
Etude sur l'animal d'un nouveau procédé de thermoablation

H. MEHIER¹, EM. HILTBRAND², J. BELENGER², F. BUCHEGGER², H. KHAN², N. DFOUN², N. MICHEL¹, JF KNOPF³, J. FORAY¹

1-Centre d'Etudes et de Recherches Médicales d'Archamps (CERMA), Domaine de Chosal,

Archamps F-74160.

2-Hôpital Universitaire Genève (HUG), CH-1204.

3-Cabinet médical d'anatomo-pathologie, Annecy F-74000.

Correspondance :

Dr Emile M. Hiltbrand

Département de radiologie

Hôpital Universitaire Genève

Micheli-du-Crest, CH-1211 Genève 4

Fax : ++41 22 372 70 72

Email : hiltbrand@sim.hcuge.ch

Résumé

But de l'étude : La thérapie focalisée par microtubule implantable appliquée à la thermoablation en vue de la destruction des métastases hépatiques est une méthode efficace lorsqu'elle est associée à l'imagerie moderne. Cette nouvelle technique de thermoablation a été validée expérimentalement, in vivo, dans le but d'en démontrer la faisabilité, la tolérance et l'efficacité sur des tumeurs greffées sur la souris et sur la destruction du foie de porc.

Matériel et méthodes : La thermoablation par de la vapeur d'eau à 400°C véhiculée par un microtubule a été expérimentée sur 30 souris greffées avec une tumeur colique humaine et sur le foie sain de 12 porcs.

Résultats : La destruction des tumeurs greffées a toujours été possible, de même que la destruction hépatique sur le foie de porc. La surveillance clinique et biologique a montré que la tolérance était excellente. L'échographie a permis de suivre l'évolution de la nécrose. L'anatomie pathologique a conclu dans la majorité des cas à une nécrose totale.

Conclusion : Cette étude chez la souris et le porc a permis de démontrer la faisabilité de la méthode. Par ailleurs, comme le prouvent la clinique et la biologie, la tolérance a été excellente. L'efficacité est confirmée par les clichés photographiques et par l'anatomie pathologique qui a décrit la nécrose totale dans la majorité des cas.

Mots clés : Thermoablation / animal / foie / microtubule

Abstract

Animal study of a new thermoablation procedure

Aim of the study : The new focalised thermoablation with implantable microtubule technique presented here to resect liver metastases is an efficient method if performed under the imaging modalities currently available. This new technique of thermoablation was experimentally validated in vivo, as well as its efficacy on tumors grafted on mice on one hand and by destroying large volumes of liver on pigs on the other.

Material and Method : The thermoablation with vaporized water at 400°C injected through the microtubule has been experimented on 30 mice grafted with a human colon tumor and on the healthy liver of 12 pigs.

Results : The destruction of the tumors grafted on mice was always achieved as well as a significant volume of liver parenchyma on the pigs. The clinical and biological follow-up has shown that the treatment was well tolerated. The images allowed an excellent control of the evolution of the necrosis. The anatomo-pathology has proved that necrosis was total in most of the cases.

Conclusion : This study on mice and pigs has demonstrated the feasibility of the technique. The efficacy is well demonstrated on the photographs and by the anatomo-pathology that shows a complete necrosis in most of the cases.

Key words : Thermoablation / animal / liver / microtubule

Introduction

La résection chirurgicale des métastases hépatiques des cancers colorectaux reste, de l'avis de la plupart des auteurs, la meilleure méthode thérapeutique. Elle reste également valable pour le traitement des carcinomes hépatocellulaires [1,2].

Malgré les progrès faits par les techniques chirurgicales, cette résection n'est pas toujours possible vu les conditions anatomiques. Force est donc d'utiliser d'autres moyens pour ne pas abandonner les malades même si la survie apportée n'est pas toujours très importante [3,4].

C'est ainsi que sont apparus les traitements par destruction locale des métastases hépatiques (TDLMH).

Si certaines métastases sont sensibles à la chimiothérapie, les autres sont de plus en plus détruites par thermoablation [5,6] :

- cryoablation
- radiofréquence
- laser
- ultrasons focalisés
- micro-ondes

Les deux méthodes les plus employées étant la radiofréquence et la cryoablation.

La cryoablation

Elle se sert des basses températures pour entraîner la destruction cellulaire. Elle est indiquée s'il n'y a pas de désordre extra-hépatique. La majorité des auteurs ne traitent pas plus de cinq lésions en une seule séance [7].

Des complications ont été décrites : hypothermie, arythmies de même que des fissures du tissu hépatique lorsque la cryoablation atteignait la surface du foie.

Les autres complications peuvent apparaître dans les

suites : augmentation des transaminases, une température à 39°C, sans signe infectieux évident, chute des plaquettes, troubles rénaux avec myoglobémie, fistules biliaires et enfin des phénomènes de « cryoshock » qui ont pu entraîner le décès de quelques patients.

La radiofréquence

C'est actuellement le procédé qui est le plus utilisé grâce à un courant alternatif de haute fréquence (350 – 500 kHz) qui produit une destruction à peu près sphérique autour de l'électrode [8]. Cette technique tout comme la cryoablation implique la traversée du foie mais les risques hémorragiques sont minimes [9]. Le volume est limité par diminution de l'énergie en s'éloignant de la sonde et l'on n'est jamais certain d'avoir détruit toutes les cellules malignes, comme d'ailleurs dans toutes les techniques. En plus, la radiofréquence [10] diminue son efficacité par le procédé de carbonisation, ce qui a amené les fabricants à mettre au point un système d'irrigation car il est certain qu'un liquide est un meilleur conducteur d'énergie qu'un tissu sec.

