sonde est déportée d'au moins 2 cm de la peau, la sonde 6C2s semble plus adaptée pour une imagerie profonde. En vue de l'intégration de la sonde d'imagerie au sein du dispositif HIFU, la sonde d'imagerie a été livrée sans son boîtier arrière pour limiter son encombrement (**Figure IV. 23**).

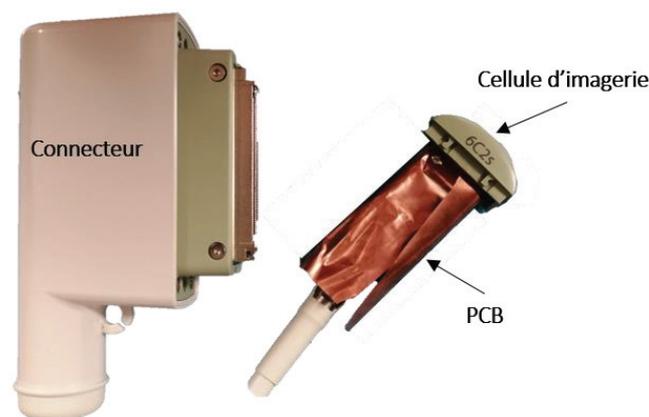


Figure IV. 23 : Photo de la sonde d'imagerie BK medical 6C2s livrée sans boîtier arrière en vue de l'intégration au centre du transducteur.

5.2 CONCEPTION MECANIQUE

L'ensemble des pièces mécaniques de la sonde ont été conçues et réalisées au laboratoire dans le cadre de ces travaux de thèse. Le transducteur a été fabriqué et assemblés avec les éléments du dispositif conçus au laboratoire (carte électronique de reprise, boîtiers) par la société Imasonic (Voray-sur-l'Ognon, France). Toute la conception mécanique des pièces a été réalisée avec le logiciel de CAO (Conception Assistée par Ordinateur) Inventor (Autodesk Inventor Professional 2020). Des simulations d'écoulement fluide ont également été menées avec le logiciel CFD (Autodesk Computational Fluid Dynamics 2019).

a. Refroidissement du transducteur

Le transducteur a été usiné dans un matériau composite. Comme introduit dans le Chapitre 1, lors de l'émission ultrasonore, le matériau s'échauffe du fait de son rendement imparfait. Si la température des éléments dépasse les 60°C un risque de dommage irréversible est présent. Il est donc primordial de refroidir à minima la face avant du transducteur. Sur le dispositif MFocus utilisé dans les Chapitres précédents, le refroidissement s'effectue en face avant par deux ouvertures latérales (*Figure I.25*). Le liquide de refroidissement à 5°C arrive via l'une des deux ouvertures. L'aspiration s'effectue via l'autre ouverture. Ce procédé permet de refroidir la surface émettrice principalement par charge de froid et est tout à fait suffisant pour une application peropératoire. Pour les configurations de traitement réalisées en *in vivo* où le transducteur MFocus émet à sa puissance acoustique maximale de 140 W, la température des éléments avoisine les 60°C. Sur le nouveau transducteur au diamètre plus grand, un système de refroidissement basé sur le principe du vortex plus efficace a été implémenté. Le refroidissement par vortex avait précédemment été utilisé sur d'autres sondes toriques, et la circulation d'un flux de refroidissement sur la totalité de la surface du transducteur s'est avéré plus efficace qu'un refroidissement par charge de froid. Comme décrit dans de précédents travaux [84], le principe du vortex repose sur deux pièces mécaniques : le diffuseur situé sur l'extérieur du transducteur proche du dernier élément par lequel le liquide arrive et l'olive centrale par laquelle le liquide est aspiré. En plus de sa fonction d'entrée du liquide, le diffuseur a également une fonction de redirection du flux pour que celui-ci s'écoule tangentiellement à la surface du transducteur. Pour ce faire, deux ailettes ont été positionnées à l'intérieur du diffuseur (*Figure IV. 24*). La courbure de chaque ailette et leur emplacement ont été déterminés de sorte à rabattre le fluide tangentiellement à la surface à l'aide du logiciel CFD afin que le liquide de refroidissement s'écoule bien sur toute la surface du transducteur.

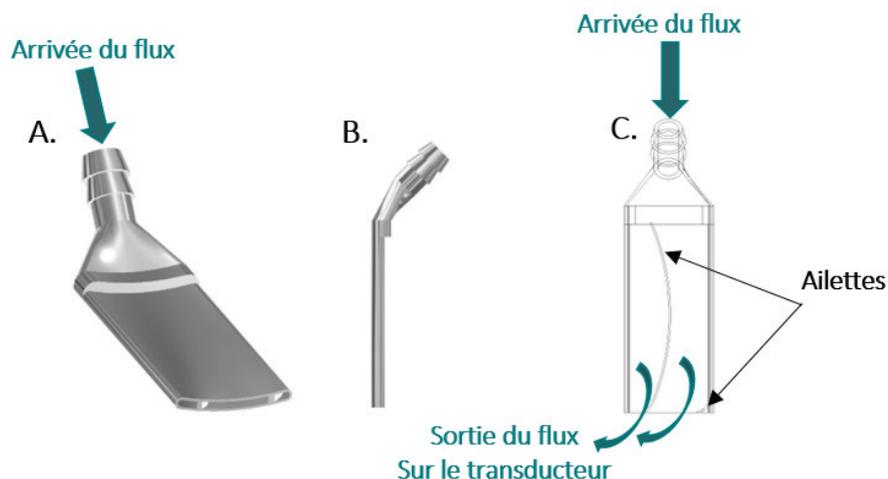


Figure IV. 24 : Images CAO du diffuseur par lequel le liquide de refroidissement arrive. Les deux ailettes qui permettent de rabattre le flux tangentiellement à la surface du transducteur figurent sur les vues A et C

L'évacuation du liquide s'effectue par deux ouvertures présentes sur l'olive qui est la deuxième pièce mécanique composant le vortex (**Figure IV. 25**). Cette pièce assure également une autre fonction qui est l'intégration de la sonde d'imagerie. Une ouverture centrale rectangulaire a donc été prévue en son centre pour loger la sonde d'imagerie. Concernant l'évacuation du flux, deux ouvertures assurent cette fonction. Leur diamètre a été fixé égal au diamètre des tubulures utilisées sur le circuit de refroidissement déjà existant, soit 4,4 mm pour éviter les flux turbulents. La position de ces ouvertures a été déterminée de sorte à ce que le flux soit aspiré au plus proche du premier élément du transducteur et à l'opposé de l'arrivée par le diffuseur afin de faire circuler le liquide de refroidissement sur toute la surface du transducteur. Les deux évacuations se rejoignent en une sortie commune en arrière de la pièce.

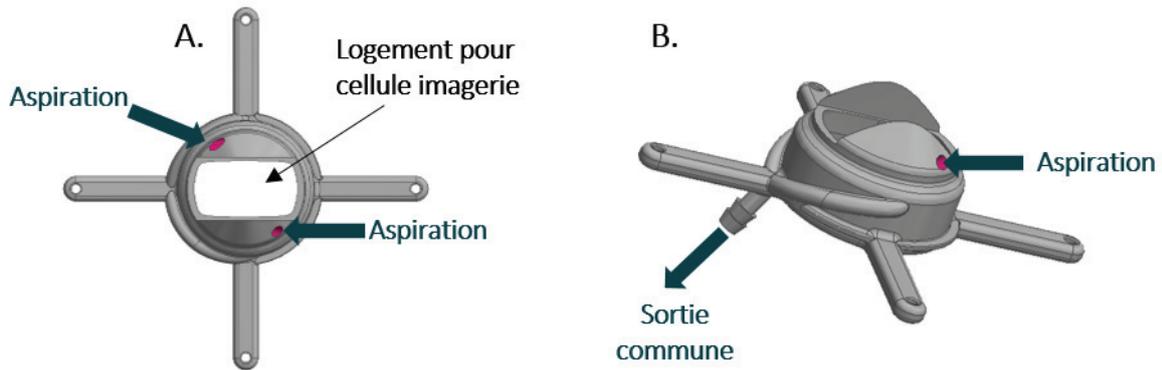


Figure IV. 25 : Vues CAO de la pièce olive centrale assurant l'évacuation du liquide de refroidissement et l'intégration de la sonde d'imagerie dans le logement au centre de la pièce.

La **Figure IV. 26** montre une représentation CAO du transducteur HIFU et de la sonde échographique intégrés dans un boîtier contenant les éléments nécessaires à un écoulement du fluide en vortex :

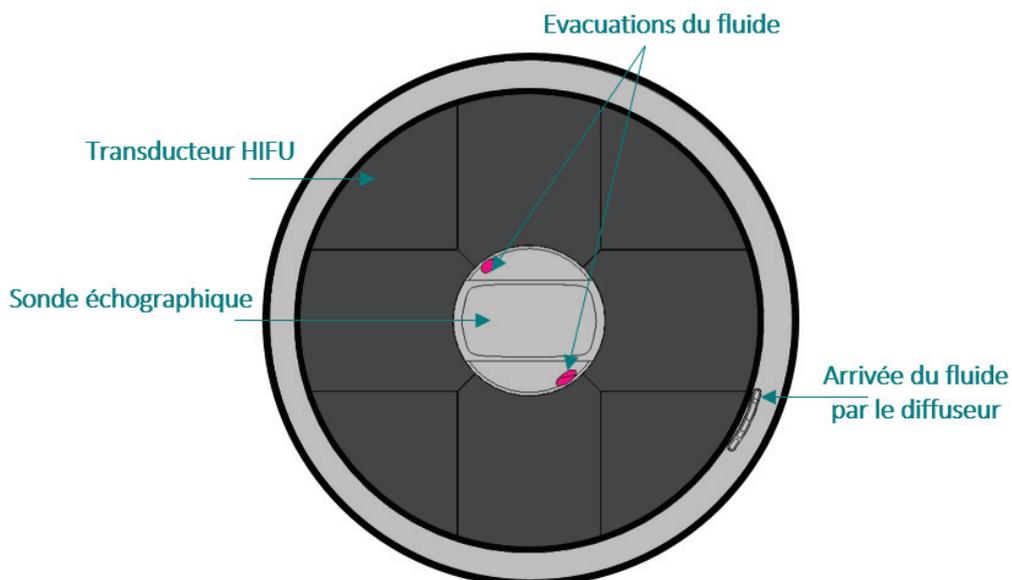


Figure IV. 26 : Représentation CAO du transducteur intégré dans un boîtier avec les éléments nécessaires à l'effet vortex pour le refroidissement (diffuseur et olive) en vue des simulations hydrauliques.

L'écoulement sur la surface du transducteur a ensuite été simulé avec le logiciel CFD. Les paramètres du diffuseur et de l'olive étaient ensuite ajustés au fil des résultats de simulation. Pour l'étude numérique, le débit à l'entrée du diffuseur était fixé à $0,5 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$ de sorte à être identique au débit imposé par la pompe péristaltique de la plateforme HIFU.

Le logiciel CFD permettait de simuler la vitesse du flux et sa direction à différentes hauteurs du transducteur. Il était également possible d'obtenir des simulations en mode isosurface afin d'observer le vortex en trois dimensions (**Figure IV. 27**). Ces travaux numériques ont permis de définir les caractéristiques des pièces mécaniques du système de refroidissement en confirmant que la création d'un flux circulait bien sur toute la surface du transducteur.

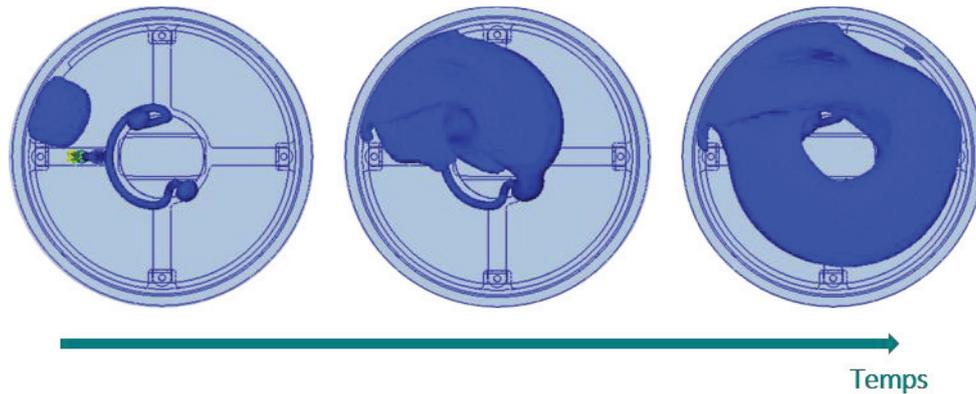


Figure IV. 27 : Résultats des simulations numériques hydrauliques montrant la création du vortex au cours du temps.

Pour valider les résultats de simulations numériques, une sonde factice a été réalisée en impression 3D par la société 3DProd (Raon L'Etape, France) en résine stéréo blanche de type ABS. La sonde factice était alors équipée d'une enveloppe pour contenir le liquide de refroidissement. Le tout était maintenu étanche par un joint torique. La pompe utilisée pour le refroidissement de la plateforme HIFU a permis de faire circuler le liquide avec un débit de $0,5 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$. Des particules réfléchissantes ont été mélangées au liquide en circulation pour observer le vortex au cours du temps (**Figure IV. 28**).



Figure IV. 28 : Sonde factice pour les essais hydrauliques avec les particules réfléchissantes.

b. Intégration de la sonde d'imagerie

Pour l'intégration de la sonde échographique de guidage 6C2s au dispositif, des modifications supplémentaires ont été apportées à l'olive centrale. Cette pièce s'avère être clé dans l'assemblage final de la sonde puisqu'elle assure l'évacuation du liquide de refroidissement, le maintien du transducteur (ce dernier est collé à l'olive centrale), le support des cartes électroniques de reprise des éléments et l'intégration et la protection de la sonde d'imagerie en son centre. Quatre ailettes ont été usinées sur la pièce afin de pouvoir la fixer en face arrière du transducteur sur le boîtier inférieur (**Figure IV. 29**). L'ouverture centrale prévue pour la cellule d'imagerie a été réalisée de sorte à ce que l'axe acoustique d'imagerie soit parfaitement aligné avec l'axe acoustique du transducteur de thérapie. Un épaulement a été ajouté sur le pourtour central de l'olive afin de placer les cartes PCB de reprise de soudure des 192 éléments du transducteur. L'usinage de cette pièce permet aussi la pose d'un joint de colle entre le transducteur et l'olive centrale. En face avant (**Figure IV. 29**), deux cônes, contenant chacun une ouverture pour l'évacuation du liquide de refroidissement sont présents et assurent la protection de la cellule d'imagerie contre des réflexions des faisceaux HIFU (**Figure IV. 30**).

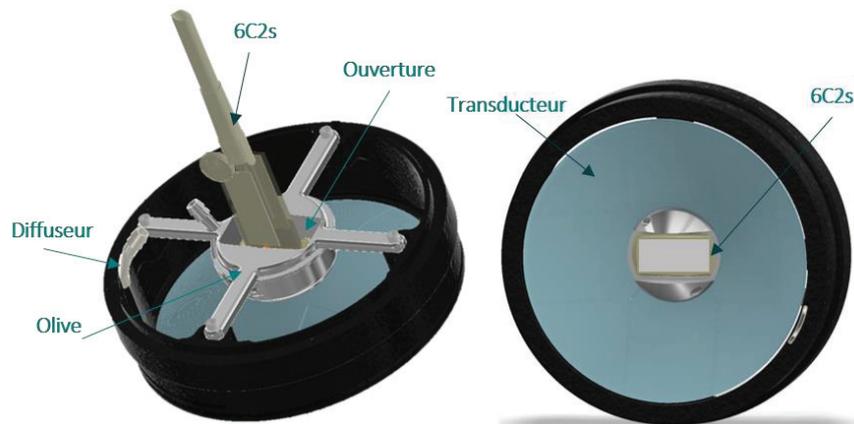


Figure IV. 29 : Intégration de la sonde échographique de guidage 6C2s.

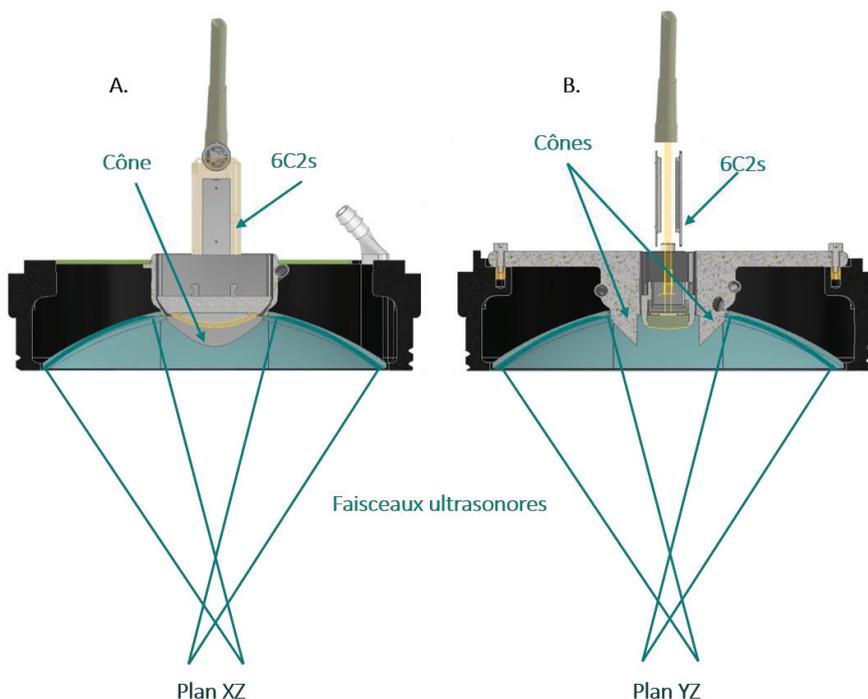


Figure IV. 30 : Vue CAO en coupe du dispositif montrant les cônes de protection de la cellule d'imagerie qui n'interfèrent pas avec les faisceaux ultrasonores.

c. Assemblage de la sonde

Le boîtier arrière et l'ensemble des pièces composant la sonde HIFU ont été conçus sous CAO. Les cartes de reprise de soudure des 192 éléments du transducteur ont également été insérées dans le fichier CAO. Ces dernières reposent sur l'épaulement de l'olive centrale et l'épaulement présent en face arrière du boîtier inférieur (**Figure IV. 31.A**). Plusieurs éléments sortent par le couvercle qui ferme la sonde en face arrière : les 12 thermocouples pour le suivi de la température du transducteur au cours du traitement (2 thermocouples pour chaque secteur 1 à 4 et 1 thermocouple sur chaque secteur 5 à 8), 192 câbles répartis en 6 gaines pour piloter chaque élément, le câble de la sonde d'imagerie, et les tuyaux pour l'arrivée et l'évacuation du refroidissement. Un embout de fixation pour bras martin est également vissé et collé sur le couvercle pour maintenir la sonde.

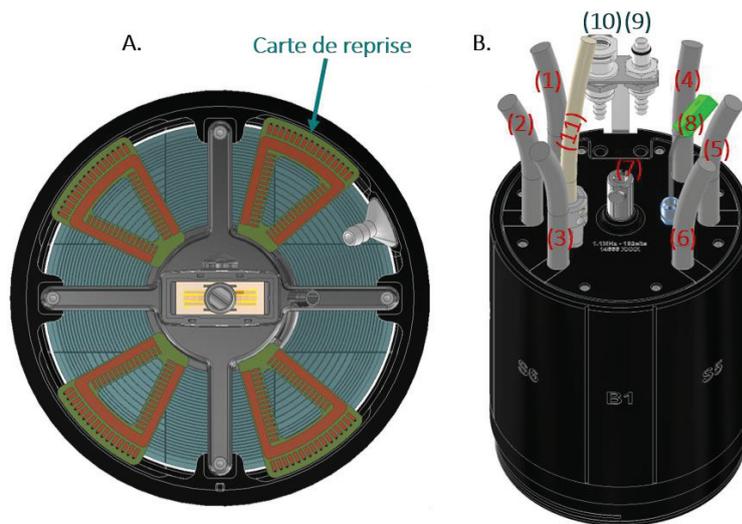


Figure IV. 31 : CAO du dispositif assemblé. A, vue arrière du boîtier inférieur avec les cartes de reprises de soudure des éléments du transducteur positionnées sur l'olive et le boîtier inférieur. B, vue de l'assemblage final. (1) à (6) gaines contenant les câbles de puissance des 192 éléments, (7) embout pour fixation, (8) sorties thermocouples, (9) – (10) arrivée et sortie du liquide de refroidissement, (11) câble imagerie.

Toutes les pièces des boîtiers ont été réalisées en impression 3D au laboratoire en matériau Polyjet (Polyjet RGD525, Stratasys, France). Le diffuseur et l'olive ont été imprimés en impression 3D métal fusion inox (Initial SAS, Seynod, France). Le collage du diffuseur dans le boîtier inférieur ainsi que le collage de la sonde d'imagerie 6C2s au sein de l'olive ont été effectués au laboratoire avec du Stycast (**Figure IV. 32**).

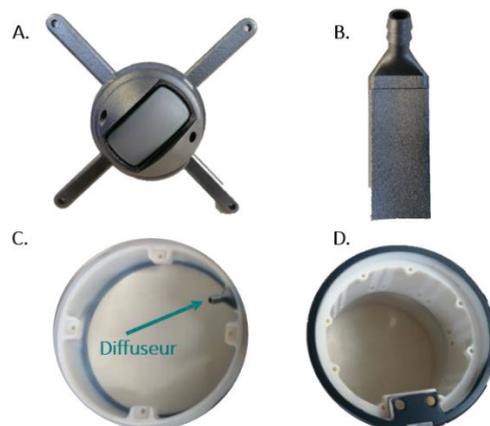


Figure IV. 32 : Réalisation des pièces conçues en CAO. A, sonde d'imagerie 6C2s collée au stycast au centre de l'olive réalisée en impression 3D inox. B, Diffuseur imprimé en 3D inox. C, Boîtier inférieur réalisé en impression 3D et diffuseur collé dans le logement. D, Boîtier supérieur réalisé en impression 3D polyjet.

La société Imasonic était en charge de la réalisation du transducteur, du collage de ce dernier autour de l'olive dans le boîtier inférieur ainsi que des soudures et de l'assemblage final (**Figure IV. 33**).



Figure IV. 33 : A, photo vue arrière des soudures en face arrière du transducteur collé au boîtier inférieur. B, photographie du dispositif final. C, Photo face avant du transducteur.

5.3 CONCEPTION ELECTRONIQUE

Pour pouvoir adresser les signaux de l'amplificateur sur chaque élément selon les 4 modes de fonctionnement décrits en **Figure IV. 20**, deux cartes électroniques ont été réalisées. La conception du schéma électrique d'adressage de chaque carte s'est effectuée au laboratoire puis les cartes ont été réalisées par la société EMS PROTO (Martillac, France).

Comme mentionné section 4.2 de ce Chapitre, six gaines de câbles sortent en face arrière de la sonde. Au bout de chaque gaine, un connecteur SAMTEC (Samtec, Oxon, France) est soudé afin d'assurer la connexion sur les cartes électroniques. Les connecteurs SAMTEC 1 à 4 contiennent les câbles de tous les éléments des bandes 1 à 4 respectivement. De façon analogue, sont connectés sur les connecteurs SAMTEC 5 et 6 les éléments des secteurs 5/6 et 7/8 respectivement. Ces six connecteurs peuvent ensuite se brancher sur les cartes d'adressage des éléments.

La première carte électronique permet l'utilisation du mode Sonde Entière (**Figure IV. 34**). Sur cette carte sont présents les six embases (ERF8, SAMTEC, France) des connecteurs SAMTEC pour pouvoir adresser tous les éléments. Pour une utilisation compatible avec un amplificateurs 32 canaux, les 192 éléments sont regroupés de sorte à former 32 voies électroniques. Les éléments des secteurs 5, 1, 6, 2 sont regroupés ensemble par 4 afin de former 16 demi anneaux, soit 16 voies électroniques. De manière similaire, les éléments des secteurs 7, 3, 4, 8 sont regroupés par 4 en 16 demi anneaux symétriques aux précédents. Les 32 signaux générés par l'amplificateur arrivent sur la carte via un connecteur Hypertac (CLI, France). Une adaptation d'impédance par transformateurs est placée entre le connecteur Hypertac et les connecteur Samtec. Des points de mesure ont été ajoutés avec des connecteurs de type SMB afin de pouvoir contrôler la transmission des signaux avant et après adaptation d'impédance.

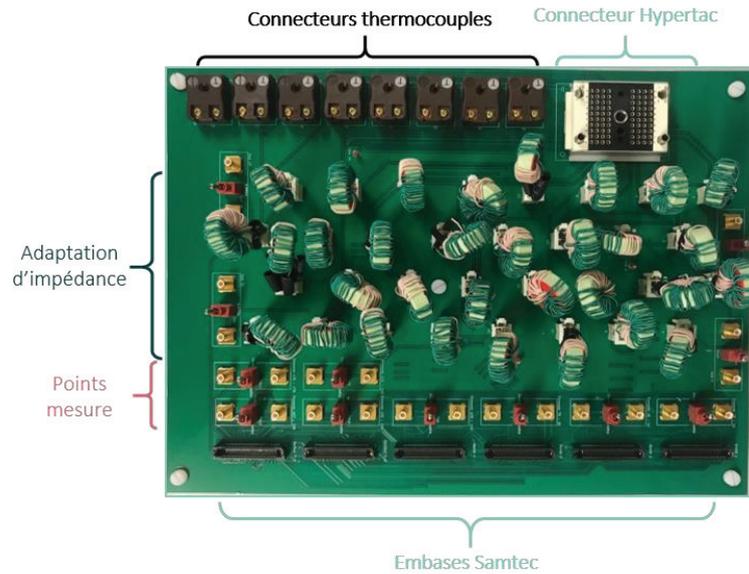


Figure IV. 34 : Carte électronique permettant le pilotage du transducteur en mode Sonde Entière. Les 192 éléments sont répartis sur 32 voies d'amplification.

