

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS	1
ABSTRACT	2
INTRODUCTION	5
PROBLEMATIQUE	5
PERTINENCE PROFESSIONNELLE	7
CHAPITRE 1 - CADRE THÉORIQUE	9
1.1 MRgHIFU et radiothérapie : Bases physiques	10
1.1.1 L'IRM	10
1.1.2 Les ultrasons	17
1.1.3 La radiothérapie	25
1.2 Les appareillages utilisés	29
1.2.1 Le système HIFU	29
1.2.2 Autres méthodes d'élévation thermique	33
1.3 La sécurité en IRM	34
1.4 La radiobiologie clinique	36
1.4.1 La carcinogenèse et les caractéristiques des cellules cancéreuses	36
1.4.2 Les mécanismes d'actions biochimiques	40
1.4.3 Les études réalisées et en cours	52
1.5 La profession de TRM	56
1.5.1 Les compétences acquises	56
1.5.2 Les activités quotidiennes	57
CHAPITRE 2 - MÉTHODOLOGIE DE RECHERCHE	59
2.1 Recherches documentaires	59
2.2 L'entretien exploratoire semi-directif	59
2.2.1 La personnalisation	60
2.2.2 La population cible	60
2.2.3 Le déroulement	61
2.3 Conférence et leçon professorale	61
2.4 Observations	62
2.5 Difficultés rencontrées	63

CHAPITRE 3 - DISCUSSION	65
3.1 Les entretiens exploratoires	65
3.2 Les observations expérimentales	70
3.2.1 Le déroulement	70
3.2.2 Les matériaux et les conditions nécessaires	72
3.2.3 Les questions soulevées	74
3.3 Une séance théorique de MRgHIFU-RT	75
3.3.1 Le déroulement	75
3.3.2 Les établissements	76
3.3.3 Les difficultés potentielles	78
3.3.4 Les enjeux thérapeutiques et organisationnels	82
CHAPITRE 4 - CONCLUSION	84
4.1 Les recommandations	84
4.2 Les perspectives	86
4.2.1 La formation	86
4.2.2 Les nouvelles technologies	87
4.2.3 Les enjeux thérapeutiques futurs	88
4.3 Conclusion	90
LISTES DES RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	92
LISTE DE RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	92
LISTE BIBLIOGRAPHIQUE	94
ANNEXES	101
I - Entretien Mme O. L., ingénieure de recherche au HUG	101
II - Entretien Dr Z. T., chef de clinique du service de radio-oncologie des HUG	108
III - Entretien Monsieur O. N., TRM du service de radio-oncologie des HUG	112
IV - Entretien Monsieur A. G., TRM du service de radio-oncologie des HUG	116
V - Formulaire de consentement éclairé et libre	120
VI - Annexe 1 de l'OPAS p. 104 (du 29 septembre 1995, et le 1er juillet 2017)	124
VII - Illustration de l'avancées des études en fonction des pathologies traitées	125
VIII - Illustration répertoriant les différents constructeurs impliqués dans la production d'équipements HIFU	126

INTRODUCTION

PROBLEMATIQUE

Le cancer est une des pathologies les plus redoutées dans notre société. Et pour cause, malgré les avancées thérapeutiques certaines dans le domaine de la santé, il reste la deuxième cause de décès en Suisse après les maladies cardio-vasculaires si l'on considère ceux-ci dans leur totalité, comme il est communiqué par l'Office Fédérale de la Santé (OFS, 2016).

Face à cette situation, toute innovation thérapeutique représente un enjeu de taille tant dans la détection de cette pathologie que dans son traitement. En effet, le cancer étant une pathologie aux multiples visages avec différentes causes, localisations, réactions et résistances face aux traitements, il est parfois difficile de l'éradiquer et des rechutes ne sont jamais à exclure. De plus, la multitude d'effets secondaires causés par les traitements actuellement disponibles peut poser de nombreuses difficultés pour un patient et être parfois un frein à la démarche thérapeutique de ce dernier. Il est maintenant connu de la population que le cancer est la seule pathologie dont les traitements principaux proposés comme la radiothérapie ou la chimiothérapie rendent malade avant de démontrer leurs bénéfices. Comme en a discuté Alice Parizeau dans son livre "Une femme" (1991):

Dernières rencontres... Ce sont les médecins qui veulent bien essayer de me soigner. J'ai beaucoup d'admiration pour eux, car cela doit être difficile de s'occuper d'une patiente, de s'y attacher, tout en sachant pertinemment qu'il n'y a pas de chances, pas de remèdes miracles, juste un traitement qui rend fatalement malade celle qu'on soigne. Étrange maladie que le cancer... (p. inconnue).