Cela justifie la conception de notre appareil qui utilise de la chaleur humide.

Pourquoi présenter un nouveau procédé de TDLMH puisque d'autres donnent de bons résultats et auraient fait leur preuve ?

- parce que le liquide, en l'occurrence de l'eau que nous utilisons est un meilleur conducteur de l'énergie calorifique,
- parce que notre procédé est beaucoup plus rapide que les autres,
- parce qu'il est beaucoup plus économique.

Matériel

La destruction des tumeurs par l'eau chaude a été tentée de nombreuses fois mais avec peu de succès car les essais étaient réalisés avec de l'eau à 60°C, 70°C, température suffisante pour réaliser une nécrose cellulaire, néanmoins le volume d'eau nécessaire pour détruire une tumeur est tel que la diffusion du liquide, donc des calories, est très importante, aboutissant à une nécrose des tissus sains environnants et même parfois à distance.

La méthode que nous développons remédie à cet inconvénient majeur en utilisant de la vapeur d'eau à très haute température (400°C). Le volume d'eau nécessaire pour apporter les calories produisant la nécrose représente seulement 5 à 10 % du volume de la tumeur. La diffusion de l'eau et des calories en dehors de la tumeur est pratiquement inexistante.

Pour apporter les calories du système de chauffage dans la tumeur sans léser les tissus sains sur le trajet, deux solutions sont possibles :

- soit isoler le circuit d'amenée d'eau chaude,
- soit apporter très rapidement les calories par paquets successifs : flashes (pulses).

Nous avons opté pour cette dernière solution plus facile à réaliser.

Notre méthode consiste donc à apporter localement, dans la zone à soigner, des « pulses » de calories sous un volume d'eau très réduit et dans un laps de temps le plus court possible.

Pour cela, l'appareil est constitué d'un vérin pneumatique

agissant sur une seringue haute pression (400 bars) délivrant des pulses d'eau froide (0,1 mL). Ceux-ci pénètrent dans un système de chauffage qui fournit en sortie des pulses de vapeur d'eau à 400°C qui sont véhiculés dans l'organisme par un microtube.

Le microtube [11]

Le microtube a une longueur de 20 à 50 cm, son diamètre extérieur est de 200 µm, son diamètre intérieur de 100 µm. Son extrémité distale, qui est placée dans la zone à traiter, est, soit ouverte, soit percée de micro-trous de 50 µm de diamètre. Son extrémité proximale, extérieure à l'organisme, est reliée temporairement au système d'injection très haute pression.

Le prototype du microtube a été réalisé en acier inoxydable; un modèle en platine/iridium a ensuite été mis au point pour pouvoir être utilisé sous IRM. Ces matériaux ont été choisis en raison de leur biocompatibilité; le microtube peut ainsi rester dans l'organisme avec son extrémité proximale en sous cutané pour une longue période, permettant ainsi des traitements itératifs. Ces alliages ont en outre un comportement mécanique bien adapté pour répondre aux exigences de solidité, résistance à la traction, à la chaleur et à une pression interne très élevée. Ces caractéristiques mécaniques permettent aisément l'implantation soit au cours de l'acte chirurgical soit par ponction guidée sous échographie, scanner ou IRM, avec ou sans guide.

Le système d'injection

Le dispositif médical de thermoablation du CERMA est un boîtier portable qui associe un système de chauffage véhiculant, par le microtube, les pulses de vapeur jusqu'au centre de la tumeur à traiter. Le dispositif fonctionne avec l'air comprimé du bloc opératoire ou d'une bouteille. Comme le montre la figure 1, le dispositif de génération des pulses est constitué d'un vérin pneumatique, d'une seringue haute pression, d'un chauffage et d'un réservoir d'eau distillée. Le mouvement de va et

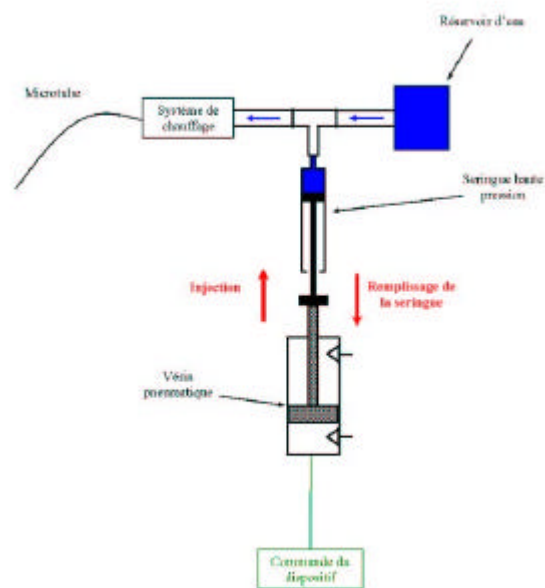


Figure 1 : Schéma de fonctionnement du dispositif médical de thermoablation du CERMA.

