

Développement d'une sonde à ultrasons focalisés pour le traitement des tumeurs hépatiques

Contexte

Les tumeurs hépatiques peuvent se présenter sous la forme d'une tumeur primaire (cancer qui se développe initialement dans le foie, principalement le carcinome hépatocellulaire: CHC) et les métastases hépatiques provenant d'autres tumeurs, principalement gastro-intestinales.

En 2012, il y avait environ 63 400 nouveaux cas de cancers primitifs du foie en Europe pour 62 100 décès. Le cancer du foie est la 2e cause la plus fréquente de décès par cancer dans le monde. Le cancer du foie primaire se produit le plus couramment dans un organe malade le plus souvent en raison d'une hépatite virale, d'un abus d'alcool ou d'obésité. Le traitement implique plusieurs stratégies, les plus courantes étant la transplantation hépatique ou une thérapie locale (résection, ablation). Cependant, à ce jour, seulement 25% environ des patients sont considérés comme candidats à un traitement curatif.

La deuxième forme de cancer le plus fréquent en Europe en 2012 est le cancer colorectal (371 706, 13% de l'incidence totale). Près de la moitié des patients développent des métastases hépatiques au cours de la maladie. Quel que soit le traitement, la survie à 5 ans n'est que d'environ 10% et la chirurgie reste le seul traitement potentiellement curatif. Cependant, seuls 10 à 20% des patients sont opérables. Des techniques impliquant la destruction focale, telles que l'ablation par radiofréquence, ont été utilisées comme un outil pour augmenter le nombre de patients traités avec une intention curative. Cependant, il existe un risque de traitement inadéquat en raison du flux sanguin, de plus, ces techniques ne permettent pas une visualisation en temps réel fiable du traitement et nécessitent une ponction intra-parenchymateuse limitant les possibilités d'accès. Seuls les petites métastases hépatiques (<3 cm de diamètre) peuvent être ciblés et un taux élevé de récurrence locale a été décrite (de l'ordre de 25%).

Les ultrasons focalisés (HIFU pour High Intensity Focused Ultrasound en anglais) sont une technologie thérapeutique permettant la création d'une destruction tissulaire par effet thermique sélective et précise en focalisant l'énergie ultrasonore. Des produits commerciaux sont actuellement disponibles pour le traitement des fibromes utérins, du cancer de la prostate et des cancers abdominaux. Bien qu'il existe de nombreux groupes de recherche dans le monde qui travaillent activement sur cette technique, le foie est un organe particulièrement difficile pour le traitement HIFU en raison de l'effet combiné du mouvement respiratoire, le blocage partiel des ultrasons par la cage thoracique et de l'effet de perfusion. Plusieurs solutions techniques et cliniques ont été étudiées au cours des 15 dernières années, mais sans apporter de solutions efficaces à ce jour. Bien que le carcinome hépatocellulaire et les métastases hépatiques nécessitent des protocoles d'analyse et d'étude complètement distincts, l'approche technologique des traitements HIFU est similaire.

Travaux déjà réalisés

Nous avons montré à un stade clinique précoce qu'une nouvelle forme de traitement utilisant des transducteurs HIFU de géométrie torique pouvait être un outil prometteur pour le traitement des

métastases hépatiques. Avant de développer des appareils sophistiqués, un premier prototype a été construit pour être utilisé en per-opératoire (pendant la chirurgie). Ce transducteur torique HIFU permet de créer un volume d'ablation volumineux, sélectif, sûr et bien toléré. La vitesse d'ablation est plus de 30 fois plus rapide que n'importe quelle autre thérapie locale et sans perforation dans l'organe. Grâce à cette expérience initiale, nous cherchons maintenant à développer un traitement HIFU complètement non invasif pour le traitement des tumeurs primaires et secondaires du foie. Basé sur des innovations supplémentaires, notamment la modulation de la surface émettrice récemment brevetée, il est maintenant possible de déposer précisément de l'énergie à l'intérieur du foie en tenant compte de la spécificité des tissus intermédiaires (peau, graisse et muscle) en termes de caractéristiques acoustiques. Une approche pragmatique a été choisie pour focaliser l'énergie ultrasonore à travers la cage thoracique en utilisant un transducteur tronqué de la dimension d'un espace inter-costal. De plus, nous avons démontré que les ablations créées par un transducteur torique sont indépendantes de la perfusion. Afin de compenser le mouvement induit par la respiration, nous proposons de développer des outils de nouvelle génération dans les domaines de la simulation HIFU, du guidage du traitement et de l'estimation de l'effet créé dans les tissus.

Objectifs de travail

L'énergie HIFU doit passer à travers les tissus intermédiaires (peau, graisse, muscles) sans léser mais en déposant suffisamment d'énergie dans la tumeur ciblée. Idéalement, le niveau d'énergie sera suffisamment élevé uniquement dans la zone focale pour entraîner une élévation importante de la température conduisant à la mort cellulaire instantanée. Cependant, les tissus intermédiaires ont des paramètres ultrasonores différents des tissus tumoraux. De plus, l'utilisation d'un transducteur concave multi-éléments implique une contribution inégale de chaque élément dans les tissus intermédiaires et dans la zone focale. Ceci est principalement dû à la différence de distance entre tous les éléments et une couche de tissu donnée. Ces différences peuvent conduire à des changements de la forme du volume focal ainsi que des brûlures de peau. Nous avons récemment breveté un nouveau procédé de focalisation en utilisant un transducteur torique multi-éléments. Cette technologie associée à une modulation appropriée de la puissance appliquée à chaque élément permet d'homogénéiser la pression dans les tissus intermédiaires. Cela permet un meilleur contrôle des dépôts d'énergie pour éviter les brûlures cutanées et maximiser l'énergie au foyer pour traiter la tumeur. En outre, la forme du volume focal est bien contrôlée. Le transducteur sera tronqué pour une utilisation transcostale. Une sonde d'imagerie ultrasonore sera placée au centre du transducteur pour guider le traitement. Par conséquent, l'objectif de ce programme de recherche sera d'utiliser notre expertise en ablation hépatique intra-opératoire vers un traitement totalement non invasif.

Les principales étapes pour atteindre cet objectif sont:

- (i) la mesure des paramètres acoustiques dans les échantillons de CHC et de métastases hépatiques,
- (ii) la réalisation de simulations numériques pour déterminer les meilleurs paramètres de traitement en fonction des mesures de l'étape précédente,
- (iii) La réalisation du dispositif HIFU basé sur deux brevets récents et sur les résultats des deux étapes précédentes,

- (iv) La réalisation des expériences in vitro dans des échantillons de foie provenant d'une hépatectomie
- (v) La réalisation des expériences in vivo précliniques chez des porcs.

Compétences requises :

Connaissance en Acoustique et en instrumentation scientifique; Bonnes aptitudes expérimentales

Durée du stage : 6 mois

Rémunération : oui

Responsable du stage : David Melodelima (David.Melodelima@inserm.fr - 04 72 68 19 30)

Lieu du stage : LabTAU, Unité 1032 de l'Inserm

<http://labtau.univ-lyon1.fr/>

Environnement de travail :

Le travail se déroulera au sein de l'axe 1 de l'unité 1032 de l'INSERM, spécialisée dans les applications thérapeutiques des ultrasons.