La deuxième carte électronique gère l'adressage des trois autres modes : Vertical, Horizontal, et Croix Entière (**Figure IV. 35**). Sur cette carte électronique, des composants CMS soudés en surface sur les deux faces de la carte électronique ont été choisis. Pour pouvoir piloter ces trois modes de fonctionnement, seuls la connexion des SAMTEC 1 à 4 (correspondant aux secteurs 1 à 4 respectivement) est nécessaire. Un connecteur Hypertac est également présent sur cette deuxième carte pour la connexion avec l'amplificateur. Trente-deux embases sont prévues en face avant de la carte pour l'adaptation d'impédance des 32 voies des modes Vertical et Horizontal pour lesquels les éléments sont equisurfaciques. Trente-deux autres embases sont présentes en face arrière pour l'adaptation d'impédance du mode Croix Entière. Un total de 64 relais de puissance sont soudés sur la carte afin de gérer l'adressage des modes et des éléments.

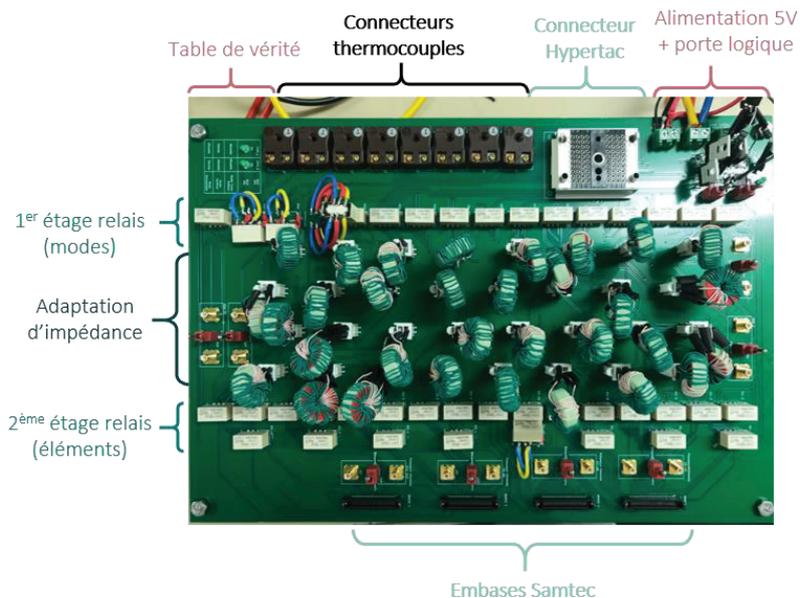


Figure IV. 35 : Carte électronique permettant le pilotage du transducteur en mode Horizontal, Vertical et Croix Entière. Les 192 éléments sont répartis sur 32 voies d'amplification.

Des relais électromécaniques DPDT 2A alimentés en 5V ont été choisis pour réaliser l'adressage des signaux de puissance (**Figure IV. 36**). En particulier, le choix s'est porté sur la référence EE2-5NUH-L qui possède deux circuits de puissance pour un circuit de commande, qui permet alors de réduire le nombre de relais présents sur la carte et ainsi limiter son encombrement. Ces relais fonctionnent comme des interrupteurs, permettant la commutation d'une entrée entre deux sorties. La commutation des interrupteurs est commandée par un électroaimant ; lors de la présence d'une tension aux bornes de la bobine du relais, un champ électromagnétique est créé induisant alors une force de Lorentz sur le mobile aimanté et permettant ainsi une modification de l'aiguillage des signaux. Les relais permettent alors de changer automatiquement de mode de fonctionnement et le regroupement des éléments au cours d'un traitement en modifiant l'état des deux signaux de commutations COM 1 et COM 2 présents sur le multiplexeur de l'amplificateur.

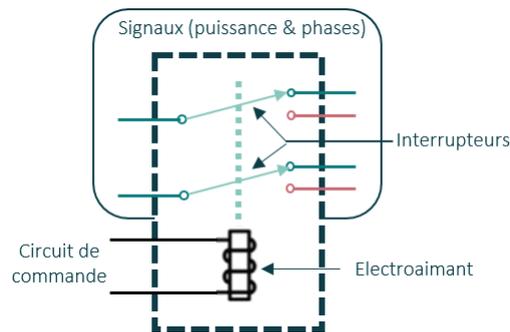


Figure IV. 36 : Schéma de principe de fonctionnement d'un relais DPDT.

Une porte logique NOR réalisée avec des transistors MOSFET et un premier étage de 16 relais permet dans un premier d'adresser chaque voie d'amplification sur un mode de fonctionnement. Un exemple partiel est donné en **Figure IV. 37** pour les voies d'amplification 1 à 6.

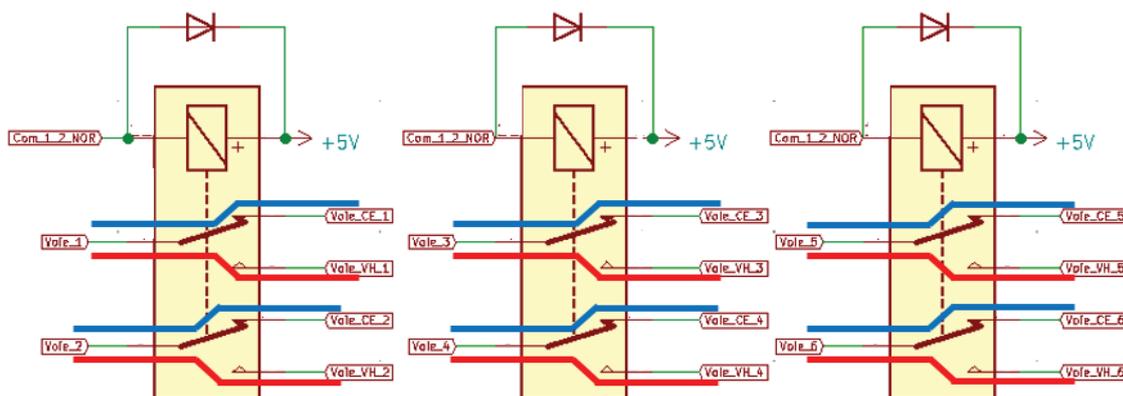


Figure IV. 37 : Schéma de principe de fonctionnement du premier étage de relais pour adresser le mode de fonctionnement du transducteur. Lignes bleues : mode CE, lignes rouges : mode V et H.

Une fois le mode de fonctionnement déterminé, les signaux traversent le réseau des 32 transformateurs d'adaptation d'impédance du mode de fonctionnement concerné, puis un deuxième et dernier étage de relais permet alors l'adressage des éléments pour le mode choisi. Un exemple partiel est également donné en **Figure IV. 38** pour l'adressage des éléments 1 à 8 du transducteur.

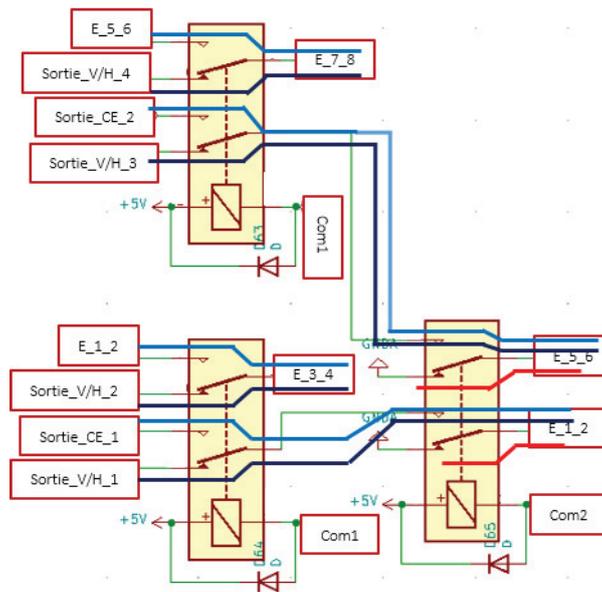


Figure IV. 38 : Schéma de principe de fonctionnement du deuxième étage de relais pour adresser l'activation et le regroupement des éléments selon le mode de fonctionnement du transducteur. Lignes bleues : mode CE, lignes rouges : mode V et H

Des points de mesures sont aussi présents sur cette deuxième carte électronique. La table de vérité déterminant le mode de fonctionnement selon l'état des signaux de commutation COM 1 et COM 2 du multiplexeur de l'amplificateur est indiquée sur la carte elle-même (avec deux LED témoins) et est donnée ci-après :

COM 1	COM 2	Porte NOR	MODE CE	MODE V	MODE H
0	0	1	1	0	0
1	0	0	0	1	0
0	1	0	0	0	1

Tableau IV. 8 : Table de vérité de l'activation des modes de fonctionnement selon l'état des signaux de commande COM 1 et COM 2.

Afin de pouvoir piloter les 128 éléments des 4 secteurs centraux sur 32 voies d'amplification, les éléments étaient regroupés 2 par 2 pour les modes Vertical (V) et Horizontal (H) et par paquets de 4 pour le mode Croix Entière (CE).

En conclusion, deux cartes électroniques ont été réalisées afin de pouvoir piloter les quatre modes de fonctionnement prévus pour le transducteur. Les modes Vertical et Horizontal étant équi surfacique, trois réseaux d'adaptation d'impédance ont été effectués pour pouvoir maximiser le pourcentage de puissance transmise pour chacun des quatre modes.

5.4 ADAPTATION D'IMPEDANCE

Le transducteur (charge) et l'amplificateur (source) sont connectés ensemble à travers les cartes électroniques présentées en section 4.3 de ce chapitre. Chacun d'eux est caractérisé par une impédance

électrique qui leur est propre. Si ces valeurs sont différentes alors une portion de l'énergie électrique est réfléchiée à l'interface entre les deux appareils. Plus la différence d'impédance des deux entités sera grande, plus le pourcentage de puissance réfléchiée sera élevé. Les amplificateurs ont une impédance électrique de sortie purement réelle de 50Ω. Ainsi, pour maximiser le taux de puissance transmise au transducteur à sa fréquence nominale, il est nécessaire de réaliser une adaptation d'impédance. Il existe diverses méthodes d'adaptation d'impédance. Pour ce dispositif le choix s'est porté sur un réseau de transformateurs pour leur capacité d'isolation galvanique et leur tolérance aux puissances élevées tout en minimisant les pertes par effet Joule.

a. Matériel et méthode

Un transformateur électrique permet de modifier la tension et l'intensité d'un courant alternatif tout en conservant sa forme et sa fréquence. Pour fabriquer un transformateur, un bobinage est réalisé autour d'une ferrite torique. Deux bobines sont ainsi réalisées sur la ferrite choisie, l'une côté primaire face à l'amplificateur et l'autre au secondaire côté charge (transducteur) (**Figure IV. 39**). Le signal est transmis par rayonnement entre la bobine du circuit primaire et secondaire.

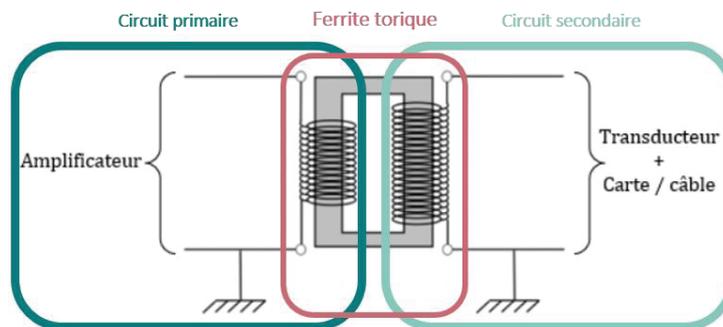


Figure IV. 39 : Schéma électronique d'une adaptation d'impédance par transformateurs.

Préalablement à la réalisation des bobines, une mesure d'impédance a été réalisée pour chaque voies prévue d'amplification et pour chacun des modes à l'aide d'un analyseur de réseau (HP4285A, 75kHz-30MHz), et ce à la fréquence de fonctionnement du transducteur (1,1 MHz). Cet analyseur émet une tension fixe de faible amplitude afin de mesurer l'intensité électrique. Le rapport entre la tension et l'intensité définit alors l'impédance électrique. La valeur d'impédance électrique était mesurée au niveau du connecteur Hypertac afin de prendre en compte l'impédance électrique de toute la ligne de transmission (carte + câbles + transducteur).

Connaissant l'impédance de chaque voie de la ligne de transmission, il est alors possible de déterminer l'adaptation d'impédance nécessaire. En fonction des caractéristiques de la ferrite choisie, le nombre de tours dans le circuit primaire et secondaire est donné par les **Equations IV.6** :

$$N_2 = \sqrt{\frac{L}{A_L}} \quad \text{et} \quad k = \sqrt{\frac{Z_0}{Z_{eq}}} = \frac{N_1}{N_2} \quad \text{donc} \quad N_1 = kN_2 \quad (\text{Equations IV.6})$$

Avec N_2 le nombre de tours dans le circuit secondaire, L l'inductance [μH], A_L l'inductance intrinsèque de la ferrite torique choisie [nH/N^2], k le rapport de transformation du transformateur, Z_0 l'impédance

caractéristique de la ligne voulue $[\Omega]$ soit ici 50Ω , Z_{eq} l'impédance équivalente $[\Omega]$ et N_1 le nombre de tours dans le circuit primaire.

Des essais de tolérance en puissance ont également été réalisés avec des puissances électriques comprises entre 10W et 100W et pour des durées d'exposition de 2s et 10s. Lors de ces insonifications, les coupleurs présents sur chaque voie de l'amplificateur ont permis de mesurer un pourcentage de puissance réfléchi.

b. Résultats

La ferrite torique T72-18 (Amidon, Costa Mesa, Etats-Unis) a été choisie pour réaliser les trois jeux d'adaptation d'impédance de 32 transformateurs chacun. Cette ferrite est composée d'un alliage de 18 métaux différents.

Les **Equation IV.6** ont permis de donner une estimation théorique du nombre de tours à effectuer pour les circuits primaires et secondaires. Un ajustement a cependant été nécessaire au fur et à mesure de la fabrication des transformateurs. Les impédances électriques avant adaptation étaient très similaires pour les modes Horizontal et Vertical puisqu'avec ces deux modes les éléments sont equi surface (l'impédance d'un transducteur étant directement reliée à sa surface). Les regroupements d'éléments étant très différents (par paquet de 4 ou demi anneau) pour les modes Croix Entière et Sonde Entière, les valeurs d'impédances avant adaptation étaient également différentes (**Figure IV. 40**).

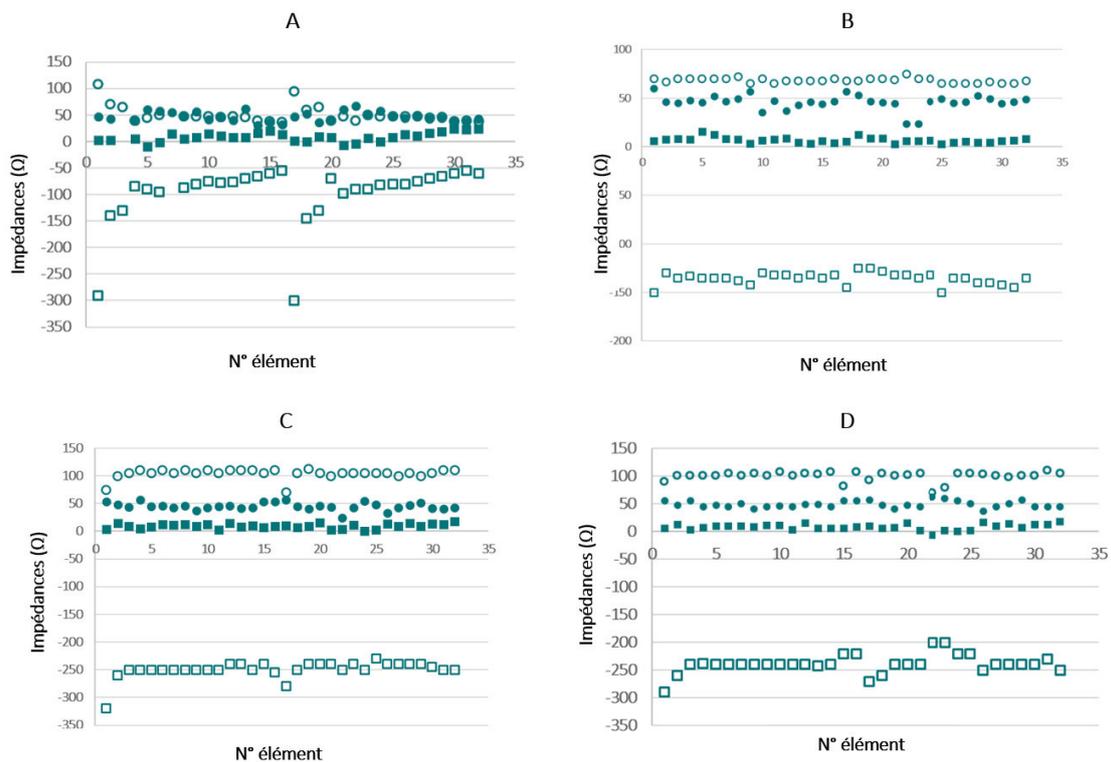


Figure IV. 40 : Impédances électriques sur les 32 voies d'amplification pour chacun des modes de fonctionnement à 1,1 MHz avant et après adaptation d'impédance par transformateurs. A, Sonde Entière. B, Croix Entière. C, Vertical. D, Horizontal. Les ronds pleins et vides représentent respectivement les impédances réelles après et avant adaptation. Les carrés pleins et vides représentent respectivement les impédances imaginaires après et avant adaptation.

Pour les mode Horizontal et Vertical 32 transformateurs identiques ont été réalisés avec 9 tours pour le circuit primaire et 29 tours pour le bobinage côté secondaire. Pour le mode Croix Entière 32 transformateurs ont également été fabriqués, tous sont identiques, avec 10 tours en primaire et 22 tours en circuit secondaire, puisque les éléments sont equi surfaciques. Enfin, pour le mode Sonde Entière pour lequel chaque élément est de surface différente, trois jeux de transformateurs ont été réalisés. Pour les éléments les plus petits (proches de l'ouverture centrale) un bobinage de 7 tours dans le circuit primaire et 31 tours dans le secondaire était nécessaire. Pour les éléments centraux le deuxième jeu de transformateurs avait 10 tours dans côté primaire et 24 côté secondaire. Les plus grands éléments proches de l'extrémité du transducteur avaient des transformateurs avec 14 tours dans le circuit primaire et 20 tours en secondaire.

La réalisation de ces bobinages sur les ferrites T72-18 a permis de ramener l'impédance électrique réelle des éléments à 50Ω avec une impédance électrique imaginaire presque nulle avec une tolérance de $\pm 15\Omega$ (Figure IV. 40). En moyenne sur les quatre modes de fonctionnement l'impédance réelle et imaginaire des éléments était respectivement de $48,7 \pm 5,9\Omega$ et $7,7 \pm 5,3\Omega$. Les impédances réelles et imaginaires avant et après adaptation de chaque mode sont données sur le Tableau IV. 9 :

Mode	SE	CE	V	H
Impédance réelle avant adaptation [Ω]	$50,8 \pm 15,6$	$68,3 \pm 2,4$	$104,1 \pm 9,0$	$99,7 \pm 8,6$
Impédance réelle après adaptation [Ω]	$46,8 \pm 9,3$	$46,0 \pm 7,7$	$45,1 \pm 6,7$	$48,7 \pm 5,9$
Impédance imaginaire avant adaptation [Ω]	$-97,4 \pm 56,8$	$-135,5 \pm 6,1$	$-294,4 \pm 15,5$	$-239,1 \pm 17,3$
Impédance imaginaire après adaptation [Ω]	$8,5 \pm 5,6$	$6,6 \pm 2,9$	$9,4 \pm 4,4$	$7,7 \pm 5,3$

Tableau IV. 9 : Impédances avant et après adaptation pour chaque mode. SE = sonde entière, CE = croix entière, V = vertical, H = horizontal.

Des essais de tolérance en puissance ont également été réalisés avec des puissances électriques comprises entre 10W et 100W et pour des durées d'exposition de 2s et 10s. Lors de ces insonifications, les coupleurs présents sur chaque voie de l'amplificateur ont permis de mesurer un pourcentage de puissance réfléchi compris entre 2% et 15% selon les voies. Sur la base de ces mesures, le dispositif est prêt à être calibré et utilisé en conditions de traitements.

6. CONCLUSION

L'objet principal de ce Chapitre 4 était la définition des caractéristiques d'un nouveau transducteur torique dédié à des traitements HFIU complètement non invasif du tissu hépatique.

Tout d'abord, les contraintes de transmission ultrasonore liées à l'anatomie humaine de l'abdomen et du système digestif ont été évaluées. Des segmentations 3D de la cage thoracique et du foie ont été réalisées chez deux patients âgés d'une soixantaine d'année et atteints de métastases hépatiques. Les segmentations 3D effectuées ainsi que les mesures sur ces dernières et les images scanner ont permis d'identifier deux fenêtres acoustiques de traitement complètement différentes, l'une étant sous la cage thoracique et l'autre ayant les côtes dans le champ ultrasonore. La nécessité de concevoir un transducteur adapté à chacune des fenêtres acoustiques a ainsi été déterminée. Les travaux de ce projet de thèse se sont donc orientés sur la conception d'un transducteur dédié aux traitements HIFU non

invasif du tissu hépatique qui sera tout d'abord évalué pour la fenêtre anatomique de traitement sous-costale. Les données récupérées à partir des acquisitions scanner ont permis de définir les paramètres géométriques de ce nouveau transducteur.

Afin de pouvoir élargir le volume de traitement sans déplacement mécanique du transducteur, le principe de focalisation multi-torique développé lors de précédents travaux a été appliqué sur cette première version de géométrie. Bien que la focalisation héli-torique permette de déplacer latéralement la zone de recouvrement, ces dépôts de pression maximale présents sur l'axe acoustique résultait davantage en un allongement du volume traité potentiellement dangereux plutôt que d'un élargissement. Selon cette première étape de simulations numériques, l'application de ce principe de focalisation apparaissait donc limitée avec un risque de lésion dans les tissus sous-cutanés. L'étude numérique pour déterminer les paramètres finaux du transducteur a donc été enrichie afin de comprendre au mieux ce phénomène de dépôt de pression indésirable sur l'axe acoustique. Alors que l'impact de nombreux paramètres (diamètre de l'ouverture centrale, découpage des éléments) ont été testés sans résultat probant, l'étude numérique a finalement permis d'identifier qu'appliquer une tronçature sur la surface active du transducteur maximisait le dépôt de pression dans la zone de recouvrement déviée de l'axe acoustique tout en minimisant le dépôt de pression indésirable sur l'axe acoustique. Une tronçature optimale de 33% de la surface initiale a été identifiée quelque soient les caractéristiques du transducteur.

Basé sur ces observations, les paramètres finaux du nouveau transducteur ont été fixés avec un rayon de courbure de 130 mm, un diamètre d'anneau focal de 20 mm, un diamètre extérieur et intérieur de 120 mm et 45 mm respectivement et une fréquence de fonctionnement de 1,1 MHz. Ce transducteur composé de 32 anneaux intègre une nouvelle découpe en forme croix. La surface est alors scindée en 8 secteurs dont les 4 centraux s'arrangent en forme de croix. Les deux bandes formant la croix ont chacune une surface égale à 33% de la surface totale, soit le paramètre déterminé optimal par l'étude numérique pour l'élargissement du volume traité dans du tissu hépatique perfusé en focalisation multi-torique. Cette géométrie de transducteur dont la découpe de surface permet une optimisation de la focalisation multi-torique a fait l'objet d'un brevet déposé le 26 février 2021 (N°EP 21305235.0). Quatre modes de fonctionnement sont prévus pour le transducteur ainsi composé de 8 secteurs : Sonde Entière, Croix Entière, Horizontal et Vertical.

Ce nouveau dispositif a ensuite été réalisé. La société Imasonic était en charge de la fabrication du transducteur. Une étude d'image de petite envergure a été menée au laboratoire sur deux volontaires sains afin de choisir la sonde d'imagerie ultrasonore 6C2s (BK Medical, Herlev, Danemark) comme sonde intégrée au centre du transducteur pour le guidage du traitement. Une phase de conception mécanique a été entreprise pour réaliser en CAO les deux pièces principales formant le système de refroidissement du transducteur par vortex. La pièce centrale de l'olive s'est avérée la plus complexe à concevoir puisqu'en plus d'assurer l'évacuation du liquide de refroidissement, elle sert également à intégrer la sonde d'imagerie, elle est pièce support des cartes de soudure de reprise de 192 éléments et du transducteur. Deux cartes électroniques ont été conçues au laboratoire afin de gérer l'adressage des différents modes de fonctionnement et le regroupement des éléments afin de pouvoir piloter le transducteur avec un amplificateur 32 canaux. Une fois les cartes réalisées par la société EMS PROTO, l'adaptation d'impédance a été faite avec des transformateurs pour chaque mode de fonctionnement. La réalisation de l'électronique de commande s'est avérée efficace puisqu'un pourcentage de puissance réfléchi faible compris entre 2% et 15% par voie a été mesuré.

Le dispositif étant fonctionnel, les étapes de caractérisation par mesures de rendement électroacoustique et par mesures de champs de pression ainsi que les premières évaluations de performances thérapeutiques du dispositif en conditions *in vitro* et *in vivo* feront l'objet du Chapitre 5.

CHAPITRE V.
CARACTERISATION DU DISPOSITIF
TONUS ET PREMIERE APPLICATION
PRECLINIQUE

1. CARACTERISATION DU DISPOSITIF

1.1 CALIBRATION DE LA SONDE HIFU

En vue des traitements avec le nouveau dispositif, il est indispensable de connaître la puissance acoustique transmise aux tissus biologiques. Comme expliqué dans le Chapitre 1, le matériau piézoélectrique du transducteur convertit l'énergie électrique en énergie mécanique. Cette conversion dépend du rendement électroacoustique intrinsèque du transducteur. Pour une fréquence donnée, la puissance acoustique délivrée par la sonde de traitement est fonction de la puissance électrique transmise au transducteur et de son rendement intrinsèque.

a. Matériel et méthode

Le rendement électroacoustique de la sonde et de sa ligne de transmission (connecteur hypertac et carte d'adressage avec adaptation d'impédance) a été déterminé par la méthode de Davidson [136], aussi appelée balance acoustique (**Figure V. 1**). Cette méthode consiste à mesurer avec une balance acoustique de précision la force de radiation générée par le transducteur. Concrètement la sonde, équipée de son système de refroidissement, était plongée dans un cristalliseur rempli d'eau dégazée à température ambiante. Un absorbant cylindrique RTV143 fabriqué au laboratoire était positionné au fond du cristalliseur afin d'éviter la création d'ondes stationnaires. L'émission ultrasonore se faisait en direction de l'absorbant et perpendiculairement à la surface de ce dernier. La force de radiation créée par le transducteur pendant l'émission ultrasonore génère une force de poussée sur la surface de l'absorbant qui se traduit par une variation de masse mesurée par la balance de précision (PCB 6000-0/RS, Kern, Allemagne).