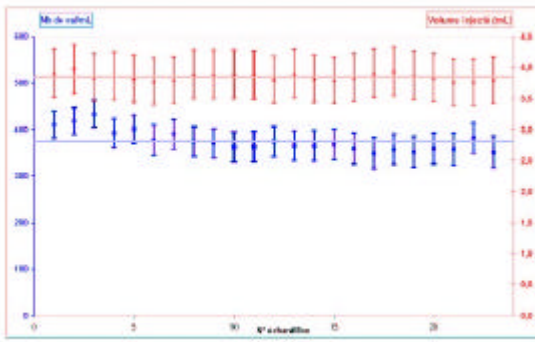


Figure 2 : Il représente les résultats obtenus sur 23 mesures, nombre de calories par ml

vient du vérin génère ainsi deux phases d'action : le remplissage de la seringue avec l'eau distillée, puis l'injection de cette eau dans le système de chauffage, où se fait la transformation des pulses d'eau distillée en pulses de vapeur à environ 400°C, et enfin dans la tumeur. L'ensemble du dispositif médical est entièrement contrôlé par un circuit électronique de commande intégrant des éléments de sécurité. Par conséquent, le nombre de calories injectées est connu à chaque instant.

Les essais calorimétriques

Des essais calorimétriques ont été réalisés pour :

- démontrer la fiabilité de notre dispositif médical de thermoablation
- établir la quantité de calories délivrées par volume d'eau injecté.

Ils ont montrés que pour un nombre de pulses donnés, la quantité d'eau injectée et les calories délivrées sont constantes (figure 2).

Expérimentation

Essais Ex vivo

Les premiers essais ont été réalisés avec des pièces anatomiques : jarret de bœuf. Le principal reproche que l'on peut faire à cette méthode est de ne pas travailler sur un organe vascularisé. Néanmoins, c'est une méthode simple, renouvelable et peu onéreuse. Cela nous a permis de montrer que, si l'on apporte les calories sous un petit volume d'eau, la zone nécrosée s'adapte à l'environnement anatomique de la zone traitée. On observe un effet « d'enceinte », la diffusion des calories se faisant prioritairement dans l'unité anatomique définie par les aponévroses musculaires. Les essais sur les tumeurs greffées sur des souris vont confirmer ces résultats.

Essais sur la souris

Nous avons testé notre système de vapeur d'eau à 400°C sur 30 souris femelles « swiss nude »; quatre ont été utilisées pour conservation de la souche. Sur le flanc de chaque souris a été greffée une tumeur de côlon humain; une greffe n'a pas pris et un animal a été traité par une injection d'eau froide dans les mêmes conditions que celles pratiquées avec de la vapeur d'eau à 400°C et ce par comparaison.

La progression ou l'involution des tumeurs a été observée

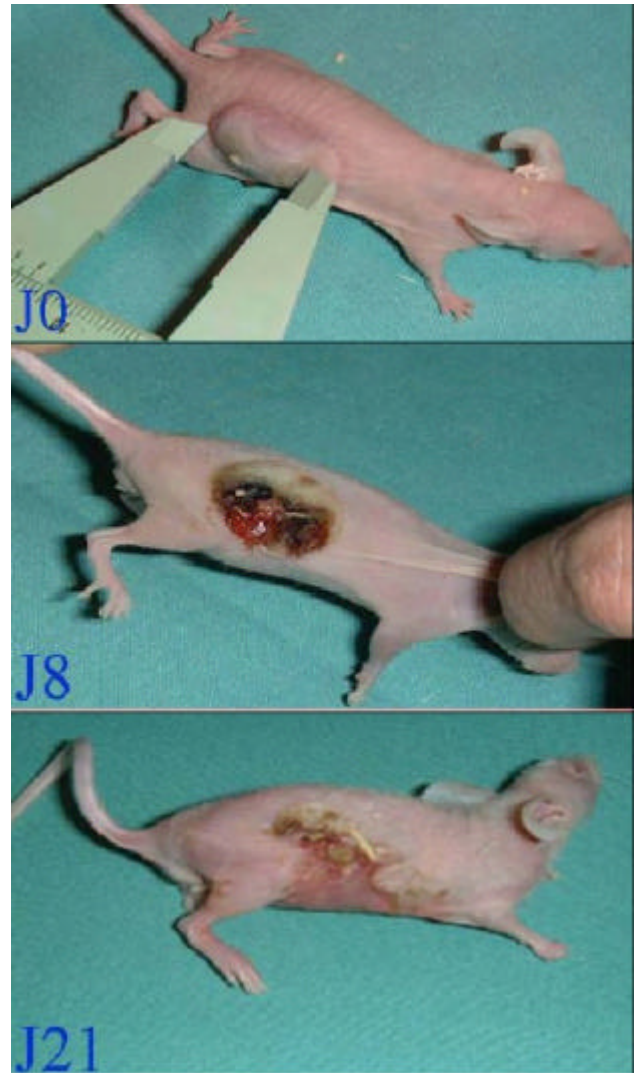


Figure 3 : Evolution de la tumeur traitée à J0. A J21 la tumeur à complètement disparu.

chaque jour, de visu et le volume mesuré tous les trois jours selon la formule de Poupon et al [12].

Nous avons pu ainsi vérifier la fiabilité et surtout l'efficacité de notre appareil comme le montre la figure 3 où l'on distingue bien la disparition de la tumeur suivie de la cicatrisation.