Dans un tel contexte, toute nouvelle technologie peut accéder à une potentielle place comme outil thérapeutique aux côtés d'autres plus connus comme ceux cités plus haut et mérite donc qu'on s'y intéresse de plus près. Dans la recherche des moyens thérapeutiques d'aujourd'hui, deux buts sont visés : un minimum d'effets secondaires et une grande efficacité thérapeutique.

Les ultrasons focalisés de haute intensité guidés par Imagerie par Résonance Magnétique (MRgHIFU¹) sont une de ces nouvelles technologies très prometteuses. Les ultrasons sont déjà bien connus en médecine et largement utilisés pour délivrer un diagnostic, notamment grâce à l'accès facilité à un échographe et l'absence d'irradiation. Plus récemment, certains établissements de soins oncologiques ont débuté leur utilisation dans un but thérapeutique après la publication de plusieurs études démontrant leur efficacité à haute intensité. C'est ce qu'on appelle communément "l'hyperthermie". Un phénomène qui représente une alternative thérapeutique crédible et qui est utilisée sous contrôle d'un échographe de manière quasi-routinière.

La révolution du MRgHIFU est due à l'application de l'Imagerie par Résonance Magnétique ou IRM² dans le processus. En effet, l'utilisation de l'IRM apporte une toute nouvelle dimension à cette technique. Celle-ci permet par une cartographie de la température, appelé thermométrie, une précision encore inégalée lors de l'utilisation d'ultrasons focalisés à haute intensité. Cette nouvelle technologie associe donc efficacité de traitement et minimisation des effets secondaires par ce procédé et apporte un plus aux choix thérapeutiques dans le domaine de l'oncologie.

Toujours dans une optique d'efficacité thérapeutique, plusieurs études, qui seront détaillées plus loin dans le travail, démontrent une destruction plus efficace des cellules tumorales lors de l'association du MRgHIFU avec la radiothérapie.

Cependant, l'émergence de toute nouvelle technologie apporte son lot d'interrogations non seulement quant à son efficacité et à la sécurité mais aussi à sa manipulation et son intégration dans un établissement pour une utilisation en routine. Ce sont ces sujets-ci qui seront traités tout au long de ce travail à travers les questions suivantes :

- Que peut apporter le MRgHIFU aux traitements de radiothérapie utilisés actuellement ?

¹ Désormais, cette abréviation sera utilisée pour qualifier les ultrasons de haute intensité guidés par IRM.

² Désormais, cette abréviation sera utilisée pour désigner l'Imagerie par résonance Magnétique.

- Quels effets sur la qualité de vie des patients peut apporter un traitement par MRgHIFU comparé au traitement de radiothérapie utilisés aujourd'hui ?
- Quels sont les défis techniques et logistiques actuels à la mise en place du MRgHIFU dans un service de radiothérapie pré-existant ?

PERTINENCE PROFESSIONNELLE

Le domaine de la radiologie est depuis de nombreuses années en constant développement et possède aujourd'hui une place considérable au sein des démarches diagnostiques et thérapeutiques de nombreuses pathologies. De plus, l'existence de diverses modalités radiologiques ainsi que d'une certaine complémentarité entre celles-ci ont permis l'avènement de techniques dites hybrides ou multimodales³. Ces dernières offrent la possibilité de réaliser des examens dont les approches diagnostiques et thérapeutiques se trouvent être améliorées et facilitées.

Au cours de leur formation, les techniciens en radiologie médicale acquièrent des compétences théoriques et pratiques dans les principales spécialités d'imagerie. En effet, au terme de celle-ci, ils sont à même d'effectuer un grand nombre d'examen de modalités radiologiques différentes de façon autonome. La polyvalence professionnelle dont doivent faire preuve les techniciens constitue évidemment une aptitude essentielle dans l'exercice de leur métier.