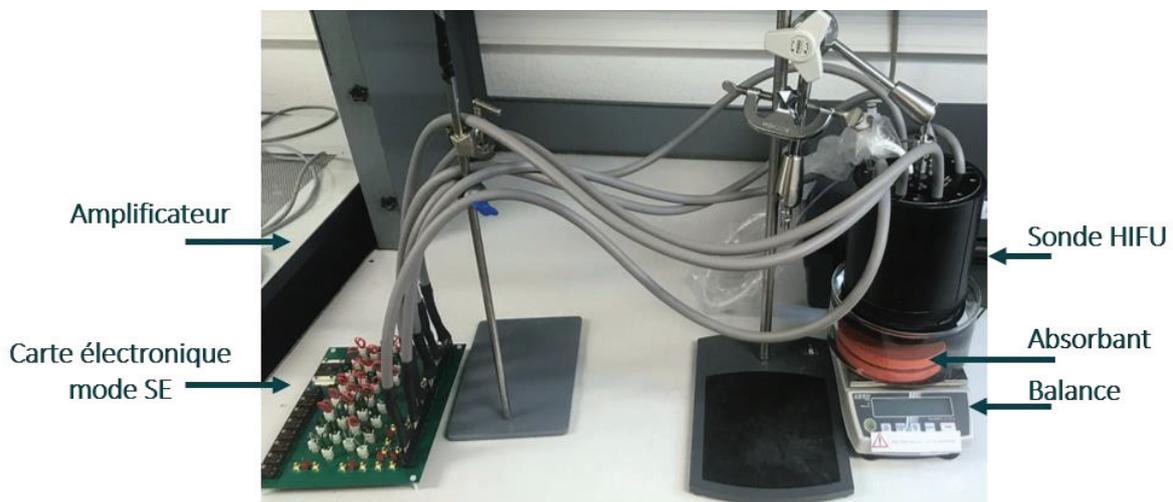


Figure V. 1 : Dispositif expérimental de mesure de rendement acoustique par force de radiation.

Le principe fondamental de la dynamique de déterminer la puissance acoustique délivrée en fonction de la variation de masse mesurée :

$$\sum F = mg \quad (\text{Equation V. 1})$$

avec F la force de radiation [N], m la masse mesurée à la balance [Kg] et g l'accélération [9,81 m.s⁻²].

La puissance acoustique peut s'exprimer comme étant le produit de la force par la vitesse :

$$P_{ac} = F \cdot v \quad (\text{Equation V. 2})$$

avec P_{ac} la puissance acoustique générée par le transducteur [W], F la force de radiation [N] et v la vitesse des ultrasons dans l'eau [$\text{m}\cdot\text{s}^{-1}$].

Il est alors possible de relier la masse mesurée et la puissance acoustique par l'Equation V.3 :

$$P_{ac} = m \cdot g \cdot v = \frac{m}{k} \quad (\text{Equation V. 3})$$

Avec la constante k définie comme étant le facteur de conversion $k = 1/(g \cdot v) = 6,94 \cdot 10^{-5} \text{ Kg}\cdot\text{W}^{-1}$.

Dans le cas d'une émission ultrasonore par un transducteur torique, la force de pression n'est pas normale à la surface de l'absorbant. Pour prendre en compte ce phénomène, la constante k doit être pondérée par l'angle d'incidence médian θ [rad] du faisceau ultrasonore :

$$k_T = k \cdot \cos(\theta) \quad \text{et ainsi} \quad P_{ac} = \frac{m}{k_T} \quad (\text{Equation V. 4})$$

L'angle d'incidence médian θ (Figure V. 2) se calcule selon les Equations V.5 :

$$\theta = \frac{\theta_{max} - \theta_{min}}{2} \quad \text{avec} \quad \sin(\theta_{max}) = \frac{d + R_{EXT}}{R_C} \quad \text{et} \quad \sin(\theta_{min}) = \frac{d + R_{INT}}{R_C} \quad (\text{Equations V. 5})$$

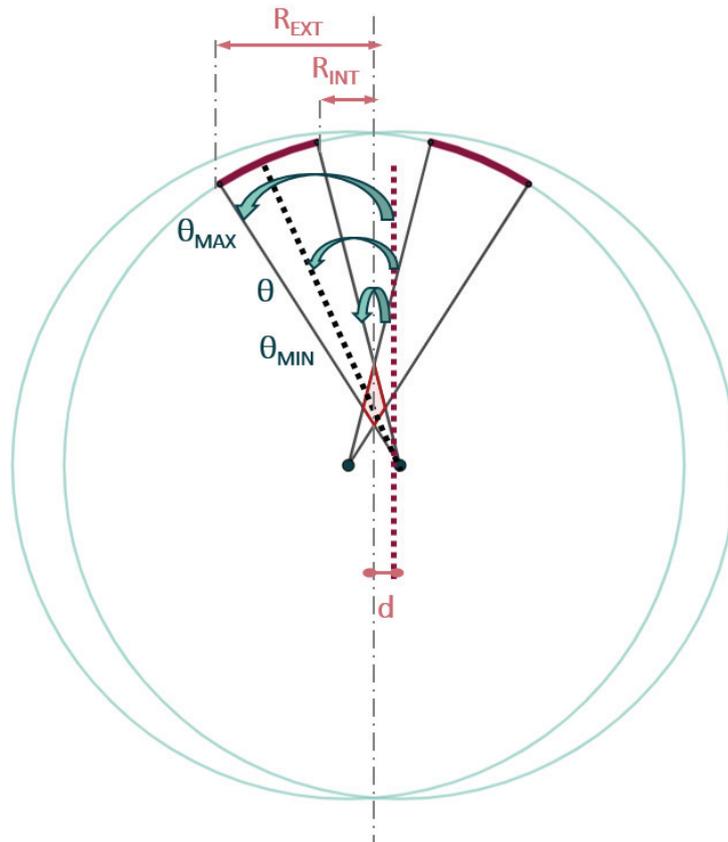


Figure V. 2 : Schéma représentant les angles d'incidence des faisceaux ultrasonores d'un transducteur torique.

Pour cette géométrie de transducteur, l'angle médian θ était égal à 0,41 rad soit une constante k_T égale à $k_T = 63,62 \text{ mg.W}^{-1}$. L'atténuation de l'eau étant considérée négligeable, la mesure de masse permet de déterminer directement la puissance acoustique générée par le transducteur. Les mesures de rendement électroacoustique étaient réalisées pour chacun des quatre modes de fonctionnement du transducteur.

L'amplificateur de puissance utilisé était identique à celui présenté dans les sections précédentes. Les deux cartes électroniques assurant l'adressage des modes de fonctionnement et des éléments ainsi que l'adaptation d'impédance étaient utilisées. Deux lecteurs thermocouples (PCE-T390, PCE instrument, Soultz-sous-Forets, France) à quatre entrées permettaient de contrôler la température du transducteur. L'amplificateur IGT avait une sortie 0-5V pour l'alimentation de la carte électronique assurant les modes Vertical, Horizontal et Croix Entière. Quatre sorties supplémentaires 0-5V de commutation étaient également présentes en face avant pour piloter l'adressage des modes. Pour chaque mode de fonctionnement choisi, l'état logique des signaux de commutation COM 1 et COM 2 était mis à 0 ou à 1 selon la Table de vérité précédemment détaillée dans le Chapitre 4 (**Tableau IV. 8**) via le logiciel IGT controller de pilotage de l'amplificateur. Des coupleurs bidirectionnels présents sur chaque voie d'amplification de l'amplificateur permettait une mesure de la puissance électrique émise et réfléchi. Ces 2 x 32 signaux étaient affichés sur l'interface utilisateur et permettaient de connaître la puissance transmise à la ligne de transmission (câble + carte + sonde). Un wattmètre de précision PRM392.4017.04 (Rhode&Swartz, Munich, Allemagne) avec sa sonde de mesure (Nap27, Rhode&Swartz, Munich, Allemagne) était connecté sur la voie 1 entre la sortie d'amplificateur et l'entrée de l'adaptation d'impédance pour vérifier les valeurs retournées par les coupleurs.

Dans un premier temps, les mesures de rendement étaient acquises à consigne de puissance fixe de 43 W sur une plage de fréquence allant de 0,9 MHz à 1,6 MHz avec un balayage de 0,1 MHz afin de connaître le rendement à différentes fréquences de fonctionnement et de vérifier la fréquence de résonance du transducteur. Dans un second temps, ces mesures étaient répétées avec un balayage en puissance afin de connaître la courbe de calibration du dispositif et la puissance acoustique émise par la sonde pour chacun des modes de fonctionnement du transducteur. Ces mesures étaient réalisées à la fréquence de fonctionnement du transducteur (1,1 MHz) avec un temps d'émission de 1 seconde afin d'éviter une perturbation de la mesure par déformation de l'absorbant. La variation de masse était mesurée pour des consignes de puissance allant de 0 à 80 bits par pas de 10.

b. Résultats

Les mesures réalisées caractérisant l'ensemble du dispositif (connecteur, câble, carte électronique, adaptation d'impédance et transducteur) pour les quatre modes de fonctionnement montraient un rendement moyen du dispositif de 62% à 1,1 MHz (**Figure V. 3.C**). La puissance acoustique délivrée par la sonde HIFU augmentait linéairement avec la puissance électrique transmise (**Figure V. 3.B**). Les mesures de rendement en fonction de la fréquence de fonctionnement étaient effectuées pour les modes Sonde Entière et Horizontal (**Figure V. 3.A**) et mettaient en évidence un rendement maximal de 59% pour des fréquences comprises entre 1MHz and 1,2 MHz.

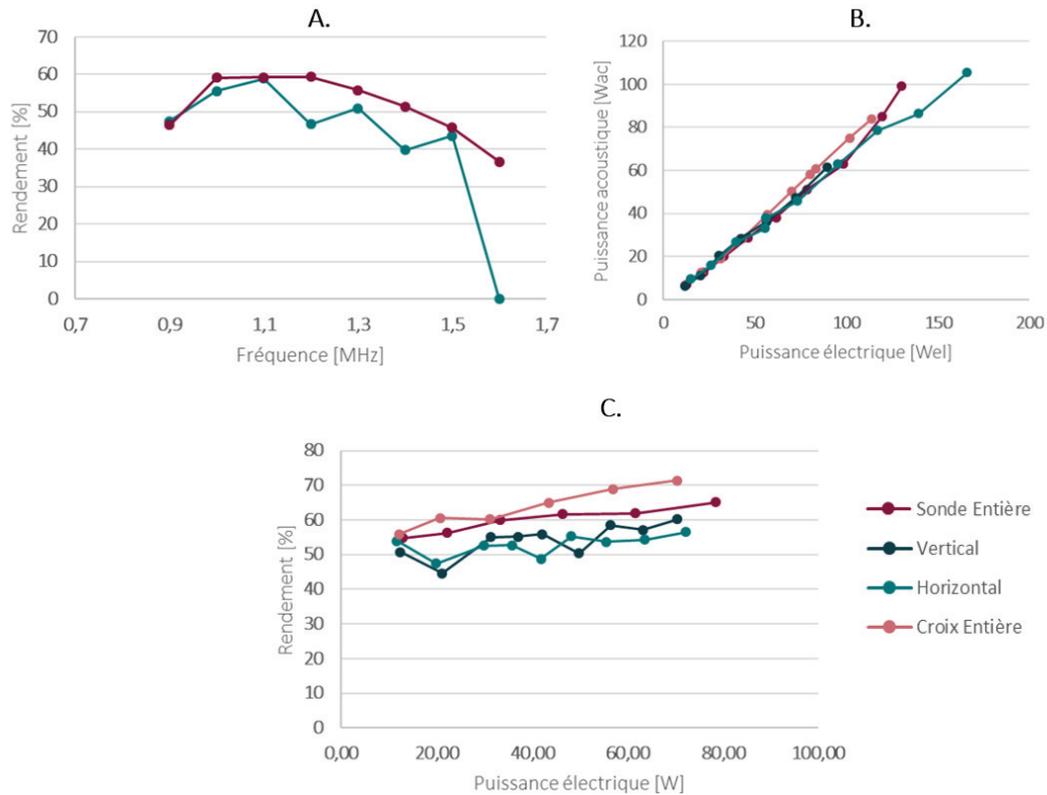


Figure V.3 : A, Evolution du rendement acoustique en fonction de la fréquence pour le mode Sonde Entière et Horizontal. B, Evolution de la puissance acoustique générée par le transducteur en fonction de la puissance électrique transmise au transducteur pour chacun des modes. C, Evolution du rendement en fonction de la consigne de puissance pour les quatre modes.

1.2 MESURE DE CHAMPS DE PRESSION

a. Matériel et Méthode

Sonde HIFU TONUS

Le transducteur avait un diamètre actif de 12 cm et une ouverture en son centre de 45 mm de diamètre pour permettre l'insertion d'une sonde d'imagerie ultrasonore. Le rayon de courbure de ce transducteur était de 130 mm. La géométrie torique du transducteur générait deux zones focales : un anneau de 20 mm de diamètre à 130 mm de profondeur et une zone en forme de cerf-volant située entre l'anneau et le transducteur, à une profondeur comprise entre 100 et 110 mm. Cette zone focale secondaire était le résultat de la superposition de tous les faisceaux émis par la surface torique.

Le transducteur, dont la fréquence de travail était de 1,1MHz, était divisé en 192 éléments indépendants en forme d'anneaux concentriques répartis en 8 secteurs dont les 4 secteurs centraux formaient une croix. Le dispositif HIFU présentait 4 modes de fonctionnement comme précédemment décrit (**Figure IV. 20**) : surface entière (ES, 8 secteurs), vertical (V, 2 secteurs verticaux activés), horizontal (H, 2 secteurs horizontaux activés), croix entière (C, 4 secteurs formant la croix activés). La bande verticale ou horizontale qui était activée pour les modes V et H représentait une portion active de 33% de la surface totale du transducteur. Le passage d'un mode de fonctionnement à l'autre était assuré par les deux cartes électroniques assurant l'adressage des modes. Pour chaque mode, tous les éléments activés sont regroupés sur 32 voies d'amplification. L'amplificateur de puissance à 32 canaux (Image Guided

Therapy, Pessac, France) précédemment décrit était utilisé pour piloter les éléments du transducteur en phase et en amplitude. La phase et l'amplitude étaient codées sur 8 bits.

Banc de mesure

Le banc de mesure du champ de pression est illustré **Figure V. 4**. La sonde HIFU était immergée dans une cuve (Precision Acoustics, Dorchester, Angleterre) remplie d'eau dégazée et distillée à température ambiante. Le boîtier contenant le transducteur et son électronique n'étant pas étanche, le dispositif était partiellement immergé de sorte à ce que seul le transducteur soit entièrement dans l'eau. Un absorbant a été placé au fond du réservoir pour éviter les ondes stationnaires.

L'acquisition du champ de pression était réalisée par un hydrophone (HGL-0200 S/N 1112, Onda, Etats-Unis) dont la sensibilité à 1,1 MHz était de $0,9 \cdot 10^{-7} \text{ V} \cdot \text{Pa}^{-1}$. L'hydrophone était placé en regard du transducteur et était centré sur son axe acoustique. Il était également connecté à un préamplificateur (DC Block-AH-2010-DCBNS, Onda, CA, USA). Le diamètre de l'élément actif du capteur de pression était de $200 \mu\text{m}$ (HGL-0200, Onda, CA, USA). L'hydrophone était fixé à un système de micro-positionnement x-y-z (Precision Acoustics, Dorchester, Angleterre) afin de pouvoir être déplacé dans les trois directions orthogonales. L'ensemble du banc de mesure était contrôlé à l'aide du logiciel UMS du fournisseur (V3.4.2.83, Precision Acoustics, Dorchester, Angleterre). Le logiciel UMS était également utilisé pour acquérir le signal mesuré par l'hydrophone via l'oscilloscope. La valeur RMS (Root Mean Square) du signal sinusoïdal mesuré était utilisée pour caractériser l'amplitude de la pression acoustique.

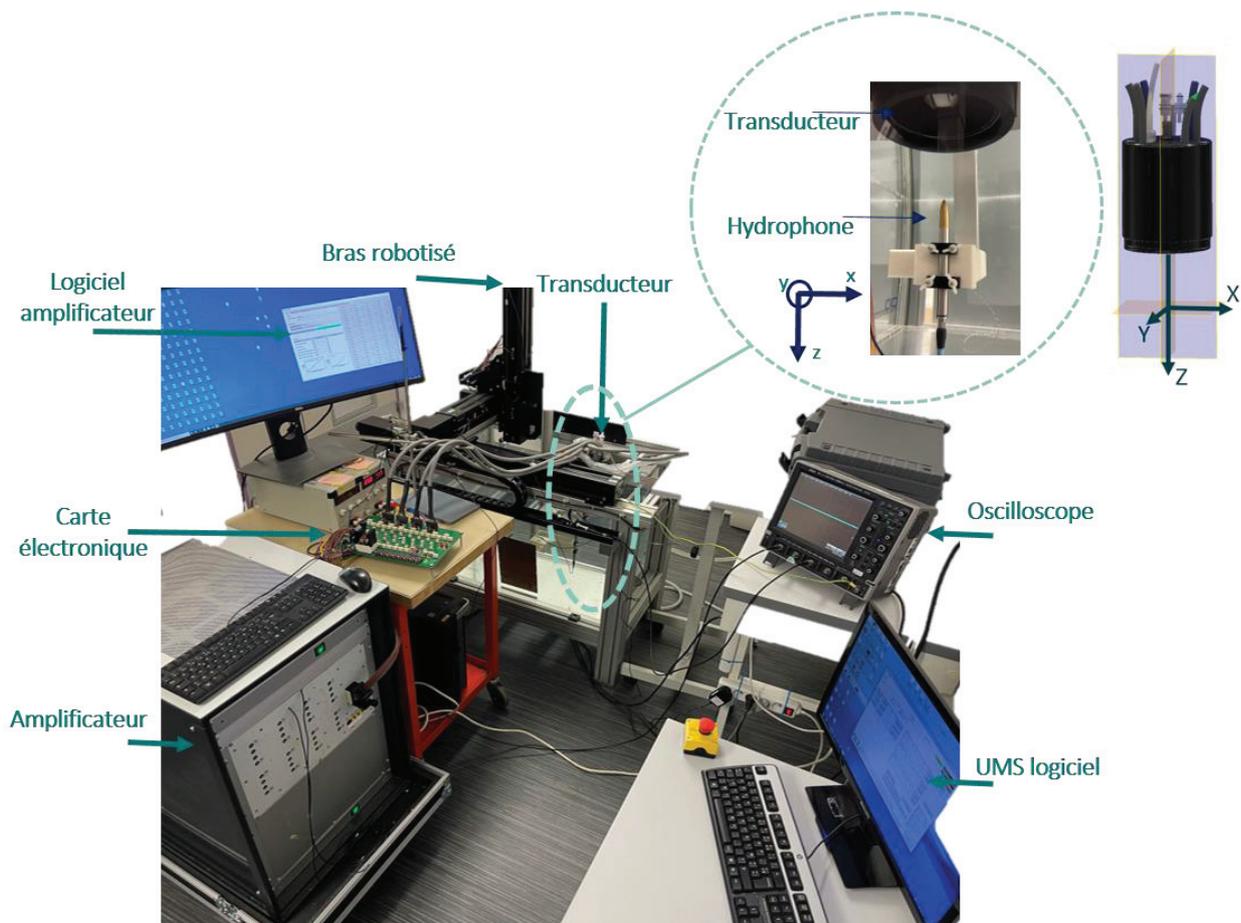


Figure V. 4 : Dispositif expérimental d'acquisition des champs de pression.

Procédure expérimentale

Les éléments activés étaient excités par trains d'ondes sinusoïdales d'une durée de 30 μ s. La voie 1 de la carte électronique était directement reliée à l'oscilloscope afin d'avoir un signal de déclenchement qui servait à synchroniser l'émission d'ultrasons, l'acquisition du signal et le déplacement de l'hydrophone. La puissance acoustique délivrée par le transducteur était inférieure à 1 W pour éviter un échauffement à la surface de l'hydrophone ou la création de bulles de cavitation. Les acquisitions étaient échantillonnées avec une résolution spatiale de 0,3 mm soit environ $\lambda/3$. Pour chaque mode, l'émission HIFU était caractérisée en focalisation naturelle sur le plan XY à la profondeur Z=130mm de l'anneau focal du transducteur torique. Des mesures étaient également effectuées le long de la direction de propagation de l'onde, c'est-à-dire le plan XZ, en focalisation naturelle et en focalisation multi-torique basculée de 5° afin de comparer les mêmes plans d'émission que ceux utilisés pour les simulations numériques. Les acquisitions sur le plan XZ résultaient en une matrice de 335 points sur l'axe Z et de 235 points sur l'axe X. La zone de recouvrement était décalée de l'axe acoustique par une rotation de 5° des faisceaux en appliquant des retards identiques à ceux des simulations numériques du Chapitre 4, correspondant ainsi à un décalage de 9 mm de l'axe acoustique.

b. Résultats

La **Figure V. 5** montre les champs de pression de l'anneau de focalisation en focalisation naturelle sur le plan XY à la profondeur Z = 130 mm et ce pour chaque mode. Pour le mode Sonde Entière, l'anneau de focalisation était complet puisque toute la surface du transducteur était activée. L'anneau présentait un diamètre de 20 mm conformément aux attentes. Les acquisitions en mode Horizontal et Vertical donnaient lieu à des anneaux de focalisation tronqués. Il était alors possible d'observer deux portions d'anneaux espacées de 20 mm l'une de l'autre. Concernant le mode Croix Entière, quatre tâches focales caractéristiques étaient observées comme attendu.

Une fois les caractérisations des modes de fonctionnement effectuées sur le plan de l'anneau focal, les modes Sonde Entière et Horizontal étaient également caractérisés en focalisation naturelle pour les plans XZ et YZ dans la direction de propagation. Les champs de pression normalisés et seuillés à -6dB pour les modes Sonde Entière et Horizontal sont illustrés **Figure V. 6**. Sur ces plans d'acquisitions, les trois zones focales caractéristiques de la géométrie torique étaient observables : l'anneau de focalisation à Z = 130 mm et d'un diamètre de 20 mm, le point au centre de l'anneau à Z = 130 mm et la zone de recouvrement située entre 94 mm et 112 mm de profondeur sur l'axe acoustique. La troncature appliquée sur le mode Horizontal modifiait la distribution de la pression dans le champ ultrasonore.

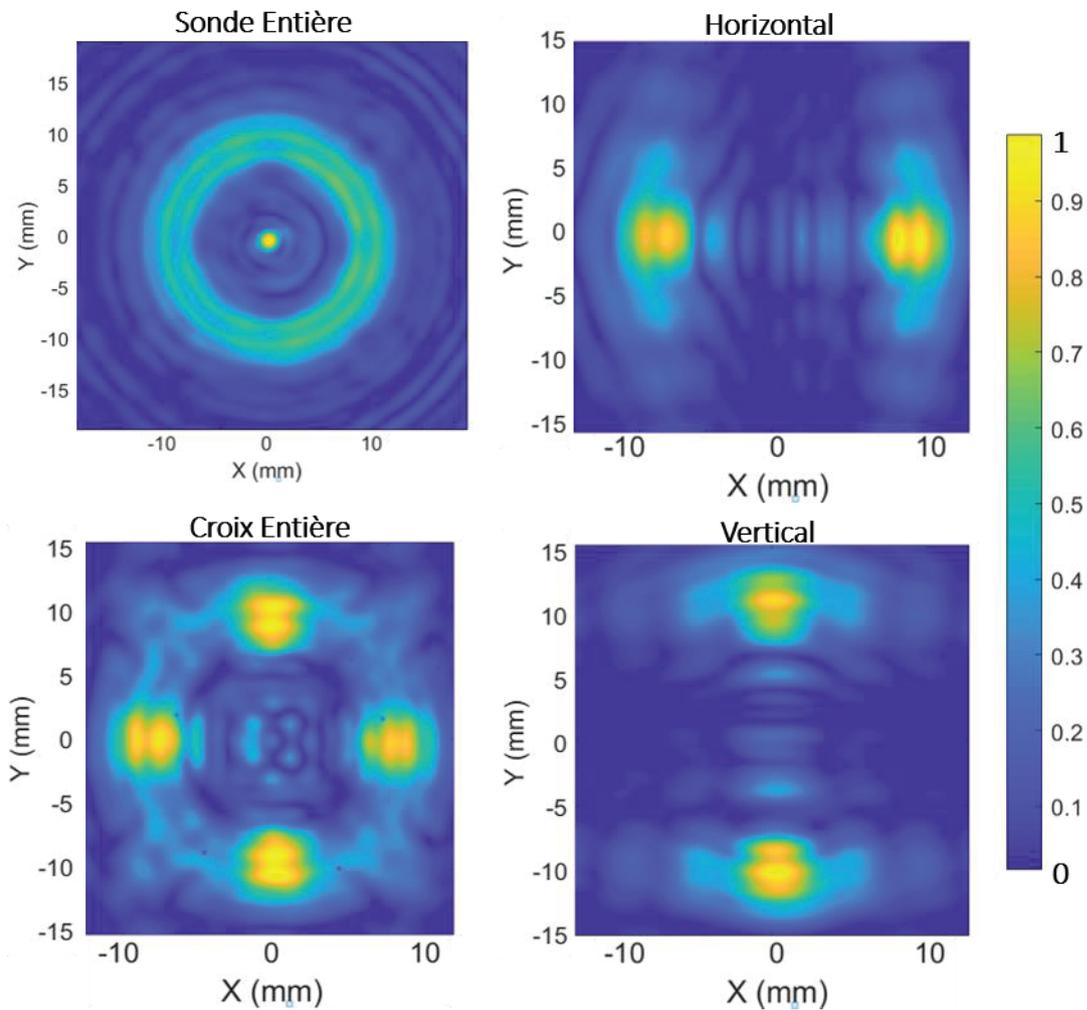


Figure V. 5 : Champs de pression réalisés en focalisation naturelle et mesurés dans le plan XY de l’anneau focal à la profondeur $Z=130$ mm pour chacun des modes. Chaque carte de pression est normalisée par rapport à son maximum respectif.