On remarque, en outre, que la technique s'adapte à la forme encapsulée non sphérique de la tumeur. Chez la souris et dans notre expérimentation, nous avons pu démontrer qu'à chaque mL d'eau injectée, la dose délivrée moyenne était de 380 calories et qu'il fallait approximativement 19 calories pour détruire 1 mL de tumeur : le volume de tumeur nécrosée correspond donc à 20 fois le volume d'eau injecté. On évite ainsi la diffusion de l'eau, donc des calories en dehors de la tumeur.

En poursuivant notre expérience, nous avons montré que si l'on diminuait la dose efficace, la répétition du traitement à quelques jours d'intervalle donnait de bons résultats et permettait de stopper l'évolution de la tumeur comme le montrent bien les volumes de tumeurs mesurés au cours du temps (figure 4).

Les bons résultats obtenus chez la souris nous ont encouragés à poursuivre nos recherches en procédant à des

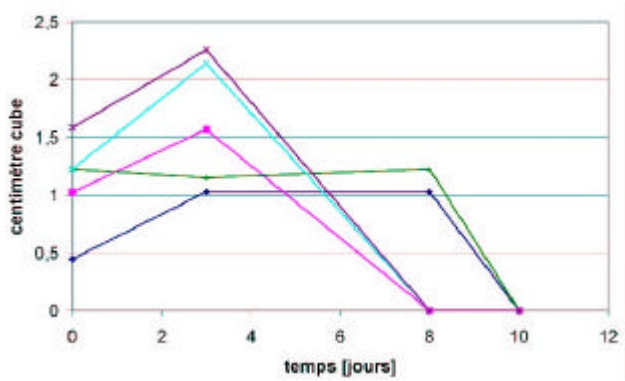


Figure 4 : Volume des tumeurs de 5 souris (cas représentatifs) en fonction du temps.

essais sur le foie de porc vivant.

Essais sur le foie de porc sain

Nous avons traité à ce jour 12 porcs femelles de race « grand blanc » dont le poids était compris entre 40 et 50 kg.

L'objectif principal des essais était la validation du procédé de thermoablation par vapeur d'eau à 400°C dans le cadre des investigations pré-cliniques.

Nous souhaitons :

- vérifier la tolérance de cette technique chez le porc,
- en vérifier la faisabilité sur le foie vascularisé et éventuellement sur d'autres organes [13,14],
- vérifier l'étendue de la nécrose en fonction du nombre de mL d'eau injectée, donc l'efficacité de cette nouvelle technique.

Le foie du porc est divisé en 4 lobes : para-médian gauche, médian gauche, médian droit et para-médian droit. Ces lobes sont peu épais, 4 à 5 cm, ce qui entraîne des difficultés pour obtenir une zone de nécrose intralobaire importante car, rapidement la périphérie est atteinte.

Le porc est prémédiqué en intra-musculaire afin de diminuer l'anxiété, de diminuer le réflexe vagal et de préparer l'anesthésie générale. Le mélange standard utilisé sera :

- Stresnil® 6mg/kg (solution injectable de 40 mg/mL)
- Dormicum® 0,25 mg/kg (ampoule de 15mg/3mL)
- Atropine 0,5mg quel que soit le poids du porc

Il sera ensuite anesthésié avec de l'isoflurane à 5 % dans de l'oxygène à 100 %, puis un monitoring à 2 % d'isoflurane sera pratiqué au cours de l'intervention. Une intubation endotrachéale est mise en place. Pour les porcs n° 4 à 12, un cathéter a été placé dans la veine jugulaire externe pour pouvoir procéder à des prises de sang à intervalles réguliers. Les trois premiers porcs ont servi de modèles expérimentaux et ont été sacrifiés aussitôt mais non sans avoir fait des examens biologiques et des biopsies. La figure 6 montre la lésion produite sur le foie paramédian gauche d'une épaisseur de 2 cm par injection de 0,54 mL d'eau sous forme de vapeur à haute température.

Les neuf suivants étaient traités en percutanée [15,16] et gardés vivant en moyenne 14 jours.

Les sacrifices étaient exécutés entre J+6 et J+21 après traitement. Parmi ces neuf porcs, quatre étaient traités

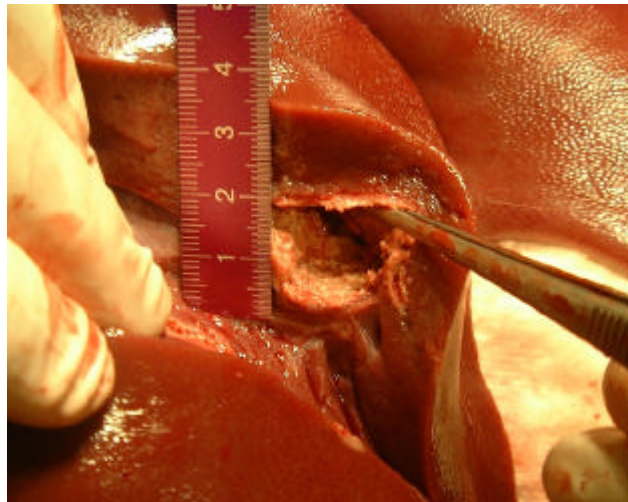


Figure 6 : Foie de porc in vivo montre la lésion produite par injection de 0,54 ml d'eau sous forme de vapeur à haute température.

en une seule injection de 3,5 mL d'eau soit 35 pulses. Pour les cinq suivants, 11 plusieurs lésions étaient réalisées, comportant deux injections de 0,7 mL d'eau (7 pulses) chacune séparée par un intervalle de 1 à 2 minutes.

Pour chaque lésion, le traitement se décomposait en trois phases.

La 1ère phase permettait le repérage de la zone cible grâce à un échographe.

Toujours sous contrôle échographique et après insertion de l'aiguille de thermoablation dans le foie, la phase de traitement comportait une succession de pulses de vapeurs.

A la fin de la procédure, après retrait de la sonde de thermoablation, la morphologie de la lésion était observée par ultrasons pendant quelques minutes.

Pour les neuf porcs gardés en observation pendant plusieurs jours, deux contrôles échographiques supplémentaires étaient effectués, en moyenne à J+2 et J+6, et enfin un troisième avant sacrifice.

L'autopsie comportait une exploration intra-abdominale à la recherche d'effets secondaires comme brûlures et abcès. Après sacrifice, le foie était prélevé en bloc pour examen histologique.

La tolérance des fonctions hépatiques, rénales et hématologiques était évaluée par des prélèvements sanguins opérés avant traitement (échantillon contrôle), lors des deux contrôles échographiques suivant le traitement et avant l'autopsie.

Résultats

Ils seront étudiés suivant plusieurs critères :

- cliniques,
- biologiques,
- échographiques,
- anatomopathologiques.

Clinique

Cliniquement, lors de l'anesthésie générale, la tolérance de l'expérience chez les 12 porcs a été très correcte. Seuls deux sujets, parmi les premières expérimentations,

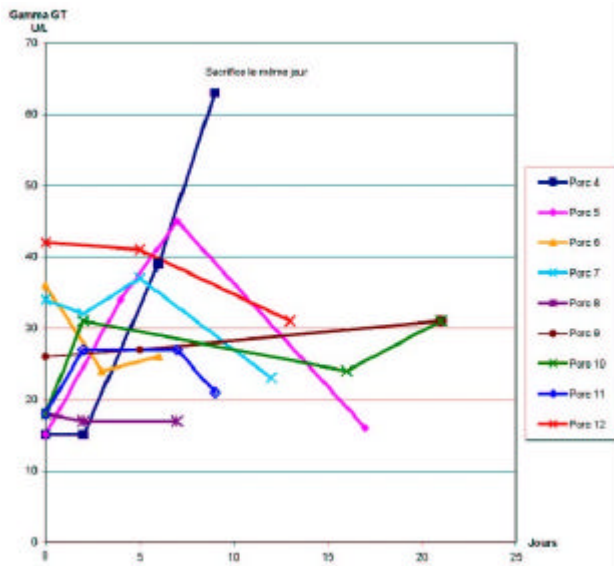


Figure 5 : Evolution des Gammas GT en fonction du temps pour neuf porcs.

N° Porc	Nombre de lésions	Contrôle échographique	Contrôle sanguin	Sacrifice
1	4	-	-	J0
2	6	-	-	J0
3	2	J0	-	J0
4	1	J0,J2,J6	J0,J2,J6,J9	J9
5	1	J0,J4,J7	J0,J4,J7,J17	J17
6	1	J0,J3	J0,J3,J6	J6
7	1	J0,J2,J5	J0,J2,J5,J12	J12
8	4	J0,J2,J7	J0,J2,J7,J14	J14
9	4	J0,J5	J0,J5,J21	J21
10	4	J0,J2, J7	J0,J2, J7,J21	J21
11	3	J0,J2, J7	J0,J2, J7,J9	J9
12	3	J0,J2, J5	J0,J2, J5,J13	J13

Tableau I : Report pour chaque animal du nombre de lésions, des examens effectués et du jour du sacrifice

ont présenté des troubles respiratoires pendant quelques minutes, témoin probable d'une petite embolie au départ des veines sus hépatiques. Il s'agissait des porcs n° 2 et 3. Les neuf porcs qui n'ont pas été sacrifiés d'emblée, ont eu des suites opératoires normales, tant pour le comportement que pour l'alimentation.

Le Tableau I répertorie pour chaque animal le nombre de lésions induites, les dates où ont eu lieu les contrôles échographiques, les prélèvements sanguins et le jour où l'animal a été sacrifié.

Examens biologiques

Les analyses suivantes ont été réalisées :

- NFP
- TP, TCK
- CRP, bilan hépatique (GOT, GPT, PAL, Gamma GT), urée, créatinine

Les contrôles ont eu lieu à intervalles réguliers et en moyenne les neuf porcs qui ont été suivis ont eu quatre

contrôles. Si ce n'est une légère augmentation des ?GT à 63 chez le porc n°4 à J+9, tous les contrôles biologiques ont été normaux (Figure 5 et Tableau II).