Pour la suite des études de ce chapitre, seuls les modes Sonde Entière et Horizontal seront utilisés. Afin de simplifier le discours, ils seront appelés Sonde Entière ($S=100\%$) et Sonde Tronquée ($S=33\%$).

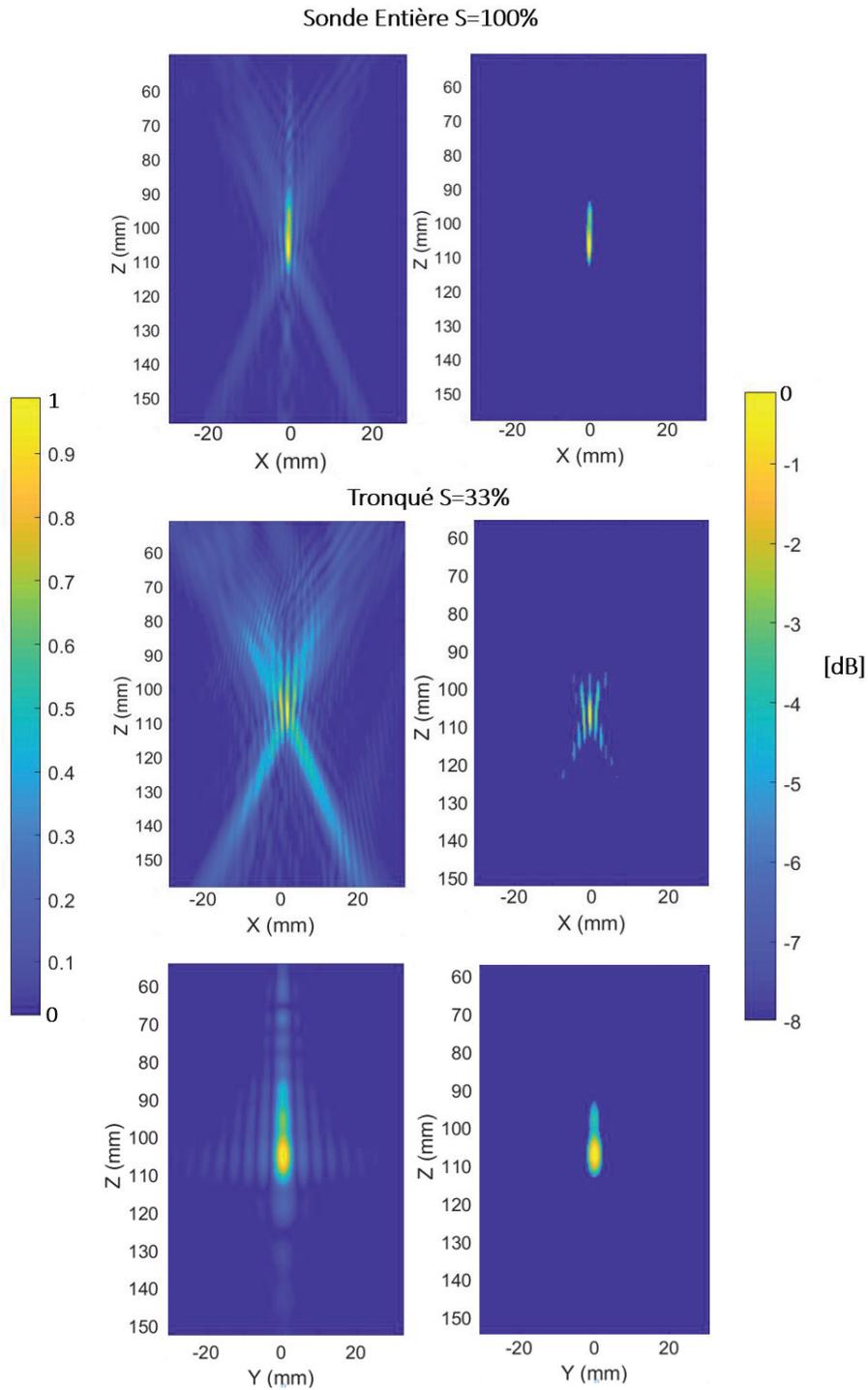


Figure V. 6 : Champs de pression en focalisation naturelle dans les plans XZ et YZ pour les modes Sonde Entière (S=100%) et Tronqué (S=33%). Sur la colonne de gauche chaque carte de pression est normalisée par rapport à son maximum respectif. La colonne de droite représente les champs seuillés à -6dB. Pour toutes les images, le transducteur est situé en haut de l'image et le transducteur émet vers le bas.

Les mesures de champs de pression présentées dans cette section étaient également conduites dans l'objectif de valider le gain de pression apporté dans la zone de recouvrement déviée par une troncature de la surface active mis en évidence dans le Chapitre 4. Le transducteur ayant quatre modes de fonctionnement, les mesures permettaient la confrontation entre valeurs numériques et expérimentales pour les modes Sonde Entière (SE, $S=100\%$) et Tronqué ($S=33\%$).

Dans un premier temps, l'émission ultrasonore était caractérisée en mode Sonde Entière et Tronqué en focalisation multi-torique dite basculée de 5° de l'axe acoustique. La **Figure V. 7** présente les champs de pression normalisés pour ces deux modes de fonctionnement. Comme expliqué dans la section 1.2.a du Chapitre V, appliquer une matrice de rotation de 5° sur la focalisation naturelle permettait de décaler la zone de recouvrement de 9,2 mm de l'axe acoustique. Conformément aux attentes théoriques, les coordonnées des deux demi anneau étaient bien en $Z = 128,6$ mm, $X = -21$ mm et $Z = 130$ mm, $X = -1$ mm. Les acquisitions sur le plan XY, montraient le décalage de 9,2 mm de la zone de recouvrement pour les deux modes de fonctionnement.

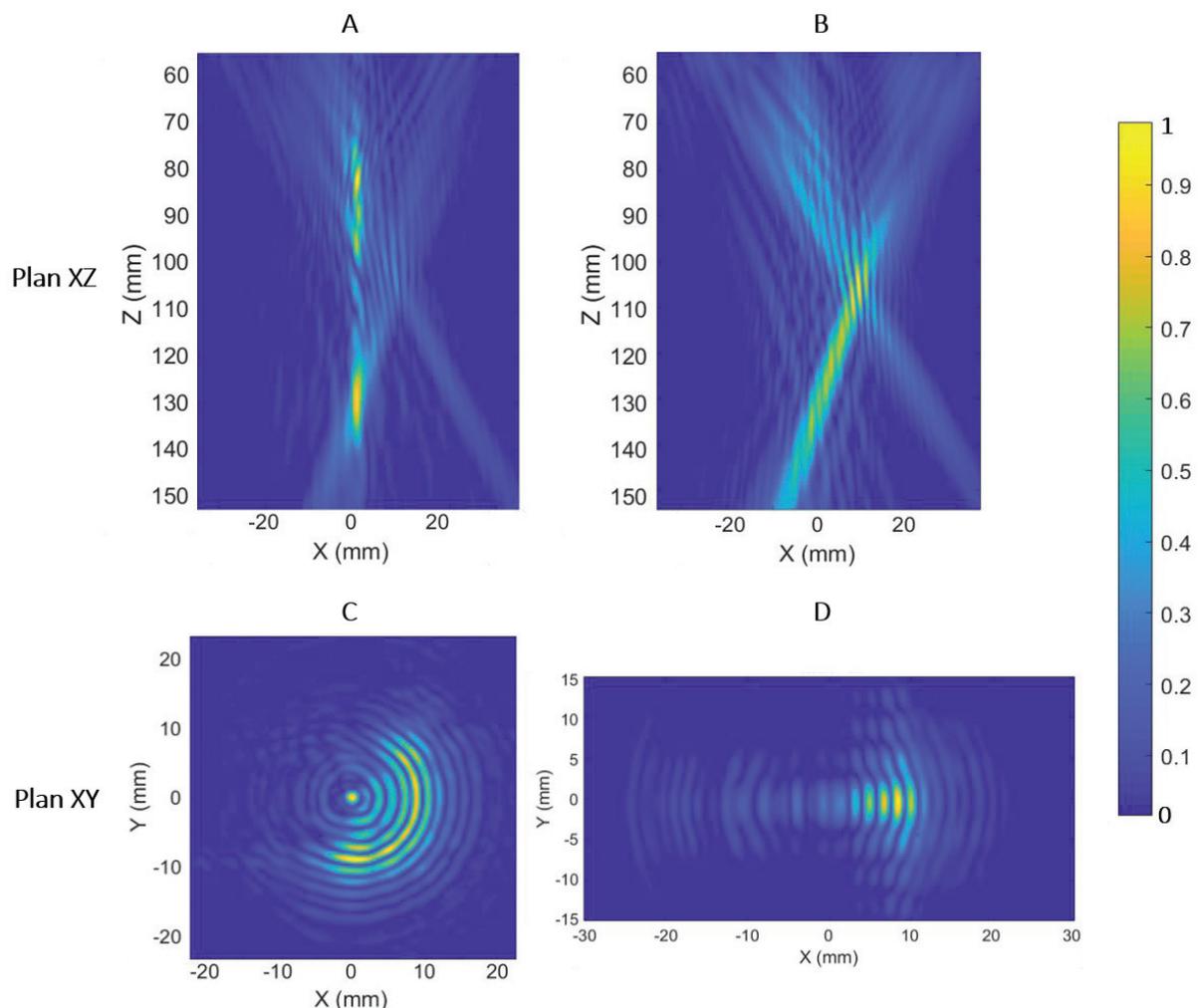


Figure V. 7 : Champs de pression en focalisation naturelle multi-torique basculée de 5° à droite de l'axe acoustique en mode Sonde Entière $S= 100\%$ (colonne de gauche) et Tronqué $S=33\%$ (colonne de droite). La ligne du haut représente l'émission ultrasonore dans le plan de propagation XZ. La deuxième ligne correspond aux champs de pression acquis dans le plan XY (perpendiculaire au sens de propagation) à la profondeur $Z= 107$ mm, soit la profondeur du point de pression maximale P_{max} de la zone de recouvrement décalée. Chaque carte de pression est normalisée par rapport à son maximum respectif. Pour les acquisitions dans le plan XZ, le transducteur est situé en haut de l'image et le transducteur émet vers le bas. A, Carte de pression mode SE ($S=100\%$) dans le plan XZ. B, Carte de pression mode Tronqué ($S=33\%$) dans le plan XZ. C, Carte de pression mode SE ($S=100\%$) dans le plan XY. D, Carte de pression mode Tronqué ($S=33\%$) dans le plan XY.

La **Figure V. 8** illustre les champs de pression dans l'eau simulés normalisés, mesurés normalisés et seuillés à -6dB pour une focalisation naturelle multi-torique basculée de 5° à droite de l'axe acoustique et pour les modes de fonctionnement Sonde Entière (S=100%) et Sonde Tronquée (S=33%). Les champs de pression numériques sont normalisés par rapport au maximum du mode Sonde Entière (S=100%). De façon analogue, les champs de pression mesurés sont normalisés par rapport au maximum du mode Sonde Entière (S=100%). Cette focalisation basculée correspond à un décalage de 9,2 mm de l'axe acoustique du point de pression maximale P_{max} situé dans la zone de recouvrement décalée. Les champs seuillés à -6dB montraient un dépôt uniquement sur l'axe acoustique pour le mode Sonde Entière (S=100%). Un dépôt maximal de pression était mesuré dans la zone de recouvrement décalée de 9,2 mm de l'axe acoustique avec le mode Sonde Tronquée (S=33%).

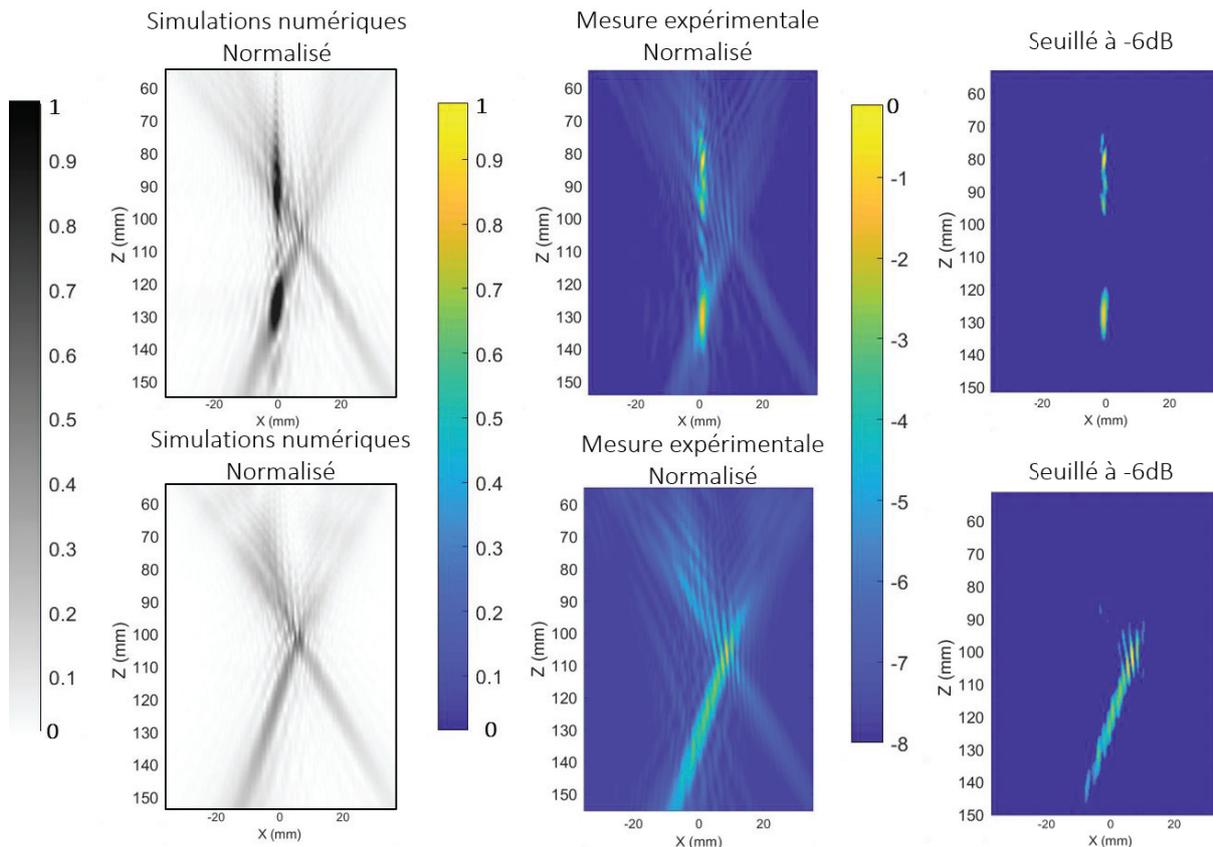


Figure V. 8 : Champs de pression en focalisation naturelle multi-torique basculée de 5° à droite de l'axe acoustique en mode Sonde Entière (S=100%) et Sonde Tronquée (S=33%) dans le plan XZ. La ligne du haut représente les champs de pression du mode Sonde Entière (S=100%). La ligne du bas représente les champs de pression du mode Sonde Tronquée (S=33%). La colonne de gauche rappelle les champs simulés dans l'eau. Ces deux cartes de pression sont normalisées par rapport au maximum du champ de pression simulé en mode Sonde Entière. La colonne du milieu indique les champs mesurés dans l'eau. Ces deux cartes de pression sont normalisées par rapport au maximum du champ de pression mesuré en mode Sonde Entière. La colonne de droite montre les champs mesurés dans l'eau et seuillés à -6dB. Pour toutes les acquisitions, le transducteur est situé en haut de l'image en émettant vers le bas.

Dans un deuxième temps, des relevés de pression quantitatifs étaient effectués sur les champs mesurés aux mêmes points remarquables mentionnés dans le Chapitre 4 **Figure IV. 13** afin de quantitativement comparer les résultats numériques et expérimentaux. Les résultats de l'étude numérique du Chapitre 4 sont rappelés sur la **Figure V. 9** qui décrivait l'évolution de la pression sur l'axe acoustique (courbe noire) et dans la zone de traitement (courbe grise) en fonction de la surface active du transducteur. Plus précisément, lorsque le transducteur était scindé en deux surfaces émettrices égales (mode Sonde

Entière, $S=100\%$), en appliquant une unique découpe radiale en focalisation multi-torique, la pression était maximale sur l'axe et minimale dans la zone de traitement voulue. En conséquence, la zone traitée était plus longue que large (**Figure IV. 15**). En appliquant une découpe radiale supplémentaire de sorte à obtenir une sonde tronquée (mode Tronqué, $S=33\%$) de 33% de la surface initiale, on constate que la pression est maximale dans la zone de recouvrement décalée de l'axe acoustique et non sur l'axe acoustique.

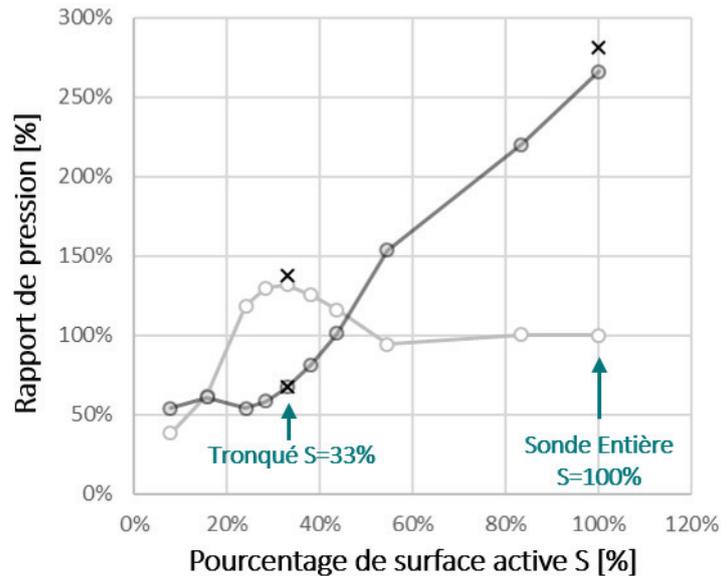


Figure V. 9 : Evolution de la pression sur l'axe (ligne noire) et dans la zone de traitement décalée de l'axe (ligne grise) en fonction du pourcentage de surface active S du transducteur, basé sur l'étude numérique. Les trois symboles 'x' indiquent la différence absolue entre la valeur théorique et la valeur mesurée obtenue avec les expériences de champs de pression.

De plus, la **Figure V. 9** montre la comparaison avec les mesures expérimentales (sous forme de symboles 'x') pour deux surfaces de transducteur différentes : 100% (mode Sonde Entière) et 33% (mode Sonde Tronquée). Dans tous les cas, le foyer a été déplacé de 9 mm par rapport à l'axe acoustique. Ces points expérimentaux montrent la différence absolue (qui se situe entre 2 et 15%) entre la valeur théorique et la valeur mesurée correspondante.

c. Conclusion

Les acquisitions en focalisation naturelle ont montré que les motifs de focalisation obtenus pour chacun des modes étaient proches de ceux prédits par les simulations numériques. Les anneaux de focalisation sont bien situés à 130 mm de profondeur avec un diamètre de 20 mm. Selon le mode choisi, l'anneau de focalisation est complet ou partiellement tronqué conformément aux attentes.

Les mesures expérimentales de champs de pression ont permis de confirmer les résultats de l'étude numérique du Chapitre 4 sur la focalisation multi-torique. Les rapports de pression mesurés entre la pression indésirable sur l'axe acoustique et la pression dans la zone ciblée à distance de l'axe étaient proches de ceux relevés numériquement avec un écart absolu variant entre 2% et 15% selon le mode de fonctionnement.

1.3 CONCLUSION ET DISCUSSION

Cette section présentait les premières calibrations du nouveau dispositif HIFU. En premier lieu, les performances acoustiques du transducteur ont été évaluées par mesure de rendement selon la méthode de Davidson. Le rendement de la sonde TONUS était de 62 % environ pour les quatre modes de fonctionnement. La puissance acoustique évoluait de façon linéaire avec la puissance électrique. Enfin, les mesures de rendement en fonction de la fréquence à consigne de puissance fixe ont mis en évidence un rendement maximal pour la fréquence de fonctionnement du transducteur à 1,1 MHz.

Les acquisitions de champs de pression ont permis de caractériser les motifs de focalisation de chacun des modes en focalisation naturelle. Ces mesures du dispositif ont confirmé le gain en pression de 32% obtenu dans la zone de recouvrement grâce à l'application d'une nouvelle découpe (troncature) en focalisation multi-torique. Ainsi, conformément aux simulations numériques, la découpe de ce transducteur permettrait potentiellement une augmentation du volume traité sans déplacement mécanique du transducteur et sans lobes secondaires.

Les performances thérapeutiques de la sonde TONUS seront évaluées et présentées dans les sections suivantes. Dans un premier temps, l'objectif de performance de nouveau transducteur a été fixé sur la réalisation de lésion *in vivo* chez le modèle porcin de façon non invasive à travers 15 mm de paroi. Afin de préparer ces essais précliniques, une première étape de simulations numériques sera entreprise afin d'estimer les paramètres de traitement intéressants. Ces derniers seront également évalués en conditions *in vitro* avant d'être appliqué chez l'animal. L'objectif clinique est de reproduire des volumes de traitement similaires (6,4 cm³) à ceux obtenus avec MFfocus (Chapitre 2 section 2).

2. ETUDE NUMERIQUE EN VUE DES PREMIERES APPLICATIONS PRECLINIQUES SUR MODELE PORCIN

En préparation aux essais *in vivo*, une nouvelle étude numérique a été menée afin de déterminer les paramètres de traitement qui seront utilisés chez le modèle porcin en condition *in vivo*. En première intention, les essais seront menés sur des animaux pesant environ 30 Kg dont la paroi abdominale mesure environ 15 mm d'épaisseur de façon identique aux essais MFfocus. Les objectifs de traitement sont de pouvoir créer des ablations de forme sphérique soit proches de la capsule hépatique soit à 10 mm de cette dernière après avoir traversé 15 mm de paroi abdominale (**Figure V. 10**). Ces choix permettraient d'évaluer les performances cliniques en vue de traitement de tumeur de 20 mm de diamètre proche de la capsule hépatique. L'épaisseur de paroi à épargner a été fixée à 15 mm pour se rapprocher du modèle animal.

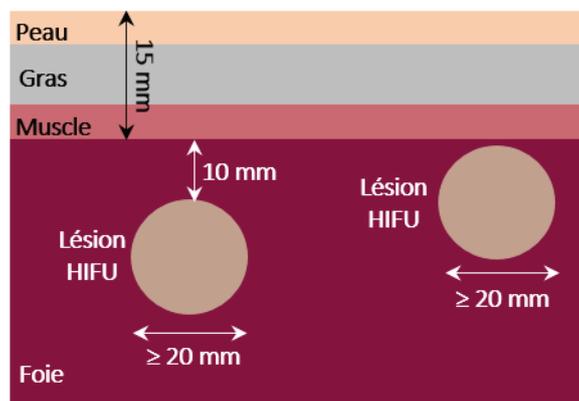


Figure V. 10 : Schéma représentant les objectifs thérapeutiques

2.1 MATERIEL ET METHODE

Les paramètres de focalisation étaient préalablement déterminés par tracés géométriques des faisceaux ultrasonores dans le logiciel Geogebra (version 6.0.720.0). Les paramètres de focalisation retenus par cette première étape étaient ensuite intégrés dans le logiciel CIVA précédemment décrit (Chapitre 2) afin d'obtenir les cartes de pression, température et temps équivalent à 43°C (t_{43}) dans le tissu hépatique. Plusieurs paramètres ont été testés. Les propriétés des tissus biologiques étaient identiques à ceux décrits dans le Chapitre 4 (**Tableau IV. 4**). Une épaisseur de 15 mm de paroi était prise en compte dans les calculs, soit 2 mm de peau, 7 mm de tissu graisseux et 7 mm de muscle. La focalisation dynamique sur l'axe acoustique était utilisée pour rapprocher la zone focale de la capsule hépatique. La focalisation multi-torique était également utilisée en vue d'élargir le volume traité sans déplacement mécanique du transducteur. Deux jeux de paramètres ont été retenus pour le mode Sonde Tronquée ($S=33\%$) et Sonde Entière ($S=100\%$).

2.2 RESULTATS

Les paramètres de traitements et résultats numériques présentés ici sont ceux qui ont été considérés comme les plus adaptés en vue de l'application *in vivo*. Les premiers paramètres de traitement dont les tracés géométriques sont illustrés **Figure V. 11** intègrent une focalisation dynamique sur l'axe acoustique avec un anneau à 80 mm de profondeur et d'un rayon de 4 mm. Puis, cette zone de traitement initiale est complétée par deux zones focales basculées de 5° de l'axe acoustique par focalisation multi-torique et à gauche à droite de cette dernière (**Figure V. 12**).

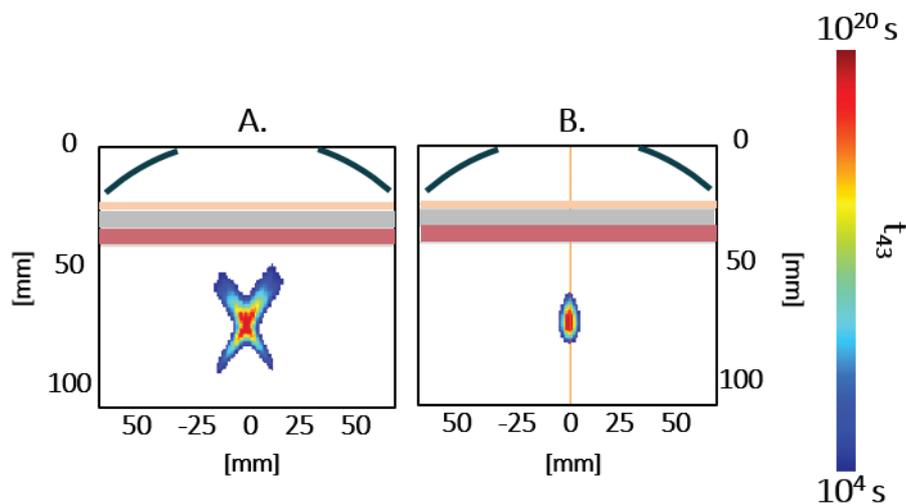


Figure V. 11 : Paramètres de traitement 1. Focalisation électronique avec le transducteur TONUS pour un anneau focal situé à $Z = 80$ mm de profondeur et de $X = 4$ mm de rayon. A et B, t_{43} dans les plans XZ et YZ respectivement à travers 15 mm de paroi abdominale après une exposition ultrasonore de 50 secondes à une puissance acoustique de 130 W.