Echographie

Avant traitement, le foie apparaissait en échographie homogène avec une échostructure régulière. Lors du traitement, la structure du foie paraissait sur l'image, hétérogène, avec apparition de foyers hyperéchogènes, vraisemblablement dus à des petites zones hémorragiques (figure 7a). Juste après l'application de thermoablation, la lésion se présentait comme une forme en oblong de taille variable. Lors des contrôles échographiques suivants (quelques jours après le traitement), on observait une organisation de la zone nécrosée. Les zones au préalable hyperéchogènes devenaient hypoéchogènes, phénomène dû vraisemblablement à la dégradation du sang. La lésion semblait apparaître à l'échographie en une superposition de couches concentriques, comme un oignon, avec une pseudoencapsulation de la

Tableau II : Résultat des analyses sanguines des douze porcs

Profil Porcin	Normes	Unités	J0		J2-J4		J5-7		J9-J21	
			Moyenne	écart-type	Moyenne	?	Moyenne	?	Moyenne	?
Hématies		/mm ³	5 650 000	345 145	6 220 000	247 144	6 465 000	402 119	4 901 429	800 275
Hémoglobine		g%	9,5	0,8	10,4	0,4	10,8	0,6	8,8	1,1
Hématocrite	33-45	%	29,1	2,0	33,0	1,9	33,0	1,8	26,9	2,8
Leucocytes		/mm ³	10 925	5 660	14 060	3 262	11 125	3 060	15 671	4 475
Numération plaquettes		/mm ³	335 286	88 740	334 200	74 055	392 571	119 335	507 429	265 289
Urée	<0,48	g/l	0,14	0,07	0,10	0,02	0,14	0,02	0,15	0,06
Créatinine sanguine	<250	mg/l	14,9	2,3	14,1	1,9	14,5	1,4	15,9	1,8
Transaminases SGOT à 37°	24-66	U/l	31,3	10,8	36,9	11,0	25,6	6,3	29,1	12,63
Transaminases SGPT à 37°		U/l	27,6	7,0	40,1	7,8	32,4	7,0	26,3	7,1
Phosphatases Alcalines 37°		U/l	140	30	100	13	92	24	81	34
Gamma GT à 37°	<40	U/l	24,7	9,7	25,7	6,9	32,4	8,9	30,0	13,5
CRP		mg/l	1,0	0,0	1,0	0,0	1,0	0,0	1,0	0,0



Figure 7 : Echographie du foie de porc au cours de l'intervention et trois jours plus tard.

zone traitée par rapport au parenchyme sain (figure 7b). L'appareil d'échographie utilisé était un AcusonTM 128 R/F 1220 Charleston Rd, Mountain view CA 94039. Cet appareil ancien n'offrait pas la résolution spatiale adéquate pour un repérage précis et pour une évaluation de qualité de la lésion induite par le traitement. Le passage à l'homme nécessitera un appareil moderne très performant.

Anatomie pathologique

L'étude anatomopathologique a été faite sur 10 foies de porcs. Les lésions étaient repérées macroscopiquement, prélevées avec une large bande de tissu sain, mesurées puis fixées par le formol.

Il a été observé les lésions hépatiques suivantes : il s'agit de nécrose partielle ou totale, en foyers souvent multiples, mal limités, superficiels ou profonds. Elle peut être homogène, oxyphile, rarement sur des cellules isolées, le plus souvent sur des secteurs de parenchyme. Les hépatocytes ont un aspect condensé avec cytoplasme dense, éosinophile, granité. Les noyaux sont homogènes, rétractés en voie de pycnose. Il n'est pas vu de corps de Councilman. La nécrose peut être ischémique ou de coagulation. Il s'agit d'une mort cellulaire totale le plus fréquemment retrouvée dans des secteurs entiers à limites cellulaires mal visibles et noyaux franchement pycnotiques. Il s'y ajoute des zones de nécrose autolytique avec présence d'un magma hépatique non identifiable avec cellules présentant un aspect de "bouillie".

Suivant les dossiers, il s'y ajoute des lésions granulomateuses inflammatoires, en périphérie des foyers nécroti-



Figure 8a : Zone de nécrose hépatique (en rose) bordée par une zone inflammatoire avec un granulome.

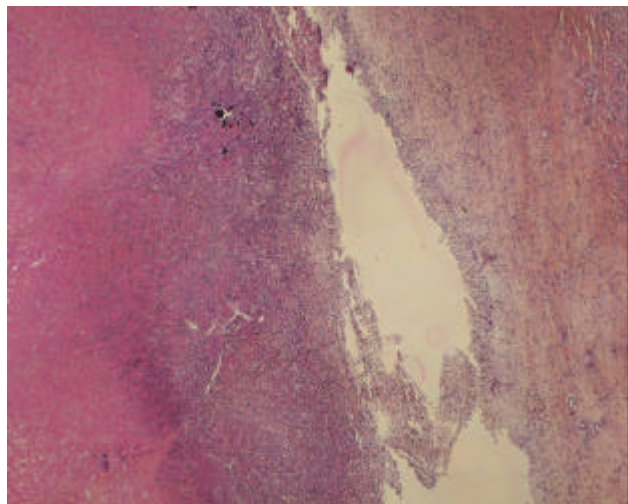


Figure 8b : Image histologique montrant la zone de nécrose et le remaniement des cellules adjacentes.

ques, se remarquent, pour certains des dossiers, un granulome polymorphe fait de cellules géantes macrophagiques, d'histiocytes spumeux, de polynucléaires altérés, de foyers purulents bordant les foyers autolytiques.

A noter parfois la présence de lésions vasculaires avec remaniements inflammatoires de leur paroi et présence de quelques thromboses vasculaires récentes.