L'émission ultrasonore pour la première focale sur l'axe acoustique était d'une durée de 50 secondes. Cette première émission ultrasonore résultait en une lésion en forme de croix dans le plan XZ de 10 mm de large par 18 mm de long. Du fait de la troncature, la nécrose est une forme ovale de 5 mm de diamètre dans le plan YZ, plan de la troncature.

Une deuxième simulation était conduite avec suivi d'une focalisation multi-torique basculée de +5° et -5° de l'axe acoustique, correspondant à un décalage de +6,4 mm et -6,4 mm respectivement de l'axe acoustique. Pour chaque focale basculée le temps de traitement était de 12 secondes. Pour les trois focales, la puissance acoustique était de 130 W. La **Figure V. 12** présente les tracés géométriques de la focalisation dynamique et multi-torique, les champs de pression dans les tissus associés à chaque focale et les résultats de t_{43} .

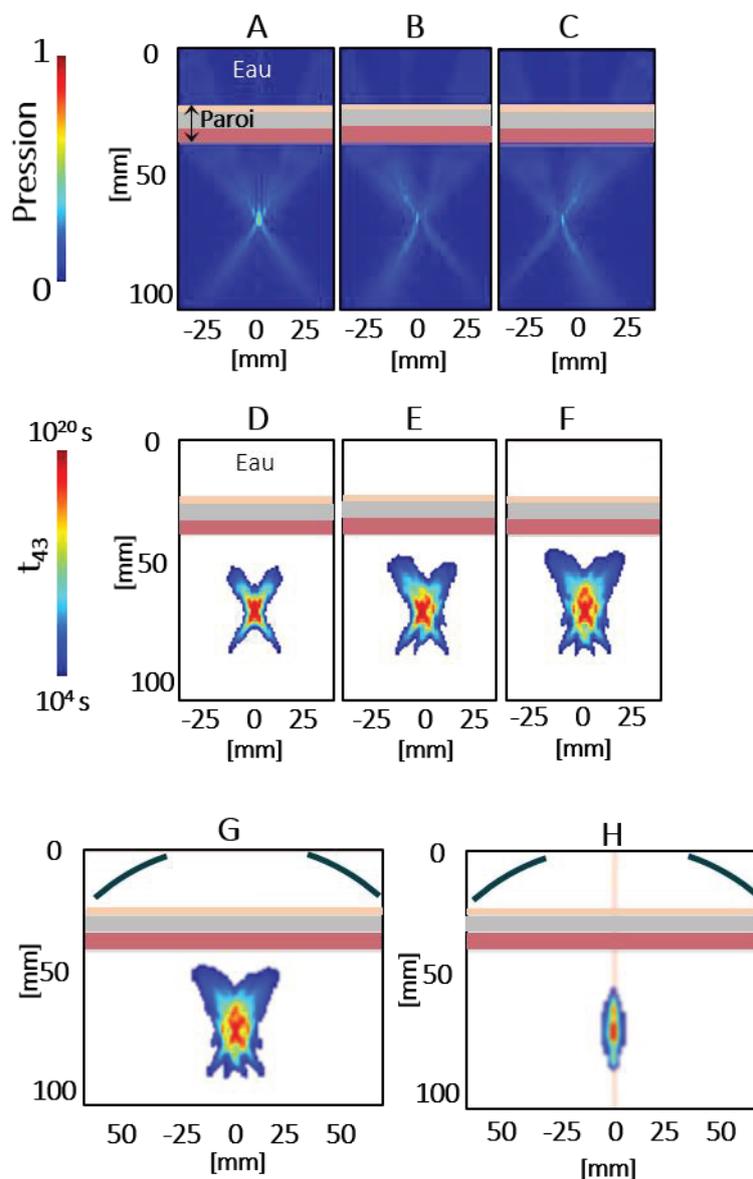


Figure V. 12 : Paramètres de traitement 2. Focalisation électronique pour un anneau focal situé à $Z = 80$ mm de profondeur et de $X = 4$ mm (A et D) de rayon complétée par deux focales multi-torique basculées de +5° (B et E) et -5° (C et F). A-C, la première ligne indique les champs de pression simulés dans les tissus des trois focales de ce jeu de paramètre. D-E, La deuxième ligne correspond aux cartes simulées du t_{43} dans le plan de propagation XZ à travers 15 mm de paroi abdominale au cours du temps. G et H, la dernière ligne illustre les cartes simulées du t_{43} dans les plans de propagation XZ et YZ respectivement après une exposition ultrasonore de 74 secondes à une puissance acoustique de 130 W.

La première exposition ultrasonore de 50s en focalisation dynamique (80 mm ; -4 mm) résultait en une nécrose en forme de croix dans le plan XZ de 10 mm de large par 18 mm de long, comme précédemment décrit sur la **Figure V. 11**. L'ajout des focales en focalisation multi-torique basculée permettait en 24 secondes supplémentaires, d'élargir la lésion de 9 mm. La lésion finale mesurait 19 mm de large par 33 mm de long. De façon analogue à la **Figure V. 11**, l'augmentation du volume se produisait uniquement dans le plan XZ. La zone nécrosée dans le plan YZ sur la carte de t_{43} était une ellipsoïde de 31 mm de longueur et 8 mm de largeur. La zone nécrosée finale se situait à 9,5 mm de la paroi musculaire, sans nécrose dans les tissus intermédiaires.

Une troisième séquence de traitement était envisagée afin de rapprocher la lésion de la capsule hépatique (**Figure V. 13**). La stratégie de traitement utilisée était similaire à celle de la deuxième séquence de traitement. Pour ce jeu de paramètres, une première focale située en $Z = 68$ mm et $X = -3$ mm d'une durée de 50s à 130 Wac était choisie. Puis cette première zone de nécrose était enrichie par des focalisations multi-torique basculées de 5° à droite et à gauche de cette dernière afin de juxtaposer les lésions sans déplacement mécanique du transducteur. Dans ce cas, une bascule de $+5^\circ$ ou -5° représentait un décalage de +5,6 mm ou -5,6 mm respectivement de l'axe acoustique.

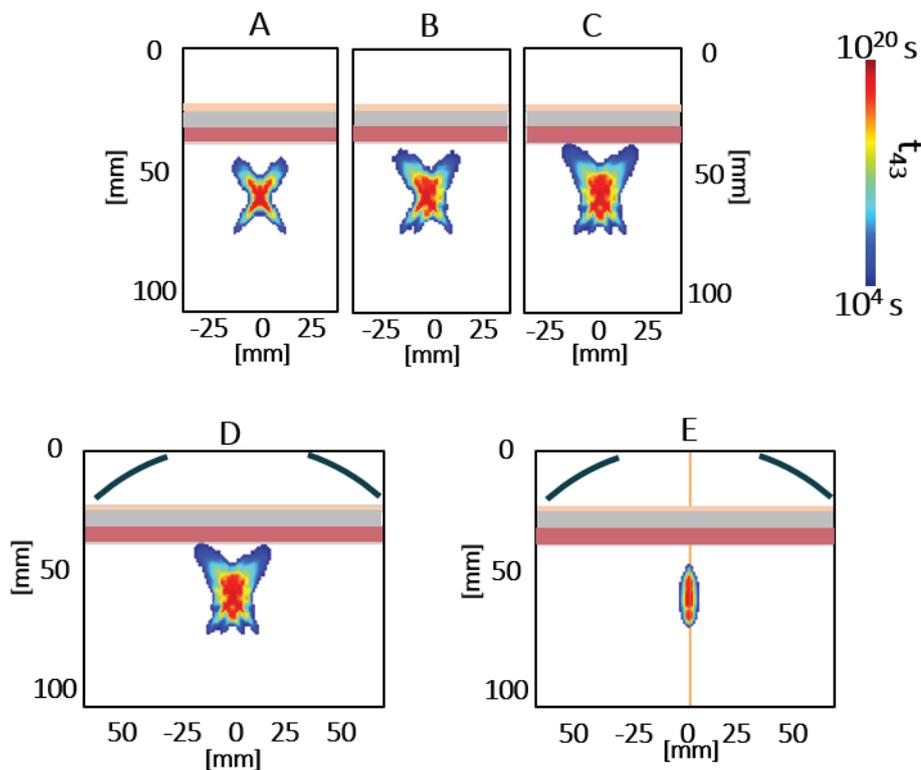


Figure V. 13 : Paramètres de traitement 3. Focalisation électronique pour un anneau focal situé à $Z = 68$ mm de profondeur et de $X = 3$ mm (A) de rayon complétée par deux focales multi-torique basculées de $+5^\circ$ (B) et -5° (C). La première ligne correspond aux cartes simulées du t_{43} dans le plan XZ à travers 15 mm de paroi abdominale au cours du temps. La deuxième ligne illustre les cartes simulées du t_{43} de la lésion finale dans les plans de propagation XZ et YZ respectivement après une exposition ultrasonore de 74 secondes à une puissance acoustique de 130 W.

Ici encore, la première exposition ultrasonore de 50s en focalisation dynamique (68 mm ; -3 mm) résultait en une nécrose en forme de croix dans le plan XZ de 10 mm de large par 18 mm de long. L'ajout des focales en focalisation multi-torique basculée permettait en 24 secondes supplémentaires, d'élargir la lésion de 9,5 mm. La lésion finale après les deux bascules de 5° mesurait 19,5 mm de large par 26 mm de long. Comme précédemment décrit, l'augmentation du volume se produisait dans le plan XZ. La zone nécrosée dans le plan YZ était une ellipsoïde de 26 mm de longueur et 9,5 mm de largeur. La lésion ainsi obtenue se situait à 1 mm environ de la paroi musculaire, sans nécrose sur les couches cutanées, graisseuses et musculaires.

2.3 CONCLUSION

En conclusion, trois séquences de traitement ont été développées dans cette section de simulations numériques en préparation aux essais *in vivo*. La séquence 2 permet, selon l'étude numérique, une nécrose tissulaire à 10 mm de la capsule hépatique de 19 mm de large dans le plan XZ. La troisième séquence de traitement génère une nécrose à 1 mm environ de la capsule hépatique de 19,5 mm de large dans le plan XZ. Ces paramètres de traitement seront testés et ajustés en condition *in vitro*.

3. ESSAIS PRELIMINAIRES *IN VITRO*

Les essais *in vitro* conduits dans cette section avaient pour objectif de tester les paramètres de traitement déterminés par simulations numériques en vue des essais *in vivo* chez le modèle porcin.

3.1 MATERIEL ET METHODE

Les expérimentations *in vitro* étaient réalisées sur des échantillons frais de foie de génisse et de poitrine de porc de boucherie. Les échantillons étaient dégazés à -0.8 bar pendant 30 min. Les échantillons étaient ensuite transférés dans une cuve remplie d'eau dégagée chauffée à 37 °C à l'aide d'un thermostat. La température au centre des échantillons était monitorée avec un thermocouple (29/5 Physitemp Intruments LLC, Clifton, Etats-Unis) jusqu'à ce que celle-ci atteigne 37°C. Le dispositif expérimental était identique à celui décrit dans la section 1.2 de ce Chapitre. Une fois les échantillons portés à 37°, la sonde HIFU était partiellement immergée et positionnée de sorte à ce que la membrane du ballonnet de refroidissement soit en contact avec la surface de l'échantillon. La sonde HIFU était maintenue fixe par un bras mécanique. La sonde 6C2s et l'échographe BK medical (sonde 6C2s, échographe EB2300 version BK 5000, BK Medical, Herlev, Danemark) étaient utilisés pour le guidage du traitement. Une première série d'essais exploratoires étaient menés avec les modes Sonde Entière (S=100%) et Sonde Tronquée (S=33%) dans du tissu hépatique uniquement en focalisation naturelle enrichie des deux focales multi-torique basculées de -5° et +5°. Pour la lésion en mode SE, chacune des 3 focales durait 40s à une puissance acoustique de 135 W. Pour la lésion en mode ST, le temps d'insonification sur chacune des 3 focales était de 34s à une puissance acoustique de 105 W. Ensuite, des essais en conditions *in vitro* non invasives étaient conduits. Un échantillon de poitrine de porc d'une épaisseur de 15 mm était alors placé entre la sonde et l'échantillon de foie de génisse. Les paramètres de traitement appliquée pour cette deuxième série d'expérimentations étaient ceux présentés en section 2 de ce Chapitre 5 lors de l'étude numérique. Une vue d'ensemble de l'expérimentation est visible sur la **Figure V. 14**.

A la fin de chaque traitement, les échantillons étaient sortis de la cuve puis découpés dans le plan XZ en passant par le centre de la lésion. Des photographies étaient ensuite prises sur un fond millimétré. Compte tenu d'une absence d'étude de reproductibilité, les valeurs de dimensions des lésions présentées seront les valeurs brutes.

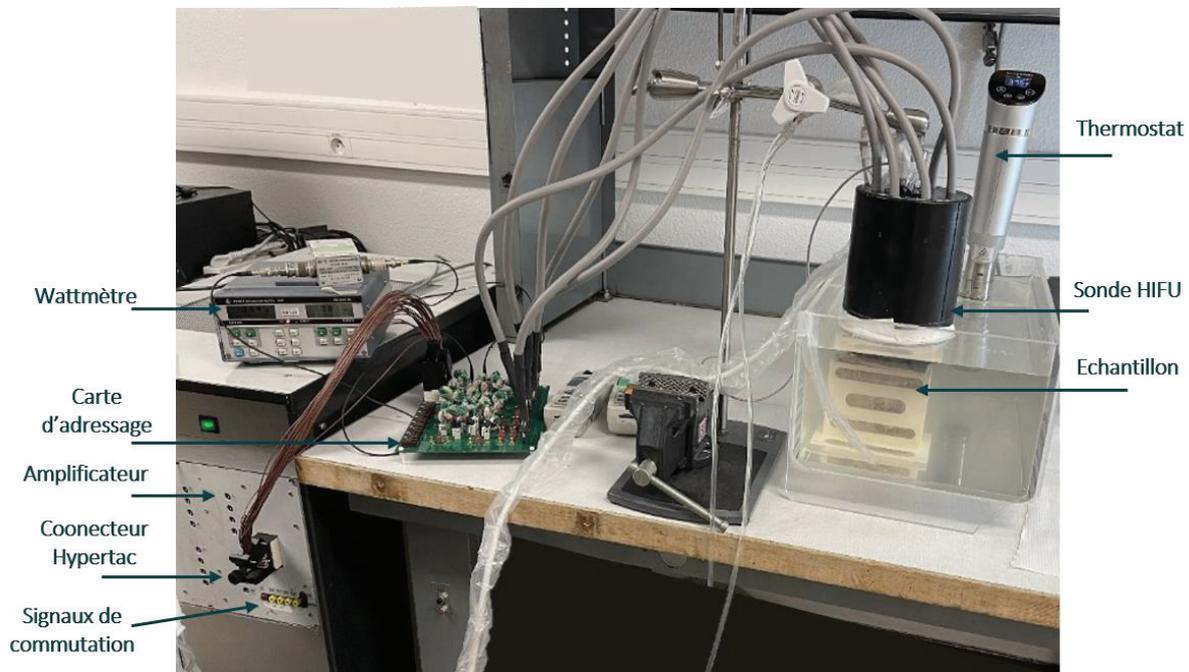


Figure V. 14 :Dispositif expérimental des essais *in vitro*.

3.2 RESULTATS

a. Sonde en contact direct avec le foie

Lors de cette première série d'expérimentation, deux lésions étaient créées dans du tissu hépatique avec les modes Sonde Entière (SE) et Sonde Tronquée (ST).

Les paramètres d'exposition ultrasonore pour le mode Sonde Entière (**Figure V. 15.A**) résultaient en une lésion, située à 18 mm de la capsule hépatique, de 55 mm de long par 20 mm de large dans le plan de la découpe et le plan perpendiculaire à la découpe. La lésion créée par le mode Sonde Tronquée (**Figure V. 15.B**) était située à 34 mm de la capsule hépatique. Du fait de la troncation, la lésion en mode Sonde Tronquée était d'une épaisseur de 10 mm dans le plan perpendiculaire à celui de la découpe (plan de troncation).

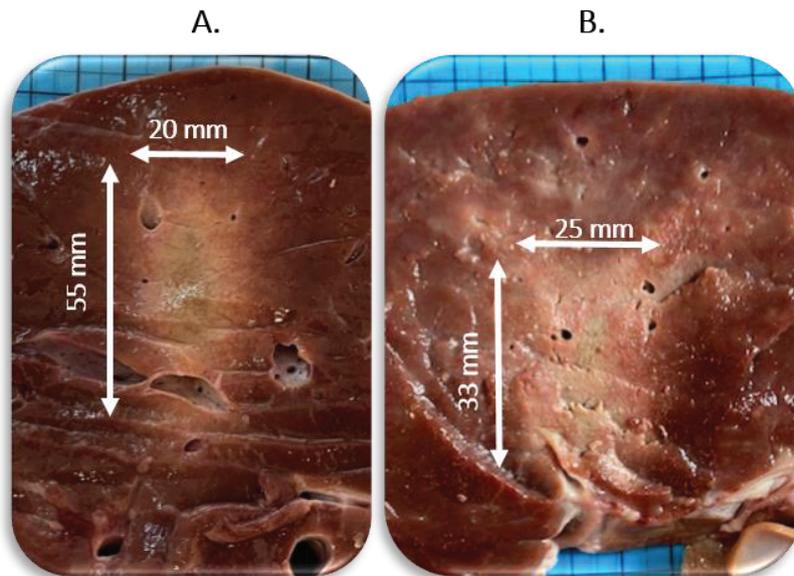


Figure V. 15 : Lésions créées dans du tissu hépatique en conditions *in vitro* en mode Sonde Entière (A) et Sonde Tronquée (B).

b. Traitements non invasifs

Dans cette partie sont présentés les résultats des paramètres 1 et 2 préalablement établies par simulation numérique. La lésion A (**Figure V. 16.A**) résultait des paramètres de traitement n°1 où une focale dynamique sur l'axe acoustique était choisie. Quatre lésions avec ces mêmes paramètres de traitement étaient créées de façon non invasive dans le tissu hépatique à travers 15 mm de paroi abdominale. Les lésions mesuraient de $11,5 \pm 3,1$ mm de large par $19,0 \pm 2,1$ mm de long dans le plan de découpe XZ. Elles étaient situées à $10,7 \pm 1,5$ mm de la capsule hépatique conformément aux simulations numériques.

Lésion	A	B
Focale (Anneau focal)	Z= 80 mm X= -4 mm	Z= 80 mm X= -4 mm bascules +/- 5°
Temps [s]	50	50 + 12 + 12
Puissance acoustique [W]	130	130
Energie [kJ]	6,5	9,6
Longueur lésions [mm]	$19,0 \pm 2,1$	$26,7 \pm 1,5$
Largeur lésions [mm]	$11,5 \pm 3,1$	$22,7 \pm 2,5$
Épaisseur épargnée [mm]	$25,7 \pm 1,5$	$22,0 \pm 1,0$

Tableau V. 1 : Paramètres de traitement et dimensions des lésions créées dans le tissu hépatique de façon non invasive avec le mode Sonde Tronquée (ST).

La lésion B (**Figure V. 16.B**) quant à elle était le résultat expérimental de la séquence de traitement 2 établie par simulations numériques en section 2 de ce Chapitre V. L'ajout de focales multi-toriques basculées de part et d'autre de la lésion A permettait une augmentation de plus de 50% de la largeur de cette dernière. Ces paramètres de traitement étaient répétés trois fois en conditions non invasives et conduisaient à des lésions de $22,7 \pm 2,5$ mm de large par $26,7 \pm 1,5$ mm de long dans le plan de la

découpe. Dans le plan perpendiculaire à celui de la découpe, qui s'avère être le plan de la troncature, les lésions étaient de 8 mm.

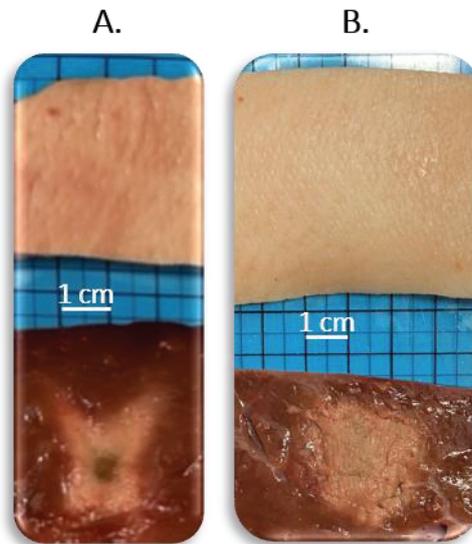


Figure V. 16 : Lésions créées dans du tissu hépatique à travers 15 mm de paroi abdominale en conditions *in vitro* en mode Sonde Tronqué. A, focalisation dynamique sur l'axe. B, Focalisation dynamique A enrichie par deux focalisations basculées de 5° à droite et à gauche de cette dernière. Les paramètres de traitement sont résumés dans le **Tableau V. 1**.

La **Figure V. 17** montre les images obtenues avec la sonde d'imagerie ultrasonore intégrée avant et après traitement avec les paramètres 1 (lésion A **Figure V. 16.A**) :

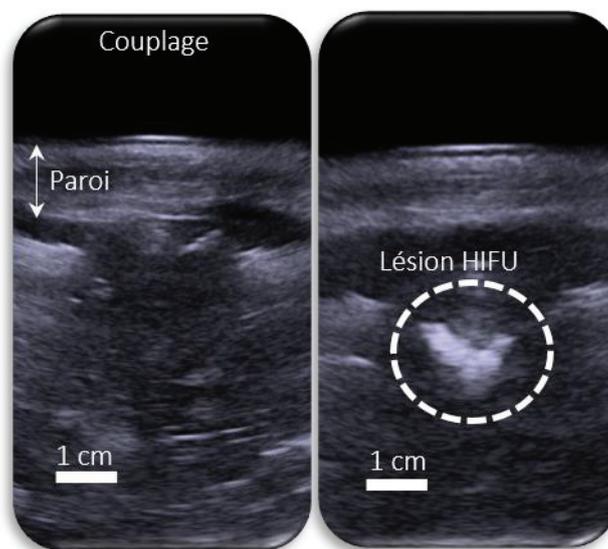


Figure V. 17 : Images échographiques obtenues avec la sonde ultrasonore intégrée au dispositif avant et après traitement.

c. Discussion

Dans cette section, les performances du dispositif TONUS ont été évalués en conditions *in vitro*. Les objectifs de cette partie étaient doubles. Dans un premier temps, des essais exploratoires en focalisation multi-torique avec les modes de fonctionnement Sonde Entière et Sonde Tronquée ont été menés dans le tissu hépatique seul. L'utilisation du mode Sonde Tronquée en focalisation naturelle multi-torique basculée de 5° a permis la création d'une lésion de 25 mm de large par 33 mm de long à 34 mm de la capsule hépatique. Pour des focales similaires en mode Sonde Entière, la lésion créée était plus longue que large et mesurait 20 mm de large par 55 mm de longueur à 18 mm de la capsule hépatique. Ainsi, ces essais préliminaires exploratoires montrent que la focalisation multi-torique en mode Sonde Entière favorisait une nécrose sur l'axe acoustique générant un allongement du volume traité. La troncature appliquée sur le transducteur pour le mode de fonctionnement Sonde Tronquée a permis la création d'une lésion plus large et plus profonde. En revanche, ce mode de fonctionnement Sonde Tronquée implique une perte de symétrie dans le plan perpendiculaire à celui de la découpe ; l'épaisseur de la lésion B (**Figure V. 15.B**) étant de 8 mm dans le plan perpendiculaire à celui de la découpe. Ainsi, bien que le volume traité soit globalement augmenté en mode Sonde Entière, l'utilisation d'une bande dont la surface est égale à 33% de la surface totale (mode Sonde Tronquée) permet une augmentation latérale du volume traité en focalisation multi-torique ; alors que le mode Sonde Entière est source d'un allongement du volume traité le long de l'axe acoustique. L'utilisation des deux modes Sonde Tronquée (Horizontal et Vertical) pourrait en une augmentation latérale du volume traité en trois dimensions. Cependant cette étude comporte plusieurs limites. En effet, seulement un échantillon par mode était traité et l'énergie appliquée au tissu n'était pas la même pour les deux modes de fonctionnement. Il est donc difficile à ce stade, sans étude de reproductibilité et à énergie appliquée différente, de tirer des conclusions fermes bien qu'une tendance soit observée sur ces deux premiers échantillons. De nombreuses complications ont fortement ralenti les essais *in vitro*, impliquant de privilégier la préparation pour les essais *in vivo* au détriment d'une étude plus approfondie sur la comparaison des modes et le gain d'une troncature de 33% (mode Horizontal) qui permettrait de quantifier et confirmer les observations de l'étude numérique du Chapitre 4. En effet, au cours de ces essais préliminaires, une perte de l'effet de focalisation aléatoire a été observée. L'adaptation d'impédance par transformateurs a dû être refaite avec des ferrites torique différentes (TN23/14/7-4C65, Ferroxcube) et du fil de cuivre monobrin (357-788, RS Pro). Cette solution a permis de résoudre sur le long terme les problèmes identifiés sur la ligne de transmission. Egalement, des problèmes d'humidité à l'intérieur du boîtier de la sonde ont été identifiés et résolus.

Enfin, une fois ces problématiques identifiées et résolues, les essais *in vitro* ont été conduits afin de préparer les essais *in vivo*. Le volume de traitement obtenu avec la séquence de traitement 2 (**Figure V. 16.B**) semblait satisfaisant avec les objectifs initialement fixés. L'imagerie intégrée permettait également une visualisation de l'ablation produite à la fin l'exposition ultrasonore. Ces paramètres de traitement seront donc testés chez l'animal.