Ces lésions sont bien illustrées pour l'observation du porc 7 à J+17.

Sur la figure 8a, on remarque une importante zone de nécrose hépatique. Le trombone visualise le trajet de l'aiguille que l'on retrouve sur la coupe anatomopathologique. Ce trajet est bordé par un important granulome inflammatoire avec abcès et résorption macrophagique.

Plus en profondeur, la nécrose hépatique est totale. Il s'y ajoute de petites thromboses vasculaires récentes (figure 8b)

L'étude histologique confirme donc que notre procédé entraîne le plus souvent une nécrose massive, totale avec granulome inflammatoire. Nous n'avons jamais observé de phénomène de cavitation décrit par BM Gignoux et al [17].

Discussion

Nous avons montré, sur des tumeurs humaines greffées sur la souris et sur le foie de porc sain, que la méthode innovante de thermoablation par vapeur d'eau très

chaude était efficace et bien tolérée. La question est maintenant la suivante : pourquoi une nouvelle technique de thermoablation ?

Si l'on compare la thermoablation par radiofréquence [18], technique utilisée à plus de 90 %, on observe des avantages significatifs pour notre méthode. Elle est au moins 10 fois plus rapide, le volume traité est nettement plus important et son coût est moins élevé. Cela est la conséquence de l'utilisation de la « chaleur humide » qui permet une meilleure diffusion des calories et supprime la carbonisation que les promoteurs des autres techniques essayent de minimiser. Il semble en outre que la chaleur humide serait mieux supportée, probablement à cause d'une production de toxines plus faible.

La radiofréquence détruit une zone sphérique [19]. Elle est surtout utilisée dans le traitement des métastases hépatiques des cancers colo-rectaux ; celles-ci ont un volume et une forme sphérique dans la plupart des cas qui s'adapte bien à cette technique [20]. Cet avantage devient un inconvénient parfois incontournable si l'aiguille n'est pas bien centrée dans la tumeur, si la tumeur n'est pas de forme sphérique et surtout si l'on veut appliquer plusieurs « impacts » pour augmenter le volume de nécrose.

Notre méthode qui, d'après les essais chez l'animal, semble adapter la zone de nécrose à la forme anatomique de la tumeur ou de l'organe, présente encore là un avantage important.

Enfin, nous continuons à développer la technique du microtubule implanté, de façon à pouvoir apporter des traitements répétitifs et variés combinant successivement la diminution de la masse tumorale par vapeur d'eau très chaude puis l'implantation intratumorale de chimiothérapie nanoencapsulée et de radiothérapie interstitielle par nanoparticules radioactives. Des résultats prometteurs ont été obtenus avec des produits apoptotiques, développés par l'unité INSERM U 329 (G. QUASH), nanoencapsulés par le LAGEP CNRS LYON 1 (Pr. A. FESSI), et une collaboration est bien amorcée avec le CERN (S. BUONO) pour la réalisation de la radiothérapie interstitielle.

Les indications futures de cette technique de thérapie focalisée paraissent ainsi nombreuses, avec la possibilité de traiter des tumeurs centrales, proches de centres vitaux en procédant d'abord à une réduction de la masse tumorale par « touches successives » puis en apportant par le même microtubule resté en place, les traitements complémentaires. Ce microtubule, étant très souple et de très petit diamètre, peut être placé par voie endoluminale dans des cavités naturelles comme la vessie, l'utérus ou dans la sphère ORL.

Pourtant il semble bien que la thermoablation étende son champ d'action. Pour juger de son développement, il suffit de consulter les communications faites sur l'utilisation percutanée de cette méthode au cours du 89^{ème} congrès annuel organisé par la Radiological Society of North America (RSNA) [21]. Ce congrès se déroulant à Chicago du 30 novembre au 5 décembre 2003 a vu la parution de 50 nouvelles publications : 36 en Radiofréquence, 9 avec Laser, 3 en Cryoablation, 1 en HIFU (High Intensity Focused Ultrasound), 1 avec Micro-

ondes.

Le champ d'application déborde largement les tumeurs hépatiques (20 publications), puisqu'on en dénombre 8 sur les tumeurs pulmonaires, 4 sur le sein, 3 sur le rein, 4 sur les tumeurs osseuses, 2 sur les tissus mous, 1 sur la prostate, 1 sur la thyroïde; 4 font état d'essais sur l'animal et d'améliorations techniques; 3 montrent l'intérêt d'associer thermoablation et chimiothérapie locale, stratégie que nous proposons à la suite de travaux entrepris avec l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), le Laboratoire d'Automatique et de Génie des Procédés (LAGEP - CNRS) et le Centre d'Etude et de Recherche Nucléaire (CERN).

Conclusion

La thermoablation par vapeur d'eau très chaude apparaît comme une méthode prometteuse qui mérite d'être développée et la spécificité du microtubule augmentera son efficacité.

Il nous faut donc maintenant confirmer ces premiers résultats en les appliquant sur des tumeurs chez l'homme. Après quelques essais complémentaires sur le foie de porc sain et sur des tumeurs hépatiques chez le lapin, nous souhaitons commencer chez l'homme par des tumeurs hépatiques ou pulmonaires opérables. Il est indispensable de pouvoir récupérer la pièce opératoire traitée par notre méthode pour en étudier les effets. Nous pourrions alors proposer par la suite des essais cliniques avec un bénéfice individuel certain.

Remerciements

- Aux deux ingénieurs du CERMA, Céline Roux et Nicolas Rauber
- A l'ANVAR
- Au Conseil Général de la Haute-Savoie

Références

1. Elias D, Radiofréquence : avis de tempête sur la chirurgie hépatique, Ann. Chir. (2000); Nov.; 125 (9) : 815-7.
2. Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S et al. Hepatocellular carcinoma : Radiofrequency ablation of medium and large lesions. Radiology (2000); 214 : 761-768.
3. De Baere, Elias D, Dromain C et al. Radiofrequency ablation of 100 hepatic metastases with a mean follow-up of more than 1 year. AJR Am J Roentgenol. (2000); Dec; 175(6) : 1619-25.
4. Solbiati L, Livraghi T, Goldberg SN et al. Percutaneous RF ablation of hepatic metastases from colorectal cancer, long term results in 117 patients. Radiology (2001); 221:159-166.
5. Erce C, Parks RW. Interstitial ablative techniques for hepatic tumours. Br J Surg. (2003); Mar; 90(3) : 272-89. Review.
6. Wood TF., Rose DM., Chung M., Allegra dp., Foshag LJ., Bilchik AJ. Radiofrequency ablation of 231 unresectable hepatic tumors : indications, limitations and complications. Ann. Surg. Oncol. (2000); 7 : 593-600.
7. Gignoux BM, Ducerf C, Mabrut JY, Rivoire R, Rode A, Baulieux J. Cryochirurgie des cancers primitifs et métastatiques du foie. Ann Chir (2001); 126 : 950-9. 28
8. Seidenfeld J, Korn A, Aronson N. Radiofrequency Ablation of Unresectable Liver Metastases. (2002); J Am Coll Surgery..
9. Francia G, Marone G, Solbiati L., D'Angelo V, Siani A. Hemobilia, intrahepatic hematoma and acute thrombosis with cavernomatous transformation of the portal vein after percutaneous thermoablation of a liver metastases. Eur. Radiology (2000); 10 : 926-929.
10. Goldberg SN, Gazelle GS. Mueller PR. Thermal ablation therapy for focal malignancy. American journal of roentgenology

gy. (2000); 174 : 323-33.

11. Hiltbrand E., Belenger J., Binzoni T. et al. Thérapie focalisée par micro injection haute pression à l'aide d'un microtubule implantable. *ITM-RBM* 24 (2003), 136-144.

12. Poupon MF, Arvelo F, Goguel AF, et al. Response of small-cell lung cancer xenografts to chemotherapy : multidrug resistance and direct clinical correlates. *J Natl Cancer Inst* (1993); 85 : 2023-2029.

13. Herrera LJ, Fernando HC, Perry Y et al. Radiofrequency ablation of pulmonary malignant tumors in nonsurgical candidates. *J Thorac Cardiovasc Surg* (2003); 125 : 929-37.

14. Steinke K, Habicht JM, Thomsen S et al. CT-Guided Radiofrequency Ablation of a Pulmonary Metastasis Followed by Surgical Resection. *Cardiovasc Intervent Radiol* (2002) 25 : 543-546.

15. Lencioni R, Cioni D, Bartolozzi C. Percutaneous RF thermal ablation of liver malignancies : techniques, indications, findings, and clinical results. *Abdom Imaging*. (2001); 26:345-360

16. De Baere T, Bessoud B, Dromain C et al. Percutaneous Radiofrequency Ablation of Hepatic Tumors During Temporary

Venous Occlusion. *AJR* (2002); 178:53-59.

17. Gignoux BM, Scorzec JY, Curiel L., et al. Destruction du parenchyme hépatique par ultrasons focalisés (HIFU destruction of hepatic carcinoma). *Annales de chirurgie* 128 (2003); 18-25.

18. Elias D, Ouellet JF, Baudin E. Resection and radiofrequency ablation of 42 neuroendocrine liver metastases in a single patient. *International Journal of Investigation*. (2001); Vol. 3, pp. 453-456.

19. Risse O, Sengel C, Penillon S, Arvieux C, Voirin D, Letoublon C. Radiofrequency ablation of malignant hepatic tumors. Preliminary experience apropos of 25 cases. *Ann Chir.* (2001); Mar;126(2):118-26.

20. Elias D, De Baere T, Smayra T et al. Percutaneous radiofrequency thermoablation as an alternative to surgery for treatment of liver tumour recurrence after hepatectomy. *British journal of surgery* (2002) 89, 752 – 756.

21. Radiological Society of North America. 89th Scientific Assembly and Annual Meeting Program. November 30 – December 5, 2003; Chicago.

Discussion

Intervention de JL RIBARDIERE

Je voudrais demander à Monsieur Mehier s'il connaît les découvertes récentes sur les échanges thermiques à l'échelle nanométrique de la matière qui permettent la thermodestruction des tumeurs de façon micro invasive ?

Réponse de H MEHIER

Nous sommes à l'échelle micrométrique en thermoablation et nanométrique uniquement pour la nanoencapsulation.

Intervention de B KRON

- Quelle pression utilisez-vous ?

- Quels sont les risques de fuites ?

Réponse de H MEHIER

- 600 bars pour la thermoablation.

- Nuls, parce que nous utilisons des connexions couramment utilisées pour des pressions beaucoup plus élevées.