4. ESSAIS *IN VIVO*

Les paramètres de traitements identifiés dans l'étude numérique comme intéressants en vue d'un traitement non invasif chez l'animal ont pu être validé par des essais *in vitro*. Afin de déterminer la faisabilité d'un traitement complètement non invasif avec le nouveau dispositif, un protocole sur modèle porcin en condition *in vivo* a été mis en place à l'Institut de Chirurgie Expérimentale. L'objectif était de reproduire chez l'animal, sans lésion secondaire dans les tissus intermédiaires, les ablations créées en 74 secondes en conditions *in vitro*. Egalement, ces essais ont été conduits afin d'évaluer pour la première fois chez l'animal les performances d'un transducteur torique tronqué.

4.1 MATERIEL ET METHODE

a. Dispositif HIFU

Le dispositif TONUS précédemment décrit a été utilisé pour ces essais *in vivo* dans les modes de fonctionnement Sonde Entière (S=100%) et Sonde Tronquée (S=33%).

b. Animaux et préparation

Toutes les procédures décrites étaient réalisées à l'Institut de Chirurgie Expérimentale (DSV 693880501). Les expérimentations sur les animaux étaient réalisées dans le cadre d'un protocole de recherche institutionnel (PRO115) approuvé par le comité d'éthique local de l'expérimentation animale. Ces expériences ont été menées conformément à la législation européenne couvrant l'utilisation des animaux à des fins scientifiques (directive 2010/63/UE).

Les essais étaient menés sur 7 porcs femelles Landrace âgés de 10 à 15 semaine et pesant entre 29 Kg et 34 Kg en procédure aigue. La préparation des animaux, la prémédication, l'induction de l'anesthésie générale et le monitoring des animaux était identique à la procédure décrite dans le Chapitre 2 section 2.d.

c. Procédure HIFU

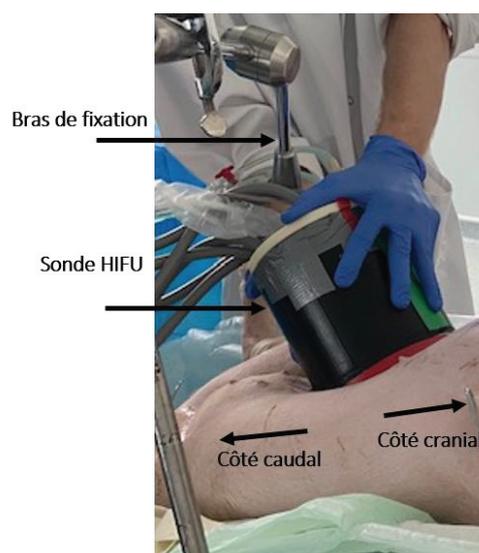


Figure V. 18 : Photographie de la sonde positionnée sur la peau de l'animal pendant un traitement.

La procédure HIFU était également similaire à celle décrite dans le Chapitre 2 section 2.e. La table de chirurgie était inclinée de 15° et les membres antérieurs de l'animal étaient maintenus en arrière des épaules afin d'avoir accès à au moins 50% du volume hépatique. La sonde de traitement était manipulée manuellement mais soutenue par un bras mécanique.

Deux à trois zones de traitement par animal étaient identifiées avec la sonde échographique 8C1 Canon. Une fois le repérage effectué, la sonde HIFU était positionnée dans une position similaire. L'imagerie intégrée permettait de confirmer le positionnement du dispositif HIFU par rapport aux structures hépatiques identifiées comme points de repères. L'utilisation du mode Sonde Tronquée (S=33%) était privilégiée sur ces essais. Les 4 premiers animaux étaient traités avec le mode de fonctionnement Sonde Tronquée de la sonde HIFU. Pour chaque zone de traitement les paramètres de traitement étaient composés de trois focales : une première émission ultrasonore de 50 secondes était réalisée en focalisation dynamique sur l'axe acoustique avec une position d'anneau focal de 80 mm de profondeur et d'un rayon de 4 mm, cette première focale était ensuite enrichie de deux focalisations multi-torique basculée de 5° d'une durée de 12 secondes chacune à droite puis à gauche de la première lésion. Dans cette configuration, la zone de recouvrement qui participe à la création de la lésion est située à 43 mm de la peau. La puissance acoustique était de 130 W pour l'ensemble des traitements. Les 3 autres animaux étaient traités en mode Sonde Entière. Les paramètres de traitement ont été réajustés et étaient composés d'une seule zone focale dynamique sur l'axe acoustique. Plus concrètement, l'anneau de focalisation était positionné à 68 mm de profondeur et son rayon était de 3 mm ce qui résultait en une zone de recouvrement située à 33 mm de la peau. L'émission ultrasonore durait 90 secondes à une puissance acoustique de 210 W et pouvait être répétée 3 fois sur la même zone.

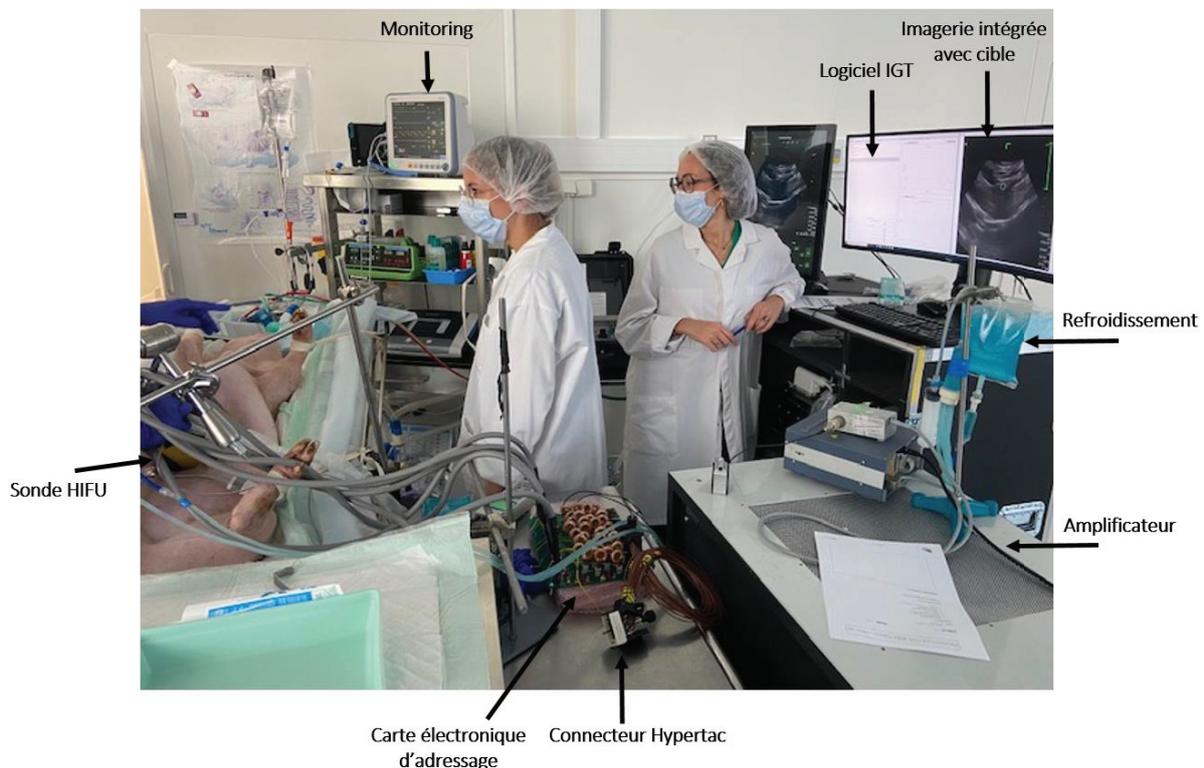


Figure V. 19 : Dispositif expérimental lors des essais précliniques sur modèle porcin.

Pour tous les animaux de l'Ablasonic (EDAP TMS, France) (liquide de refroidissement) et du gel intime Manix était utilisé comme milieu couplant supplémentaire entre le ballonnet et la peau. Une fois le traitement HIFU terminé, des contrôles d'imagerie ultrasonore étaient conduits avec la sonde échographique 8C1 Canon de façon non invasive dans un premier temps, puis en peropératoire après injection de la dose létale. Le foie était ensuite prélevé et analysé macroscopiquement. La cavité abdominale et les tissus intermédiaires étaient également observés à la recherche de lésions secondaires potentielles.

d. Analyse des données

Chaque échantillon était placé sur une surface plane comportant une échelle de référence. Une photographie était ensuite prise pour obtenir une vue quasi isométrique de l'échantillon. Les images des lésions étaient ensuite analysées à l'aide de l'outil Measure d'ImageJ, version 1.52a (National Institutes of Health, USA ; <http://imagej.nih.gov/ij>). Les axes longs et courts étaient mesurés. Compte tenu d'une absence d'étude de reproductibilité, les valeurs de dimensions des lésions présentées seront les valeurs brutes.

4.2 RESULTATS

Sur les sept animaux du protocole une épaisseur moyenne de paroi abdominale de $18,7 \pm 2,5$ mm était mesurée.

Sur la première série de quatre animaux, un total de huit lésions étaient créées dans le tissu hépatique de façon non invasive en mode Sonde Tronquée. Le **Tableau V. 2** répertorie pour chaque animal le nombre d'insonifications réalisées et de lésions produites. Pour rappel, pour toutes ces insonifications les paramètres de traitements étaient identiques à savoir une puissance acoustique appliquée de 130W pendant 74 secondes. Sur la première insonification en focalisation dynamique sur l'axe, 6,7 kJ étaient délivrés en sortie de transducteur, soit 3,4 kJ délivrés dans la zone focale de recouvrement en tenant compte de l'atténuation des différents tissus.

	Porc 1	Porc 2	Porc 3	Porc 4
Nombre de zones insonifiées	3	3	2	3
Nombre de lésions produites	1	2	2	3

Tableau V. 2 : Résumé du nombre de zone de traitement et du nombre de lésions de surface observées sur les porcs 1 à 4.

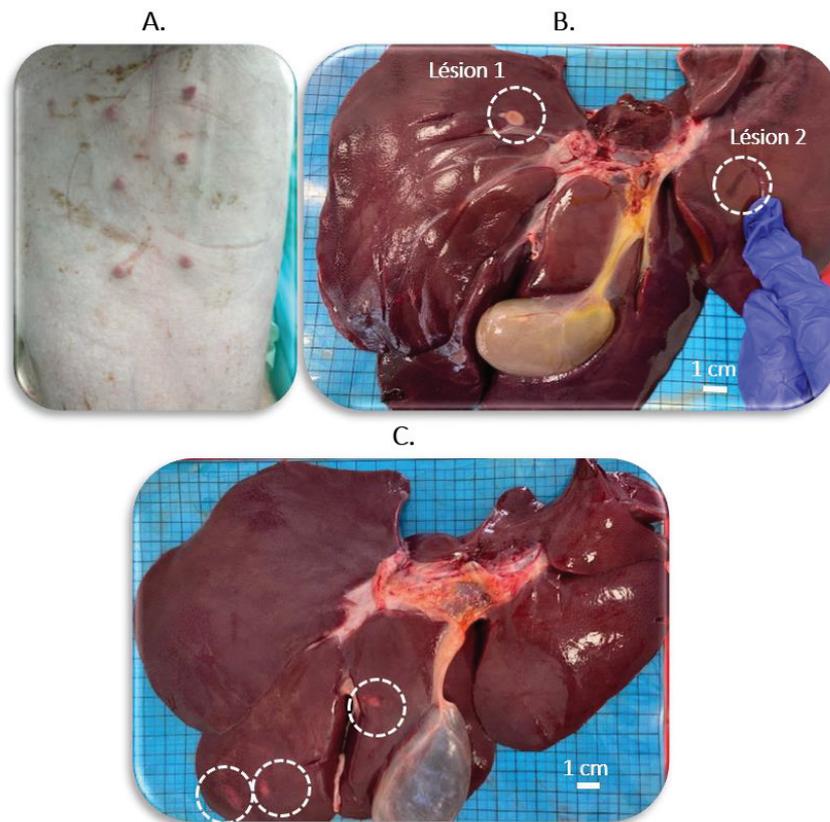


Figure V. 20 : Exemple de lésion de surfaces créées dans le tissu hépatique de façon non invasive sur les animaux P3 (B) et P4 (C). Absence de lésion cutanée après le traitement (A).

Toutes les lésions créées étaient très superficielles et se situaient systématiquement aux interfaces entre deux lobes hépatiques (**Figure V. 20**). Ces lésions étaient typiquement des ellipsoïdes en surface d'environ 1 cm de long et profondes de 2mm à 5 mm sous la capsule hépatique. Aucune lésion secondaire n'était présente sur les tissus intermédiaires (**Figure V. 20.A**) ou sur les organes environnants. La Figure V.X illustre les résultats macroscopiques sur les animaux P3 et P4.

Pour les animaux P5 à P7, les insonifications étaient réalisées en mode Sonde Entière. Sur chaque animal deux zones de traitement étaient identifiées. Ainsi, sur chaque zone de traitement un total de 54 kJ était appliqué en sortie de sonde (200 W pendant 3 x 90 secondes), soit près de 32,1 kJ délivrés dans la zone de recouvrement après atténuation. Des lésions secondaires cutanées (**Figure V. 21.C**) et musculaires (**Figure V. 21.A**) étaient observées sur ces trois animaux. Sur P6, une lésion secondaire sur l'estomac était présente. Les expositions ultrasonores sur P6 et P7 résultaient en des lésions hépatiques aux interfaces entre deux lobes. En revanche, une lésion hépatique était observée sur P5. La **Figure V. 21** illustre les résultats macroscopiques sur l'animal (**Figure V. 21.B**).

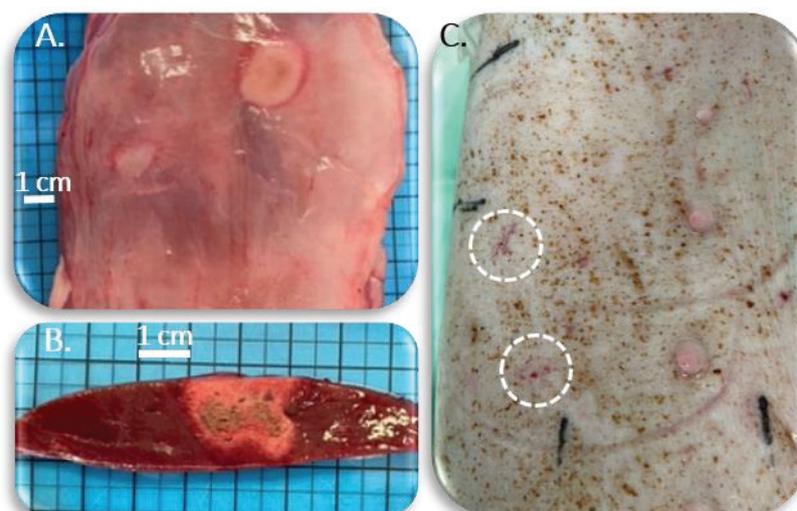


Figure V. 21 : Lésion créée dans le tissu hépatique de façon non invasive avec le transducteur TONUS (B) en 270 secondes à une puissance acoustique de 200W. A, lésion musculaire secondaire. C, Présence de deux lésions cutanées.

Sur cette découpe macroscopique, deux cœurs de nécrose noircis sont visibles ainsi qu'un halo de coagulation sur le pourtour de la lésion. Sur cet animal, les deux premières insonifications de 90 secondes étaient réalisées au même endroit strictement, alors que la sonde était légèrement déplacée pour la dernière insonification afin de juxtaposer les zones traitées. Ce procédé résultait ainsi en une lésion de 2 cm de diamètre sous la capsule hépatique. Ces insonifications consécutives avaient également créé une lésion secondaire musculaire. Les deux cœurs de nécrose étaient attribués à de l'ébullition générée par l'émission ultrasonore visible pendant le traitement grâce à l'imagerie intégrée (Figure V. 22) :

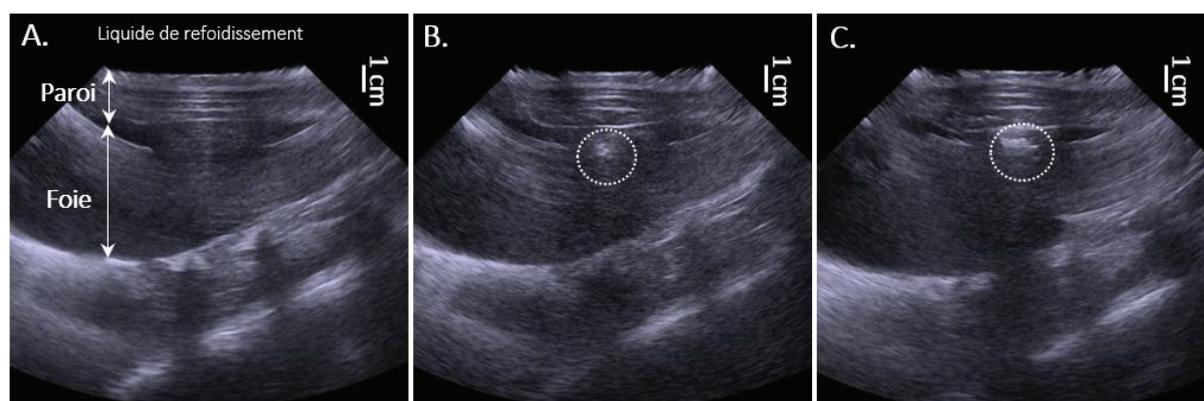


Figure V. 22 : Images échographiques transcutanées enregistrées au cours du traitement avec la sonde d'imagerie ultrasonore intégrée au centre du transducteur. A, image avant traitement. B, Image après 180 secondes de traitement. Une zone d'ébullition apparaît sous la couche musculaire. C, image à la fin de 270 secondes de traitement. La zone d'ébullition correspondant à la nécrose s'est agrandie par rapport à l'image B.

La **Figure V. 22.A** montre le repérage réalisé avant le traitement HIFU. Sur l'animal P5, l'épaisseur de paroi abdominale était de 16,9 mm. Les images **Figure V. 22.B** et **Figure V. 22.C** étaient respectivement enregistrées à la suite des deux premières insonifications (2 x 90 secondes) et à la fin du traitement après la troisième et dernière insonification (soit 3 x 90 secondes). Il était ainsi possible de suivre la création de la lésion au cours du temps.

Cette lésion de large était également visible avec la sonde échographique 8C1 et mesurait de 15,8 mm par 22,0 mm comme indiqué sur la **Figure V. 23** :



Figure V. 23 : Image échographique obtenue avec sonde Canon 8C1 sur laquelle la lésion HIFU est visible.

4.3 DISCUSSION

Alors que les simulations numériques et les essais *in vitro* étaient concordants sur la faisabilité d'un traitement HIFU non invasif avec le nouveau dispositif développé dans ce projet de thèse, les essais *in vivo* ont mis en avant des difficultés à reproduire ces lésions.

Les premières expérimentations réalisées avec le mode de fonctionnement Sonde Tronquée du transducteur ont conduit à la création de lésion d'interface dans le tissu hépatique. Des difficultés de couplage ont été rencontrées sur le première animal où seulement une lésion d'interface était visible parmi les trois sites d'insonification. Initialement, de l'eau stérile était versée entre la peau et le ballonnet juste avant l'émission ultrasonore de façon analogue au protocole MFocus. Cependant, la présence d'une cloque sur la cellule d'imagerie des suites de cet essai a conduit à remplacer l'eau stérile par du gel intime. Ce gel a la particularité de ne pas contenir d'air et de s'appliquer de façon homogène dans les pores cutanés. Depuis ce changement, les hypothèses se sont d'abord portées sur un manque d'énergie déposée dans la zone focale de recouvrement bien que 3,4 kJ soit déjà déposés par la première focale ; valeur largement au-dessus du seuil de nécrose de 1,8 kJ identifié lors des essais décrits dans le Chapitre 2 section 2. Sur l'animal P5, une lésion d'absorption a été créée dans le tissu hépatique suite aux changements de paramètres de traitement, soit 3 x 90 secondes à une puissance acoustique de 200 W. Une lésion secondaire musculaire était également présente, probablement due

à un temps d'exposition trop important et combiné à une focale proche. Cette lésion était visible avec la sonde échographique intégrée du dispositif HIFU et sur les échographies réalisées avec la sonde 8C1 Canon. Depuis les essais sur le premier animal, des artefacts se sont rajoutés sur l'image. Le dispositif du système de guidage développé dans le Chapitre 3 avait également été mis en place pour cette nouvelle sonde de traitement. Cependant, la visibilité de l'imagerie intégrée était suffisante pour repérer les structures hépatiques remarquables (vésicule biliaire, pédicule glissonien) et permettait une visibilité en temps réel de la création de la lésion.

Les résultats de ces expérimentations précliniques sur 7 animaux sont toujours en cours d'analyse pour comprendre les raisons de ce manque de focalisation entre les essais *in vitro* et *in vivo*.

5. CONCLUSION CHAPITRE V

Ce dernier chapitre présentait la calibration et la mise en route du dispositif TONUS. Le rendement du transducteur et de la ligne de transmission entre l'amplificateur et le transducteur a été déterminé dans un premier par la méthode Davidson. Un rendement de 62% en moyenne sur les quatre modes de fonctionnement a été mesuré. Des mesures de champs de pression ont ensuite été conduites afin de confirmer le changement entre les quatre modes de fonctionnement grâce aux cartes d'adressage et de caractériser les motifs de focalisation de chacun des modes. Cette campagne de mesures expérimentales a également confirmé quantitativement (avec un écart absolu de 2% à 15%) les rapports de pression entre le dépôt sur l'axe et celui dans la zone de recouvrement relevés lors de l'étude numérique. L'émission ultrasonore par un transducteur torique tronqué, dont la surface active est égale à 33% de la surface initiale, permet effectivement un gain de plus de 100% de pression dans la zone de recouvrement en focalisation multi-torique combiné à une diminution de 58% de la pression indésirable sur l'axe acoustique. Sur la base de ces observations, les essais *in vitro* ont été entrepris afin d'évaluer les performances acoustiques du transducteur. Des essais préliminaires sur tissu hépatique seul montrent l'avantage du mode Sonde Tronquée ($S=33\%$) par rapport au mode Sonde Entière ($S=100\%$) pour une augmentation du volume traité par élargissement plutôt que par allongement dû à un dépôt sur l'axe acoustique. Ces expérimentations préliminaires ont de nombreuses limites qui traitées sur les prochains mois de travail. Des problèmes de transmission de phase sur la ligne et d'humidité dans le boîtier de la sonde ont fortement ralenti les essais *in vitro* et orientés ces derniers en vue de la préparation des essais *in vivo*. Trois jeux de paramètres de traitement préalablement identifiés en simulation numérique ont été testés et ajustés en condition *in vitro*. Enfin, des expérimentations *in vivo* ont été conduites avec les paramètres de traitement susmentionnés. Ces essais ont été réalisés chez le modèle porcin de façon non invasive. Sept animaux ont été inclus dans le protocole, trois ont été traités en mode Sonde Tronquée et trois avec le mode Sonde Entière. Les traitements en mode Sonde Tronquée ont mené à des lésions d'interface superficielles. L'un des traitements menés en mode Sonde Entière a conduit à une lésion de 2 cm créée de façon complètement non invasive dans le tissu hépatique et qui s'est étendue à la couche musculaire. Ces essais *in vivo* sont encourageants mais préliminaires et seront poursuivis. Néanmoins l'ensemble de ces expérimentations a également mis en évidence l'efficacité du système de refroidissement pour un transducteur de 12 cm de diamètre ainsi que la qualité des images échographiques obtenues avec la sonde intégrée au transducteur HIFU. Ces travaux représentent les premières briques d'une application torique non invasive pour le traitement des tumeurs hépatiques.

CONCLUSION GENERALE

Les travaux menés au cours de cette thèse ont conduit au développement de stratégies de traitement HIFU utilisant un transducteur torique et à la réalisation d'un nouveau dispositif pour le traitement HIFU non invasif des tumeurs hépatiques avec un transducteur torique.

Tout d'abord, un dispositif de traitement HIFU peropératoire intégrant un transducteur à géométrie torique a été utilisé afin d'ouvrir les perspectives de traitement HIFU des tumeurs hépatiques. Ce dispositif, cliniquement évalué sur 30 patients, a été conçu pour un traitement peropératoire des métastases hépatiques. Dans un premier temps, une étude préclinique *in vivo* sur le modèle porcin a été conduite afin d'évaluer la faisabilité et la tolérance à moyen terme d'un traitement peropératoire du confluent cavo-sus-hépatique. Les métastases localisées à la confluence hépatique sont difficiles à prendre en charge puisqu'elles constituent un des principaux critères d'exclusion à la résection chirurgicale qui est le seul traitement à visée curative à ce jour. Bien que l'approche peropératoire du traitement HIFU semble en dissonance avec la propriété non invasive des ultrasons, elle permet en réalité une accessibilité sécurisée à la confluence hépatique ainsi qu'un meilleur monitoring du traitement. L'intervention chirurgicale pour ces patients se justifie dès lors que le traitement par HIFU s'inscrit dans une ligne thérapeutique à visée curative alors qu'ils sont en impasse thérapeutique autrement. Sur cette étude 11 animaux ont été inclus et suivis sur 7 et 19 jours après le traitement HIFU. Onze lésions HIFU ont été créées à la confluence hépatique autour de veines hépatiques de 9,1 mm de diamètre en moyenne et en contact avec la veine cave inférieure. Le suivi du traitement par Doppler et IRM 3T a permis de confirmer la présence d'un flux sanguin normal au sein de la portion de veine traitée alors que la lésion s'étendait jusqu'à la paroi de la veine. Les résultats de cette première étude témoignent de la faisabilité et de la bonne tolérance de ce traitement et supportent un transfert en étude clinique pour le traitement des tumeurs localisées au confluent cavo-sus-hépatique.

Fort de cette expérience clinique et préclinique, une deuxième étude *in vivo* a été conduite chez le modèle porcin pour évaluer la faisabilité d'un traitement HIFU complètement non invasif du tissu hépatique avec un transducteur torique. Le dispositif peropératoire existant a été utilisé lors de ce protocole. Huit animaux ont été inclus et suivis sur 7 jours après le traitement HIFU pour évaluer la tolérance à court terme du traitement. Préalablement au protocole, une étude avait été menée afin de mesurer en particulier l'atténuation acoustique, des tissus porcins présents entre le transducteur et la zone ciblée. Des atténuations de $1,56 \pm 39 \text{ dB.cm}^{-1}.\text{MHz}^{-1}$, $0,43 \pm 0,09 \text{ dB.cm}^{-1}.\text{MHz}^{-1}$, $0,78 \pm 0,26 \text{ dB.cm}^{-1}.\text{MHz}^{-1}$ et $0,61 \pm 0,17 \text{ dB.cm}^{-1}.\text{MHz}^{-1}$ ont respectivement été mesurées pour la peau, le gras, le muscle et le tissu hépatique. L'acquisition de ces données a permis un ajustement précis des énergies acoustiques délivrées lors des traitements au moyen de simulation numériques et d'essais *in vitro*. Ces travaux ont mis en évidence une forte dépendance de l'énergie délivrée dans la zone focale aux variations millimétriques des épaisseurs des tissus intermédiaires. Un seuil de 1880J délivré dans la zone de traitement a été identifié comme nécessaire à la création de lésions HIFU conformes dans du tissu hépatique homogène. Dans ces conditions, des lésions pouvant atteindre $6,4 \text{ cm}^3$ ont été réalisées en 40 secondes sans déplacement mécanique du transducteur, tout ayant un maintien manuel de la sonde de traitement. Ces premiers traitements complètement non invasifs avec le transducteur torique existant ont également mis en évidence deux limitations de l'étude : la nécessité d'un ciblage précis pour les traitements proches de structures à risques (estomac, intestins) et l'atteinte des limites de performance acoustique, en terme de profondeur et volume de traitement, du dispositif peropératoire pour une application non invasive.

Les conclusions tirées de cette partie des travaux ont dirigé le travail sur le développement d'un système de ciblage des procédures HIFU non invasives guidées par imagerie ultrasonore. Un système assurant l'alignement de l'axe d'une sonde échographique clinique de diagnostic avec celui d'une sonde HIFU a été développé et a fait l'objet d'un dépôt de brevet (N°EP 22305481.8) en avril 2022. Ce système de ciblage a pu être testé et évalué sur deux protocoles *in vivo* évaluant la faisabilité de traitements HIFU non invasifs du Syndrome Transfuseur Transfusé (STT) et des tumeurs du trigone vésical. Cette solution a permis pour les deux protocoles de réaliser un repérage de la zone à traiter avec la meilleure imagerie possible grâce à une sonde échographique de diagnostic puis de repositionner la sonde HIFU au millimètre près dans le même axe de traitement identifié lors du ciblage. Un système de tracking optique a été utilisé pour repérer en temps réel la position des deux sondes. Dans le cadre du STT, ce système a permis une occlusion sélective de vaisseaux sanguins placentaire sans lésion secondaire dans les tissus fœtaux et maternels. Trois praticiens hospitaliers ont pu prendre en main ce système de ciblage dans les premières minutes de l'essai en cours et assurer un traitement précis dès la première utilisation.

Ensuite, un nouveau dispositif HIFU dédié au traitement non invasif des tissus hépatiques a été conçu puis développé. Cette nouvelle sonde de traitement intégrait elle aussi un transducteur torique dont les caractéristiques ont pu être définies grâce à une étude numérique. L'un des objectifs associés à la conception de ce nouveau transducteur était la possibilité d'élargir le volume de traitement sans déplacement mécanique de la sonde. Pour cela, le principe de focalisation multi-torique, développé lors de travaux antérieurs, a été adapté à des transducteurs tronqués. Ainsi, les travaux numériques entrepris dans le chapitre 4 ont permis de mettre en évidence la largeur de tronçature optimale pour n'importe quel transducteur torique permettant de maximiser le dépôt de pression à distance de l'axe acoustique. Ce procédé a fait l'objet d'un dépôt de brevet (N°EP 21305235.0) en février 2021. La conception mécanique et électronique de cette nouvelle a été réalisée au sein du laboratoire. Quatre modes de fonctionnement ont été mis en œuvre pour ce transducteur.

Enfin, le nouveau transducteur a été caractérisé par des mesures de balance acoustique et par mesure de champ de pression. Un rendement d'environ 62% a été mesuré. La caractérisation par champs de pression a permis de confirmer le fonctionnement des quatre modes prévus. Les premiers essais *in vitro* et *in vivo* ont ensuite été menés avec ce nouveau transducteur. Les essais *in vitro* ont montré la capacité du nouveau transducteur à élargir le volume traité sans déplacement mécanique de ce dernier en conditions non invasives. Des lésions HIFU de près de 25 mm de large et 25 mm de long situées à 5 mm sous la capsule hépatique ont été créées dans le tissu hépatique à travers 15 mm de paroi abdominale sans lésion secondaire dans les tissus intermédiaires. Les essais *in vivo* réalisés sur sept animaux avec ces paramètres de traitement et le nouveau transducteur ont menés à des lésions d'interfaces superficielles dans un premier temps puis à la réalisation d'une lésion dans le tissu hépatique de près de 2 cm de diamètre. Cependant, la présence d'une lésion secondaire couplée à l'observation de lésion d'interface suggère une altération de l'effet de focalisation en conditions *in vivo*. Des essais complémentaires seront réalisés. Ces essais préliminaires témoignent néanmoins de la faisabilité d'un traitement non invasif du tissu hépatique et sont encourageants en vue d'applications cliniques futures complètement non invasives avec des transducteurs toriques.

REFERENCES DE L'AUTEUR SUR LE SUJET

Publications dans des revues internationales à comité de lecture

Cambronero S., Dupré A., Mastier C. and Melodelima D. **"Intra operative HIFU treatment of the liver at the hepato-caval confluence using a toroidal transducer as adjunct to surgery."** *To be submitted in Radiology.*

Cambronero S., Dupré A., Mastier C. and Melodelima D. **"Noninvasive high intensity focused ultrasound treatment of liver tissues in an *in vivo* porcine model: fast, large and safe ablations using a toroidal transducer."** *Ultrasound in Medicine and Biology.* 2022 at press.

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."** *Ultrasound in Medicine and Biology.* 2021;47(7):1761-1774.

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."** *Innovation and Research in BioMedical engineering* 2019;40(4):228-234.

Brevets

Cambronero S., Melodelima D. **"Methods and systems for aligning an ultrasound probe with a therapeutic ultrasound probe."** Brevet déposé le 7 avril 2022, n°EP 22305481.8.

Cambronero S., Melodelima D. **"Transducteur de thérapie pour le traitement des tissus selon une découpe en croix pour l'émission d'ondes ultrasonores focalisées croisées ou croisées déportées."** Brevet déposé le 26 février 2021, n°EP 21305235.0, PCT/EP2022/054753.

Congrès internationaux avec publication dans des actes

Cambronero S, Dupre A, Mastier C, Melodelima D. **"Development of a toroidal HIFU transducer for treating the hepato-caval confluence. *In vivo* results on a porcine model."** *IEEE Ultrasonic Symposium 2022.* Lecture

Cambronero S, Melodelima D. **"Development of a completely non-invasive cross-shaped toroidal HIFU transducer for increasing the treated volume in liver tissues using shifted focalization."** *IEEE Ultrasonic Symposium 2022.* Lecture

Cambronero S, De La Fournière B, Melodelima D. **"Method for aligning a HIFU probe with a high frequency imaging plane to increase treatment precision. Evaluation on an *in vivo* primate model."** *IEEE Ultrasonic Symposium 2022.* Poster

Cambronero S, Dupre A, Mastier C, Melodelima D. **"Non-invasive liver treatment with a toroidal HIFU transducer. *In vivo* study."** *21st International Symposium on Therapeutic Ultrasound, 2022.* Poster

Cambronero S, Melodelima D. **"Increase of the ablated volume in liver tissue using a cross-shaped toroidal transducer."** *21st International Symposium on Therapeutic Ultrasound, 2022.* Poster

Cambronero S, Dupre A, Mastier C, Melodelima D. **“Intraoperative HIFU treatment at the hepatic confluence. Preclinical study”**. *21st International Symposium on Therapeutic Ultrasound*, 2022. Lecture

Cambronero S, Dupre A, Mastier C, Melodelima D. **“Non-invasive HIFU treatment of the liver using a toroidal transducer. Preclinical study.”** *IEEE Ultrasonic Symposium 2021*. Poster

Cambronero S, Dupre A, Mastier C, Rivoire M, Melodelima D. **“Intra-operative HIFU treatment at the hepato-caval confluence of the liver.”** Preclinical study in an *in vivo* porcine model. *IEEE Ultrasonic Symposium 2021*. Poster

Cambronero S, Melodelima D. **“Increase of the treated volume using a toroidal HIFU transducer with a minimal number of elements.”** *IEEE Ultrasonic Symposium 2021*. Poster

Cambronero S, Dupre A, Rivoire M, Melodelima D. **“In vivo non-invasive HIFU treatment of the liver using a toroidal transducer.”** *20th International Symposium on Therapeutic Ultrasound*, 2021. Lecture

Cambronero S, Melodelima D. **“Maximization of the pressure using shifted focalization from the acoustic axis with a truncated toroidal transducer.”** *20th International Symposium on Therapeutic Ultrasound*, 2021. Lecture

Cambronero S, Dupre A, Chen Y, Rivoire M, Melodelima D. **“Intra-operative HIFU treatment of the liver at the hepato-caval confluence using a toroidal transducer.”** Results of *in vivo* experiments. *20th International Symposium on Therapeutic Ultrasound*, 2021. Lecture

Cambronero S., Dupre A., Chen Y., Rivoire M. Melodelima D. **“Intra-operative HIFU treatment at the hepato-caval confluence of the liver in an *in vivo* porcine model.”** *Proceedings of the IEEE Ultrasonic Symposium*, Las Vegas, USA, 2020. Poster

Cambronero S., Rivoire M. Melodelima D. **“Non-invasive fast, large and selective *in vivo* HIFU ablation of the liver with a toroidal transducer.”** *Proceedings of the IEEE Ultrasonic Symposium*, Glasgow, UK, 2019. 2126-2128. Lecture

Cambronero S., Rivoire M., Melodelima D. **“Development of HIFU treatment strategies for extracorporeal treatment of hepatic tumors with a toroidal transducer. Results of *in vivo* experiments.”** *Proceedings of the 19th International Symposium on Therapeutic Ultrasound*, Barcelona, Spain, 2019. Lecture

Melodelima D., Dupre A., Cambronero S., Chen Y., Rivoire M. **“Toroidal intra-operative high intensity focused ultrasound transducer for treating liver metastases under ultrasound imaging guidance: Clinical results of Phase II study.”** *Proceedings of the 177th Meeting of the Acoustical Society of America*, Louisville, USA, 2019. Lecture

Prix

Student Travel Award, IEEE Ultrasonic Symposium 2022

Nominee Student Award, Poster, 21st International Symposium on Therapeutic Ultrasound, 2022

Nominee Student Award, Lecture, 20th International Symposium on Therapeutic Ultrasound, 2021

BIBLIOGRAPHIE

- [1] E. Dervishi, J. F. Aubry, J. Y. Delattre, and A. L. Boch, "La thérapie par ultrasons focalisés : état actuel et applications potentielles en neurochirurgie," *Neurochirurgie*, vol. 59, no. 6, pp. 201-209, 2013/12/01/ 2013, doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuchi.2013.06.005>.
- [2] F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram, R. L. Siegel, L. A. Torre, and 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, no. 6, pp. 394-424, Nov 2018, doi: 10.3322/caac.21492.
- [3] E. Gigante *et al.*, "New insights into the pathophysiology and clinical care of rare primary liver cancers," *JHEP Reports*, vol. 3, no. 1, p. 100174, 2021/02/01/ 2021, doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2020.100174>.
- [4] H. Sung *et al.*, "Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries," *CA Cancer J Clin*, vol. 71, no. 3, pp. 209-249, May 2021, doi: 10.3322/caac.21660.
- [5] S. Hwang, S. G. Lee, and J. Belghiti, "Liver transplantation for HCC: its role: Eastern and Western perspectives," *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, vol. 17, no. 4, pp. 443-8, Jul 2010, doi: 10.1007/s00534-009-0241-0.
- [6] G. Sapisochin *et al.*, "Stereotactic body radiotherapy vs. TACE or RFA as a bridge to transplant in patients with hepatocellular carcinoma. An intention-to-treat analysis," *Journal of Hepatology*, vol. 67, no. 1, pp. 92-99, 2017/07/01/ 2017, doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.02.022>.
- [7] A. Bang and L. A. Dawson, "Radiotherapy for HCC: Ready for prime time?," *JHEP Reports*, vol. 1, no. 2, pp. 131-137, 2019/08/01/ 2019, doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2019.05.004>.
- [8] S. S. Lo *et al.*, "Stereotactic body radiation therapy: a novel treatment modality," (in eng), no. 1759-4782 (Electronic).
- [9] A. J. Fakiris *et al.*, "Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small-cell lung carcinoma: four-year results of a prospective phase II study," (in eng), no. 1879-355X (Electronic).
- [10] T. H. Kim *et al.*, "Proton beam radiotherapy vs. radiofrequency ablation for recurrent hepatocellular carcinoma: A randomized phase III trial," *J Hepatol*, vol. 74, no. 3, pp. 603-612, Mar 2021, doi: 10.1016/j.jhep.2020.09.026.
- [11] J. L. Raoul, A. Forner, L. Bolondi, T. T. Cheung, R. Kloeckner, and T. de Baere, "Updated use of TACE for hepatocellular carcinoma treatment: How and when to use it based on clinical evidence," *Cancer Treat Rev*, vol. 72, pp. 28-36, Jan 2019, doi: 10.1016/j.ctrv.2018.11.002.
- [12] M. Pompili, G. Francica, F. R. Ponziani, R. Iezzi, and A. W. Avolio, "Bridging and downstaging treatments for hepatocellular carcinoma in patients on the waiting list for liver transplantation," *World J Gastroenterol*, vol. 19, no. 43, pp. 7515-30, Nov 21 2013, doi: 10.3748/wjg.v19.i43.7515.
- [13] J. C. Nault, O. Sutter, P. Nahon, N. Ganne-Carrie, and O. Seror, "Percutaneous treatment of hepatocellular carcinoma: State of the art and innovations," *J Hepatol*, vol. 68, no. 4, pp. 783-797, Apr 2018, doi: 10.1016/j.jhep.2017.10.004.
- [14] M. C. Langenbach, "RFA vs resection of HCC: exploring the past to improve the future," *Eur Radiol*, vol. 29, no. 5, pp. 2677-2678, May 2019, doi: 10.1007/s00330-019-6000-y.
- [15] P. Gupta *et al.*, "Overall survival and local recurrence following RFA, MWA, and cryoablation of very early and early HCC: a systematic review and Bayesian network meta-analysis," *Eur Radiol*, vol. 31, no. 7, pp. 5400-5408, Jul 2021, doi: 10.1007/s00330-020-07610-1.
- [16] Q. Deng, M. He, C. Fu, K. Feng, K. Ma, and L. Zhang, "Radiofrequency ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma," *International Journal of Hyperthermia*, vol. 39, no. 1, pp. 1052-1063, 2022/12/31 2022, doi: 10.1080/02656736.2022.2059581.

- [17] R. J. Fontana *et al.*, "Percutaneous radiofrequency thermal ablation of hepatocellular carcinoma: a safe and effective bridge to liver transplantation," *Liver transplantation*, vol. 8, no. 12, pp. 1165-1174, 2002.
- [18] R. A. Fisher *et al.*, "Non-resective ablation therapy for hepatocellular carcinoma: effectiveness measured by intention-to-treat and dropout from liver transplant waiting list," *Clinical transplantation*, vol. 18, no. 5, pp. 502-512, 2004.
- [19] T. Schroeder *et al.*, "Changes in staging for hepatocellular carcinoma after radiofrequency ablation prior to liver transplantation as found in the explanted liver," *Hepato-gastroenterology*, vol. 58, no. 112, pp. 2029-2031, 2011.
- [20] F. Panaro *et al.*, "Laparoscopic ultrasound-guided radiofrequency ablation as a bridge to liver transplantation for hepatocellular carcinoma: preliminary results," 2010, vol. 42: Elsevier, 4 ed., pp. 1179-1181.
- [21] B. Decadt and A. K. Siriwardena, "Radiofrequency ablation of liver tumours: systematic review," *The Lancet Oncology*, vol. 5, no. 9, pp. 550-560, 2004, doi: 10.1016/s1470-2045(04)01567-0.
- [22] S. A. Curley, "Outcomes After Surgical Treatment of Colorectal Cancer Liver Metastases," *Seminars in Oncology*, vol. 32, pp. 109-111, 2005/12/01/ 2005, doi: <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2005.06.011>.
- [23] B. Nordlinger *et al.*, "Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial," *The Lancet Oncology*, vol. 14, no. 12, pp. 1208-1215, 2013, doi: 10.1016/s1470-2045(13)70447-9.
- [24] S. Evrard, G. Torzilli, C. Caballero, and B. Bonhomme, "Parenchymal sparing surgery brings treatment of colorectal liver metastases into the precision medicine era," *Eur J Cancer*, vol. 104, pp. 195-200, Nov 2018, doi: 10.1016/j.ejca.2018.09.030.
- [25] M. J. van Amerongen *et al.*, "Results after simultaneous surgery and RFA liver ablation for patients with colorectal carcinoma and synchronous liver metastases," *Eur J Surg Oncol*, vol. 45, no. 12, pp. 2334-2339, Dec 2019, doi: 10.1016/j.ejso.2019.07.016.
- [26] K. Tang, B. Zhang, L. Dong, L. Wang, and Z. Tang, "Radiofrequency ablation versus traditional liver resection and chemotherapy for liver metastases from gastric cancer," *Journal of International Medical Research*, vol. 48, no. 7, p. 0300060520940509, 2020/07/01 2020, doi: 10.1177/0300060520940509.
- [27] M. G. Lubner, J. L. Brace Cl Fau - Hinshaw, F. T. Hinshaw JI Fau - Lee, Jr., and F. T. Lee, Jr., "Microwave tumor ablation: mechanism of action, clinical results, and devices," (in eng), no. 1535-7732 (Electronic).
- [28] S. Qin *et al.*, "The local efficacy and influencing factors of ultrasound-guided percutaneous microwave ablation in colorectal liver metastases: a review of a 4-year experience at a single center," *International Journal of Hyperthermia*, vol. 36, no. 1, pp. 36-43, 2019/01/01 2019, doi: 10.1080/02656736.2018.1528511.
- [29] A. Aghayev and S. Tatli, "The use of cryoablation in treating liver tumors," *Expert Review of Medical Devices*, vol. 11, no. 1, pp. 41-52, 2014/01/01 2014, doi: 10.1586/17434440.2014.864551.
- [30] L. Poissonnier *et al.*, "Control of prostate cancer by transrectal HIFU in 227 patients," *European urology*, vol. 51, no. 2, pp. 381-387, 2007.
- [31] A. Blana *et al.*, "First analysis of the long-term results with transrectal HIFU in patients with localised prostate cancer," *European urology*, vol. 53, no. 6, pp. 1194-1203, 2008.
- [32] C. Fant *et al.*, "In vitro potentiation of doxorubicin by unseeded controlled non-inertial ultrasound cavitation," *Sci Rep*, vol. 9, no. 1, p. 15581, Oct 30 2019, doi: 10.1038/s41598-019-51785-7.
- [33] A. Carpentier *et al.*, "Clinical trial of blood-brain barrier disruption by pulsed ultrasound," *Science Translational Medicine*, vol. 8, no. 343, pp. 343re2-343re2, 2016/06/15 2016, doi: 10.1126/scitranslmed.aaf6086.

- [34] I. M. Suarez-Castellanos *et al.*, "Spatio-temporal characterization of causal electrophysiological activity stimulated by single pulse focused ultrasound: an ex vivo study on hippocampal brain slices," *Journal of Neural Engineering*, vol. 18, no. 2, p. 026022, 2021.
- [35] J. Blackmore, S. Shrivastava, J. Sallet, C. R. Butler, and R. O. Cleveland, "Ultrasound Neuromodulation: A Review of Results, Mechanisms and Safety," *Ultrasound Med Biol*, vol. 45, no. 7, pp. 1509-1536, Jul 2019, doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2018.12.015.
- [36] J.-Y. Chapelon *et al.*, "New piezoelectric transducers for therapeutic ultrasound," *Ultrasound in Medicine & Biology*, vol. 26, no. 1, pp. 153-159, 2000/01/01/ 2000, doi: [https://doi.org/10.1016/S0301-5629\(99\)00120-9](https://doi.org/10.1016/S0301-5629(99)00120-9).
- [37] H. H. Pennes, "TEMPERATURE OF SKELETAL MUSCLE IN CEREBRAL HEMIPLEGIA AND PARALYSIS AGITANS," *Archives of Neurology & Psychiatry*, vol. 62, no. 3, pp. 269-279, 1949, doi: 10.1001/archneurpsyc.1949.02310150016002.
- [38] S. A. Sapareto and W. C. Dewey, "Thermal dose determination in cancer therapy," *International journal of radiation oncology, biology, physics*, vol. 10, no. 6, pp. 787-800, 1984, doi: 10.1016/0360-3016(84)90379-1.
- [39] C. A. Damianou, N. T. Sanghvi, F. J. Fry, and 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, no. 1, pp. 628-634, 1997, doi: 10.1121/1.419737.
- [40] G. C. van Rhoon, T. Samaras, P. S. Yarmolenko, M. W. Dewhurst, E. Neufeld, and N. Kuster, "CEM43°C thermal dose thresholds: a potential guide for magnetic resonance radiofrequency exposure levels?," *European Radiology*, vol. 23, no. 8, pp. 2215-2227, 2013/08/01 2013, doi: 10.1007/s00330-013-2825-y.
- [41] K. Hynynen and B. A. Lulu, "Hyperthermia in cancer treatment," *Investigative radiology*, vol. 25, no. 7, pp. 824-834, 1990, doi: 10.1097/00004424-199007000-00014.
- [42] W. J. Fry and F. Dunn, "Chapter 6 - ULTRASOUND: ANALYSIS AND EXPERIMENTAL METHODS IN BIOLOGICAL RESEARCH," *Special Methods*, Book Chapter pp. 261-394, 01/01/January 1962 1962, doi: 10.1016/B978-1-4831-6742-8.50013-6.
- [43] G. T. Haar and C. Coussios, "High intensity focused ultrasound: physical principles and devices," *Int J Hyperthermia*, vol. 23, no. 2, pp. 89-104, Mar 2007, doi: 10.1080/02656730601186138.
- [44] J. E. Kennedy *et al.*, "High-intensity focused ultrasound for the treatment of liver tumours," *Ultrasonics*, Article vol. 42, no. 1, pp. 931-935, 01/01/January 2004 2004, doi: 10.1016/j.ultras.2004.01.089.
- [45] O. T. V. Ramm and S. W. Smith, "Beam Steering with Linear Arrays," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. BME-30, no. 8, pp. 438-452, 1983, doi: 10.1109/TBME.1983.325149.
- [46] E. B. Hutchinson and K. Hynynen, "Evaluation of an aperiodic phased array for prostate thermal therapies," in *1995 IEEE Ultrasonics Symposium. Proceedings. An International Symposium, 7-10 Nov. 1995 1995*, vol. 2, pp. 1601-1604 vol.2, doi: 10.1109/ULTSYM.1995.495861.
- [47] J. E. Kennedy, "High-intensity focused ultrasound in the treatment of solid tumours," *Nature Reviews Cancer*, vol. 5, no. 4, pp. 321-327, 2005/04/01 2005, doi: 10.1038/nrc1591.
- [48] E. Maloney and J. H. Hwang, "Emerging HIFU applications in cancer therapy," *Int J Hyperthermia*, vol. 31, no. 3, pp. 302-9, May 2015, doi: 10.3109/02656736.2014.969789.
- [49] Y. Bai *et al.*, "High-intensity focused ultrasound treatment of placenta accreta after vaginal delivery: a preliminary study," *Ultrasound Obstet Gynecol*, vol. 47, no. 4, pp. 492-8, Apr 2016, doi: 10.1002/uog.14867.
- [50] S. Crouzet *et al.*, "Salvage high-intensity focused ultrasound (HIFU) for locally recurrent prostate cancer after failed radiation therapy: Multi-institutional analysis of 418 patients," *BJU Int*, vol. 119, no. 6, pp. 896-904, Jun 2017, doi: 10.1111/bju.13766.

- [51] B. H. Lang and A. L. H. Wu, "High intensity focused ultrasound (HIFU) ablation of benign thyroid nodules - a systematic review," *J Ther Ultrasound*, vol. 5, p. 11, 2017, doi: 10.1186/s40349-017-0091-1.
- [52] 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*, no. 143, Jan 9 2019, doi: 10.3791/57964.
- [53] D. Melodelima, F. Prat, J. Fritsch, Y. Theillere, and D. Cathignol, "Treatment of esophageal tumors using high intensity intraluminal ultrasound: first clinical results," *J Transl Med*, vol. 6, p. 28, Jun 5 2008, doi: 10.1186/1479-5876-6-28.
- [54] (2021) FUSF State of the Field 2021. *Focused Ultrasound Foundation*.
- [55] X. Zhen *et al.*, "Controlled ultrasound tissue erosion," *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*, vol. 51, no. 6, pp. 726-736, 2004, doi: 10.1109/TUFFC.2004.1304271.
- [56] A. D. Maxwell, C. A. Cain, T. L. Hall, J. B. Fowlkes, and Z. Xu, "Probability of cavitation for single ultrasound pulses applied to tissues and tissue-mimicking materials," *Ultrasound in medicine & biology*, vol. 39, no. 3, pp. 449-465, 2013.
- [57] W. W. Roberts, D. Teofilovic, R. C. Jahnke, J. Patri, J. M. Risdahl, and J. A. Bertolina, "Histotripsy of the prostate using a commercial system in a canine model," *J Urol*, vol. 191, no. 3, pp. 860-5, Mar 2014, doi: 10.1016/j.juro.2013.08.077.
- [58] V. A. Khokhlova *et al.*, "Histotripsy methods in mechanical disintegration of tissue: Towards clinical applications," *International Journal of Hyperthermia*, vol. 31, no. 2, pp. 145-162, 2015/02/17 2015, doi: 10.3109/02656736.2015.1007538.
- [59] E. Vlaisavljevich *et al.*, "Non-Invasive Liver Ablation Using Histotripsy: Preclinical Safety Study in an In Vivo Porcine Model," *Ultrasound in Medicine & Biology*, vol. 43, no. 6, pp. 1237-1251, 2017/06/01/ 2017, doi: <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2017.01.016>.
- [60] Z. Xu, T. L. Hall, E. Vlaisavljevich, and F. T. Lee, "Histotripsy: the first noninvasive, non-ionizing, non-thermal ablation technique based on ultrasound," *International Journal of Hyperthermia*, vol. 38, no. 1, pp. 561-575, 2021/01/01 2021, doi: 10.1080/02656736.2021.1905189.
- [61] R. D. I. M. H. Falk, "Hyperthermia in oncology," *International Journal of Hyperthermia*, vol. 17, no. 1, pp. 1-18, 2009, doi: 10.1080/02656730118511.
- [62] N. R. Datta *et al.*, "Local hyperthermia combined with radiotherapy and/or chemotherapy: recent advances and promises for the future," *Cancer Treat Rev*, vol. 41, no. 9, pp. 742-53, Nov 2015, doi: 10.1016/j.ctrv.2015.05.009.
- [63] K. Hynynen, "Hyperthermia-induced drug delivery in humans," *Nat Biomed Eng*, vol. 2, no. 9, pp. 637-639, Sep 2018, doi: 10.1038/s41551-018-0297-8.
- [64] P. C. Lyon *et al.*, "Safety and feasibility of ultrasound-triggered targeted drug delivery of doxorubicin from thermosensitive liposomes in liver tumours (TARDOX): a single-centre, open-label, phase 1 trial," *The Lancet Oncology*, vol. 19, no. 8, pp. 1027-1039, 2018, doi: 10.1016/s1470-2045(18)30332-2.
- [65] M. D. Gray *et al.*, "Focused Ultrasound Hyperthermia for Targeted Drug Release from Thermosensitive Liposomes: Results from a Phase I Trial," *Radiology*, vol. 291, no. 1, pp. 232-238, Apr 2019, doi: 10.1148/radiol.2018181445.
- [66] F. Wu *et al.*, "Extracorporeal High Intensity Focused Ultrasound Ablation in the Treatment of Patients with Large Hepatocellular Carcinoma," *Annals of Surgical Oncology*, vol. 11, no. 12, pp. 1061-1069, 2004/12/01 2004, doi: 10.1245/ASO.2004.02.026.
- [67] Z. Izadifar, Z. Izadifar, D. Chapman, and P. Babyn, "An Introduction to High Intensity Focused Ultrasound: Systematic Review on Principles, Devices, and Clinical Applications," *J Clin Med*, vol. 9, no. 2, Feb 7 2020, doi: 10.3390/jcm9020460.
- [68] I. Prachee, F. Wu, and D. Cranston, "Oxford's clinical experience in the development of high intensity focused ultrasound therapy," *International Journal of Hyperthermia*, vol. 38, no. 2, pp. 81-88, 2021/09/10 2021, doi: 10.1080/02656736.2021.1899311.

- [69] T. Yang *et al.*, "Effectiveness and safety of ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound ablation for the treatment of colorectal cancer liver metastases," *International Journal of Hyperthermia*, vol. 39, no. 1, pp. 829-834, 2022/12/31 2022, doi: 10.1080/02656736.2022.2086712.
- [70] P. X. E. Mouratidis and G. Ter Haar, "Latest Advances in the Use of Therapeutic Focused Ultrasound in the Treatment of Pancreatic Cancer," *Cancers (Basel)*, vol. 14, no. 3, Jan 27 2022, doi: 10.3390/cancers14030638.
- [71] M. Marinova *et al.*, "Clinical effectiveness and potential survival benefit of US-guided high-intensity focused ultrasound therapy in patients with advanced-stage pancreatic cancer," *Ultraschall in der Medizin-European Journal of Ultrasound*, vol. 40, no. 05, pp. 625-637, 2019.
- [72] J.-F. Aubry *et al.*, "The road to clinical use of high-intensity focused ultrasound for liver cancer: technical and clinical consensus," *Journal of Therapeutic Ultrasound*, vol. 1, no. 1, p. 13, 2013/08/01 2013, doi: 10.1186/2050-5736-1-13.
- [73] B. Quesson *et al.*, "A method for MRI guidance of intercostal high intensity focused ultrasound ablation in the liver," *Medical Physics*, <https://doi.org/10.1118/1.3413996> vol. 37, no. 6Part1, pp. 2533-2540, 2010/06/01 2010, doi: <https://doi.org/10.1118/1.3413996>.
- [74] T. G. Lesser, C. Boltze, H. Schubert, and F. Wolfram, "Flooded Lung Generates a Suitable Acoustic Pathway for Transthoracic Application of High Intensity Focused Ultrasound in Liver," *Int J Med Sci*, vol. 13, no. 10, pp. 741-748, 2016, doi: 10.7150/ijms.16411.
- [75] H. Zhu *et al.*, "High intensity focused ultrasound (HIFU) therapy for local treatment of hepatocellular carcinoma: role of partial rib resection," *Eur J Radiol*, vol. 72, no. 1, pp. 160-6, Oct 2009, doi: 10.1016/j.ejrad.2008.07.003.
- [76] J. Vincenot, "Transducteurs toriques peropératoires et extracorporels destinés au traitement des tumeurs hépatiques et pancréatiques par ultrasons focalisés de haute intensité," 2013.
- [77] D. Melodelima, W. A. N'Djin, J. Favre-Cabrera, H. Parmentier, M. Rivoire, and J. Y. Chapelon, "Thermal ablation produced using a surgical toroidal high-intensity focused ultrasound device is independent from hepatic inflow occlusion," *Physics in medicine and biology*, vol. 54, no. 20, pp. 6353-6368, 2009, doi: 10.1088/0031-9155/54/20/021.
- [78] W. A. N'Djin, J. Y. Chapelon, and 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, no. 9, p. e0137317, 2015, doi: 10.1371/journal.pone.0137317.
- [79] S. E. Jung, S. H. Cho, J. H. Jang, and J.-Y. Han, "High-intensity focused ultrasound ablation in hepatic and pancreatic cancer: complications," *Abdominal Imaging*, vol. 36, no. 2, pp. 185-195, 2011/04/01 2011, doi: 10.1007/s00261-010-9628-2.
- [80] H. Parmentier, D. Melodelima, A. N'Djin, S. Chesnais, J. Y. Chapelon, and M. Rivoire, "High-intensity focused ultrasound ablation for the treatment of colorectal liver metastases during an open procedure: study on the pig," *Ann Surg*, vol. 249, no. 1, pp. 129-36, Jan 2009, doi: 10.1097/SLA.0b013e31818c70b6.
- [81] D. Melodelima, W. A. N'Djin, H. Parmentier, S. Chesnais, M. Rivoire, and 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, no. 3, pp. 425-35, Mar 2009, doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2008.09.020.
- [82] W. A. N'Djin, D. Melodelima, H. Parmentier, M. Rivoire, and J. Y. Chapelon, "In vivo preclinical evaluation of the accuracy of toroidal-shaped HIFU treatments using a tumor-mimic model," *Physics in Medicine and Biology*, vol. 55, no. 8, pp. 2137-2154, 2010/03/19 2010, doi: 10.1088/0031-9155/55/8/002.
- [83] A. Battais, V. Barrère, W. A. N'Djin, A. Dupré, M. Rivoire, and D. Melodelima, "Fast and Selective Ablation of Liver Tumors by High-Intensity Focused Ultrasound Using a Toroidal Transducer Guided by Ultrasound Imaging: The Results of Animal Experiments," *Ultrasound in Medicine & Biology*, vol. 46, no. 12, pp. 3286-3295, 2020/12/01/ 2020, doi: <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2020.08.001>.

- [84] M. 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," 2020. [Online]. Available: <http://www.theses.fr/2020LYSE1243/document>
- [85] <https://itis.swiss/virtual-population/tissue-properties/downloads/database-v4-1/> (accessed.
- [86] A. Dupre *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, no. 2, p. e0118212, 2015, doi: 10.1371/journal.pone.0118212.
- [87] C. Cilleros, A. Dupre, Y. Chen, J. Vincenot, M. Rivoire, and D. Melodelima, "Intraoperative HIFU Ablation of the Pancreas Using a Toroidal Transducer in a Porcine Model. The First Step towards a Clinical Treatment of Locally Advanced Pancreatic Cancer," *Cancers (Basel)*, vol. 13, no. 24, Dec 20 2021, doi: 10.3390/cancers13246381.
- [88] M. Sanchez, V. Barrere, I. Treilleux, N. Chopin, and D. Melodelima, "Development of a noninvasive HIFU treatment for breast adenocarcinomas using a toroidal transducer based on preliminary attenuation measurements," *Ultrasonics*, vol. 115, p. 106459, 2021/08/01/ 2021, doi: <https://doi.org/10.1016/j.ultras.2021.106459>.
- [89] J. Caloone *et al.*, "Non-invasive high-intensity focused ultrasound treatment of the placenta: a preliminary in-vivo study using a simian model," *Ultrasound Obstet Gynecol*, vol. 50, no. 5, pp. 635-641, Nov 2017, doi: 10.1002/uog.17350.
- [90] J. Caloone, V. Barrere, M. Sanchez, S. Cambroner, C. Huissoud, and D. Melodelima, "High-Intensity Focused Ultrasound Using a Toroidal Transducer as an Adjuvant Treatment for Placenta Accreta: A Preliminary Ex Vivo Study," *Irbm*, vol. 40, no. 4, pp. 228-234, 2019, doi: 10.1016/j.irbm.2019.05.008.
- [91] J. Caloone *et al.*, "High-intensity focused ultrasound applied to the placenta using a toroidal transducer: a preliminary ex-vivo study," *Ultrasound Obstet Gynecol*, vol. 45, no. 3, pp. 313-9, Mar 2015, doi: 10.1002/uog.13374.
- [92] I. Popescu and S. T. Alexandrescu, "Surgical options for initially unresectable colorectal liver metastases," *HPB Surg*, vol. 2012, p. 454026, 2012, doi: 10.1155/2012/454026.
- [93] H. Lee *et al.*, "Hepatectomy vs radiofrequency ablation for colorectal liver metastasis: A propensity score analysis," *World Journal of Gastroenterology*, vol. 21, no. 11, pp. 3300-3307, 2015, doi: 10.3748/wjg.v21.i11.3300.
- [94] J. Bruix and M. Sherman, "Management of hepatocellular carcinoma," *Hepatology*, vol. 42, no. 5, pp. 1208-1236, 2005, doi: 10.1002/hep.20933.
- [95] C. Codony *et al.*, "Extreme liver surgery as treatment of liver tumors involving the hepatocaval confluence," *Clinical and Translational Oncology*, vol. 18, no. 11, pp. 1131-1139, 2016, doi: 10.1007/s12094-016-1495-z.
- [96] D. Azoulay *et al.*, "Complex Liver Resection Using Standard Total Vascular Exclusion, Venovenous Bypass, and In Situ Hypothermic Portal Perfusion: An Audit of 77 Consecutive Cases," *Ann Surg*, vol. 262, no. 1, pp. 93-104, Jul 2015, doi: 10.1097/SLA.0000000000000787.
- [97] G. Torzilli *et al.*, "'Radical but conservative' is the main goal for ultrasonography-guided liver resection: prospective validation of this approach," *J Am Coll Surg*, vol. 201, no. 4, pp. 517-28, Oct 2005, doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2005.04.026.
- [98] G. Torzilli *et al.*, "A new systematic small for size resection for liver tumors invading the middle hepatic vein at its caval confluence: mini-mesohepatectomy," *Ann Surg*, vol. 251, no. 1, pp. 33-9, Jan 2010, doi: 10.1097/SLA.0b013e3181b61db9.
- [99] L. Urbani *et al.*, "Minor-but-Complex Liver Resection: An Alternative to Major Resections for Colorectal Liver Metastases Involving the Hepato-Caval Confluence," *Medicine (Baltimore)*, vol. 94, no. 29, p. e1188, Jul 2015, doi: 10.1097/MD.0000000000001188.
- [100] G. Torzilli *et al.*, "Twelve-year experience of 'radical but conservative' liver surgery for colorectal metastases: impact on surgical practice and oncologic efficacy," *HPB*, vol. 19, no. 9, pp. 775-784, 2017, doi: 10.1016/j.hpb.2017.05.006.

- [101] G. Torzilli *et al.*, "Hepatic vein management in a parenchyma-sparing policy for resecting colorectal liver metastases at the caval confluence," *Surgery*, vol. 163, no. 2, pp. 277-284, Feb 2018, doi: 10.1016/j.surg.2017.09.003.
- [102] S. Y. Cha *et al.*, "RF Ablation Versus Cryoablation for Small Perivascular Hepatocellular Carcinoma: Propensity Score Analyses of Mid-Term Outcomes," *CardioVascular and Interventional Radiology*, vol. 43, no. 3, pp. 434-444, 2020, doi: 10.1007/s00270-019-02394-4.
- [103] S. Lee *et al.*, "Radiofrequency ablation vs. surgery for perivascular hepatocellular carcinoma: Propensity score analyses of long-term outcomes," *J Hepatol*, vol. 69, no. 1, pp. 70-78, Jul 2018, doi: 10.1016/j.jhep.2018.02.026.
- [104] R. O. Illing *et al.*, "The safety and feasibility of extracorporeal high-intensity focused ultrasound (HIFU) for the treatment of liver and kidney tumours in a Western population," *Br J Cancer*, vol. 93, no. 8, pp. 890-5, Oct 17 2005, doi: 10.1038/sj.bjc.6602803.
- [105] M. Diana *et al.*, "High intensity focused ultrasound (HIFU) applied to hepato-bilio-pancreatic and the digestive system-current state of the art and future perspectives," *Hepatobiliary Surg Nutr*, vol. 5, no. 4, pp. 329-44, Aug 2016, doi: 10.21037/hbsn.2015.11.03.
- [106] T. Tonguc *et al.*, "US-guided high-intensity focused ultrasound (HIFU) of abdominal tumors: outcome, early ablation-related laboratory changes and inflammatory reaction. A single-center experience from Germany," *Int J Hyperthermia*, vol. 38, no. 2, pp. 65-74, Sep 2021, doi: 10.1080/02656736.2021.1900926.
- [107] L. Zhang *et al.*, "High-intensity focused ultrasound (HIFU): effective and safe therapy for hepatocellular carcinoma adjacent to major hepatic veins," *Eur Radiol*, vol. 19, no. 2, pp. 437-45, Feb 2009, doi: 10.1007/s00330-008-1137-0.
- [108] A. Dupre *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, no. 1, p. 57, Feb 6 2017, doi: 10.1186/s13063-017-1801-2.
- [109] D. Melodelima, W. A. N'Djin, H. Parmentier, S. Chesnais, M. Rivoire, and J.-Y. Chapelon, "Ultrasound surgery with a toric transducer allows the treatment of large volumes over short periods of time," *Applied Physics Letters*, Article vol. 91, no. 19, p. 193901, 2007, doi: 10.1063/1.2805113.
- [110] D. Melodelima, W. A. N'Djin, J. Favre, H. Parmentier, M. Rivoire, and J. Y. Chapelon, "Ablation produced using a toroidal High Intensity Focused Ultrasound device is independent of hepatic perfusion," *AIP Conference Proceedings*, vol. 1359, no. 1, pp. 200-205, 09/12/ 2011. [Online]. Available: <http://proxy.insermbiblio.inist.fr/login?url=https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&AuthType=ip,url,uid&db=edb&AN=100730276&lang=fr&site=eds-live>.
- [111] A. S. Sehmbi *et al.*, "Systematic review of the role of high intensity focused ultrasound (HIFU) in treating malignant lesions of the hepatobiliary system," *HPB (Oxford)*, vol. 23, no. 2, pp. 187-196, Feb 2021, doi: 10.1016/j.hpb.2020.06.013.
- [112] V. Barrere, M. Sanchez, S. Cambronero, A. Dupré, M. Rivoire, and D. Melodelima, "Evaluation of Ultrasonic Attenuation in Primary and Secondary Human Liver Tumors and Its Potential Effect on High-Intensity Focused Ultrasound Treatment," *Ultrasound in Medicine & Biology*, vol. 47, no. 7, pp. 1761-1774, 2021/07/01/ 2021, doi: <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2021.03.014>.
- [113] A. Dupre *et al.*, "Thermal Ablation of the Pancreas With Intraoperative High-Intensity Focused Ultrasound: Safety and Efficacy in a Porcine Model," *Pancreas*, vol. 46, no. 2, pp. 219-224, Feb 2017, doi: 10.1097/MPA.0000000000000720.
- [114] H. T. O'Neil, "Theory of Focusing Radiators," *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 21, no. 5, pp. 516-526, 1949/09/01 1949, doi: 10.1121/1.1906542.
- [115] F. Chavier, J. Y. Chapelon, A. Gelet, and D. Cathignol, "Modeling of high-intensity focused ultrasound-induced lesions in the presence of cavitation bubbles," *The Journal of the*

- Acoustical Society of America*, vol. 108, no. 1, pp. 432-440, 2000/07/01 2000, doi: 10.1121/1.429476.
- [116] S. Cambroner, A. Dupré, Y. Chen, P. M. Rivoire, and D. Melodelima, "Intra-operative HIFU treatment at the hepato-caval confluence of the liver in an in vivo porcine model," in *2020 IEEE International Ultrasonics Symposium (IUS)*, 7-11 Sept. 2020 2020, pp. 1-4, doi: 10.1109/IUS46767.2020.9251630.
- [117] T. Leslie *et al.*, "High-intensity focused ultrasound treatment of liver tumours: post-treatment MRI correlates well with intra-operative estimates of treatment volume," *Br J Radiol*, vol. 85, no. 1018, pp. 1363-70, Oct 2012, doi: 10.1259/bjr/56737365.
- [118] T. Yang *et al.*, "HIFU for the treatment of difficult colorectal liver metastases with unsuitable indications for resection and radiofrequency ablation: a phase I clinical trial," *Surgical Endoscopy*, vol. 35, no. 5, pp. 2306-2315, 2021/05/01 2021, doi: 10.1007/s00464-020-07644-y.
- [119] F. A. Duck, *Physical Properties of Tissue*. Academic Press, 1990.
- [120] P. M. Gammell, D. H. Le Croisette, and R. C. Heyser, "Temperature and frequency dependence of ultrasonic attenuation in selected tissues," *Ultrasound in Medicine & Biology*, vol. 5, no. 3, pp. 269-277, 1979/01/01/ 1979, doi: [https://doi.org/10.1016/0301-5629\(79\)90018-8](https://doi.org/10.1016/0301-5629(79)90018-8).
- [121] L. Gu *et al.*, "High-intensity focused ultrasound alone or combined with transcatheter arterial chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma with unsuitable indications for hepatectomy and radiofrequency ablation: a phase II clinical trial," *Surgical Endoscopy*, vol. 36, no. 3, pp. 1857-1867, 2022/03/01 2022, doi: 10.1007/s00464-021-08465-3.
- [122] Y. Ji, J. Zhu, L. Zhu, Y. Zhu, and H. Zhao, "High-intensity focused ultrasound ablation for unresectable primary and metastatic liver cancer: real-world research in a Chinese tertiary center with 275 cases," *Frontiers in oncology*, vol. 10, p. 519164, 2020.
- [123] G. ter Haar, "HIFU Tissue Ablation: Concept and Devices," in *Therapeutic Ultrasound*, J.-M. Escoffre and A. Bouakaz Eds. Cham: Springer International Publishing, 2016, pp. 3-20.
- [124] L. Lewi *et al.*, "The outcome of monochorionic diamniotic twin gestations in the era of invasive fetal therapy: a prospective cohort study," *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 199, no. 5, pp. 514.e1-514.e8, 2008/11/01/ 2008, doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2008.03.050>.
- [125] C. Bamberg and K. Hecher, "Update on twin-to-twin transfusion syndrome," *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, vol. 58, pp. 55-65, Jul 2019, doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.12.011.
- [126] F. Haverkamp, C. Lex, C. Hanisch, H. Fahnenstich, and K. Zerres, "Neurodevelopmental risks in twin-to-twin transfusion syndrome: preliminary findings," *Eur J Paediatr Neurol*, vol. 5, no. 1, pp. 21-7, 2001, doi: 10.1053/ejpn.2001.0400.
- [127] R. A. Quintero, W. J. Morales, M. H. Allen, P. W. Bornick, P. K. Johnson, and M. Kruger, "Staging of Twin-Twin Transfusion Syndrome," *Journal of Perinatology*, vol. 19, no. 8, pp. 550-555, 1999/12/01 1999, doi: 10.1038/sj.jp.7200292.
- [128] A. Delabaere *et al.*, "Factors associated to early intrauterine fetal demise after laser for TTTS by preoperative fetal heart and Doppler ultrasound," *Prenat Diagn*, vol. 38, no. 7, pp. 523-530, Jun 2018, doi: 10.1002/pd.5280.
- [129] G. E. Chalouhi *et al.*, "Laser therapy for twin-to-twin transfusion syndrome (TTTS)," *Prenat Diagn*, vol. 31, no. 7, pp. 637-46, Jul 2011, doi: 10.1002/pd.2803.
- [130] C. J. Shaw *et al.*, "Trans-abdominal in vivo placental vessel occlusion using High Intensity Focused Ultrasound," *Sci Rep*, vol. 8, no. 1, p. 13631, Sep 11 2018, doi: 10.1038/s41598-018-31914-4.
- [131] C. J. Shaw *et al.*, "Maternal and fetal cardiometabolic recovery following ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound placental vascular occlusion," *J R Soc Interface*, vol. 16, no. 154, p. 20190013, May 31 2019, doi: 10.1098/rsif.2019.0013.

- [132] J. Carroll *et al.*, "High intensity focused ultrasound for the treatment of solid tumors: a pilot study in canine cancer patients," *International Journal of Hyperthermia*, vol. 39, no. 1, pp. 855-864, 2022/12/31 2022, doi: 10.1080/02656736.2022.2097323.
- [133] D. W. Knapp *et al.*, "Naturally-Occurring Invasive Urothelial Carcinoma in Dogs, a Unique Model to Drive Advances in Managing Muscle Invasive Bladder Cancer in Humans," *Front Oncol*, vol. 9, p. 1493, 2019, doi: 10.3389/fonc.2019.01493.
- [134] S. de Brot *et al.*, "The dog as an animal model for bladder and urethral urothelial carcinoma: Comparative epidemiology and histology," *Oncol Lett*, vol. 16, no. 2, pp. 1641-1649, 2018/08/01 2018, doi: 10.3892/ol.2018.8837.
- [135] C. M. Fulkerson, D. Dhawan, T. L. Ratliff, N. M. Hahn, and D. W. Knapp, "Naturally Occurring Canine Invasive Urinary Bladder Cancer: A Complementary Animal Model to Improve the Success Rate in Human Clinical Trials of New Cancer Drugs," *International Journal of Genomics*, vol. 2017, p. 6589529, 2017/04/09 2017, doi: 10.1155/2017/6589529.
- [136] F. Davidson, "Ultrasonic Power Balances," in *Output Measurements for Medical Ultrasound*, R. C. Preston Ed. London: Springer London, 1991, pp. 75-90.

RESUME

Les ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU) sont une modalité de traitement non invasive des tumeurs solides qui permet une destruction tissulaire localisée et en profondeur des tissus. Les travaux de ce manuscrit décrivent le développement de stratégies de traitement et la conception d'un transducteur de géométrie torique dédié au traitement non invasif des tumeurs hépatiques. Dans un premier temps, un dispositif HIFU torique existant et conçu pour le traitement peropératoire des tumeurs hépatiques a été utilisé afin d'élargir les perspectives de traitement peropératoire pour les tumeurs localisées au confluent cavo-sus-hépatique. Cette approche de traitement a été évaluée sur une étude préclinique et a montré la faisabilité de la procédure et la tolérance à moyen du traitement. Ce même dispositif a ensuite été utilisé pour déterminer la faisabilité d'un traitement HIFU complètement non invasif avec un transducteur de géométrie torique. La faisabilité et l'innocuité de ce traitement non invasif a été démontré sur une étude préclinique *in vivo* chez le modèle porcin. Ces travaux ont mis en lumière la nécessité d'une personnalisation des traitements HIFU non invasif afin d'épargner les tissus intermédiaires sains. Sur la base de ces expériences, un nouveau système de ciblage a été développé afin d'assurer un positionnement précis de l'axe HIFU avec un intérêt particulier pour les traitements réalisés proches de structures à risques. Les performances de nouveau système ont été démontrées sur deux protocoles *in vivo* pour le traitement du STT (Syndrome Transfuseur Transfusé) et des tumeurs du trigone vésical. Un nouveau dispositif de traitement HIFU a ensuite été conçu et développé pour le traitement non invasif des tumeurs hépatiques. La découpe spécifique de ce transducteur torique tronqué permet un élargissement du volume traité sans déplacement mécanique du transducteur. Les performances thérapeutiques de ce dispositif ont été évaluées sur des essais *in vitro* et *in vivo* chez le modèle porcin. Ces travaux représentent la première brique d'un traitement non invasif des tumeurs hépatiques avec un transducteur HIFU torique.

ABSTRACT

High-intensity focused ultrasound (HIFU) is a non-invasive treatment modality for solid tumors that provides a localized destruction of deep tissues. The work in this manuscript describes the development of treatment strategies and the design of a toroidal HIFU transducer dedicated to the non-invasive treatment of liver tumors. First, an existing toroidal HIFU device designed for an intraoperative treatment of liver tumors was used to expand the prospects for intraoperative treatment of tumors localized at the hepato-caval confluence. This treatment approach was evaluated in a preclinical study and showed the feasibility of the procedure and the tolerance of the treatment. This same device was then used to evaluate the feasibility of a completely non-invasive HIFU treatment with a toroidal transducer. The feasibility and safety of this non-invasive treatment was demonstrated in a preclinical study in the porcine model. This work highlighted the need for personalized non-invasive HIFU treatments to spare healthy intermediate tissues. Based on these experiences, a new targeting system was developed to ensure an accurate targeting of non-invasive HIFU treatments performed near risky structures. The performance of the new system has been demonstrated on two *in vivo* protocols for the treatment of the TTT (Twin to Twin Transfusion Syndrome) and bladder trigone tumors. A new HIFU treatment device was then designed and developed for the non-invasive treatment of liver tumors. The specific cut of this truncated toroidal transducer allows an enlargement of the treated volume without mechanical displacement of the transducer. The therapeutic performance of this device has been evaluated on *in vitro* and *in vivo* experiments in the porcine model. This work represents the first step of a non-invasive treatment of hepatic tumors with a toroidal HIFU transducer.