Les ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU⁴) et la radiothérapie sont deux domaines de la radiologie à visée thérapeutique permettant d'effectuer des traitements variés de diverses pathologies cancéreuses. Bien qu'ils reposent sur des procédés physiques différents, selon plusieurs articles scientifiques, leur association représente un bénéfice non-négligeable chez les patients concernés. Cette nouvelle technique qui est actuellement à l'étude aux Hôpitaux

³ L'imagerie hybride ou multimodale se base sur l'association de techniques radiologiques distinctes dont les acquisitions sont réalisées en un seul examen à des temps différents ou de manière simultanée.

⁴ Désormais, cette abréviation sera utilisée pour désigner les ultrasons focalisés de haute intensité.

Universitaires de Genève, pourra donc être certainement utilisée dans un avenir proche comme alternative aux traitements actuels.

Naturellement, le MRgHIFU et la radiothérapie sont des techniques qui entrent toutes deux dans le champ d'activité des techniciens en radiologie médicale. Grâce à leur polyvalence, ces derniers auront inévitablement un rôle considérable à jouer dans la réalisation des divers traitements en collaboration avec les médecins ainsi que dans la prise en charge des patients concernés. Suite à cette constatation, une question qui mérite d'être explorée se pose : Quelle place les techniciens en radiologie médicale peuvent-ils concevoir face à l'application du MRgHIFU en association avec la radiothérapie ?

C'est pourquoi nous pensons que le sujet de notre travail de Bachelor représente un domaine de la profession TRM en plein développement, tant sur le plan technologique qu'au niveau de la formation des techniciens diplômés et des étudiants et ce, notamment grâce à l'implication du groupe de recherche sur l'imagerie per-opératoire multi-modalité en radiologie interventionnelle des HUG. Ce sujet se trouve être de ce fait, pertinent à approfondir.

Comme nous pouvons le constater à travers la table des matières, notre travail comportera trois parties distinctes. Tout d'abord une partie consacrée aux éléments théoriques essentiels à la compréhension de notre sujet, qui permettra de répondre aux questions mentionnées ci-dessus concernant l'utilité des traitements du MRgHIFU associés à la radiothérapie et l'impact de ceux-ci sur la qualité de vie des patients. Suivra une partie traitant de la méthodologie de recherche utilisée pour l'élaboration de ce travail. Et enfin une partie destinée à l'analyse des informations recueillies lors des divers entretiens et observations expérimentales effectués. Cette troisième partie permettra de répondre aux deux dernières questions exposées plus haut concernant les défis techniques et logistiques de cette méthode de traitement et de son impact sur les TRMs.

Du fait que cette technique thérapeutique ne soit actuellement pas observable de manière clinique à Genève et que les expérimentations initialement prévues n'ont pu être menées, les réponses à nos questions seront exclusivement théoriques ; conférant ainsi à notre travail un statut de revue de la littérature.

CHAPITRE 1 - CADRE THÉORIQUE

Ce chapitre sera principalement dédié à l'exploration des différents concepts physiques jouant un rôle dans une technologie dite hybride aussi complexe qu'est le MRgHIFU. En effet, il est important de les maîtriser si l'on veut pouvoir comprendre tous les enjeux liés à l'utilisation et la mise en place clinique de cette technologie.

Le premier sous-chapitre sera consacré aux principes physiques spécifiques aux différentes modalités radiologiques rencontrées dans notre question de recherche, telles que l'IRM, les ultrasons ainsi que la radiothérapie. Il permettra donc comprendre leur fonctionnement et de poser les bases théoriques de notre sujet.

Par la suite, nous traiterons l'aspect technique du MRgHIFU, c'est-à-dire l'analyse de l'appareillage nécessaire à l'application de cette méthode. Nous nous baserons principalement sur le dispositif utilisé actuellement aux HUG et mis au point par l'équipe de recherche du Dr. Rares Salomir.

Le troisième sous-chapitre abordera le thème de la sécurité en IRM en lien avec les enjeux techniques exposés préalablement. Il mettra en lumière les défis rencontrés lors de la mise en place d'un système HIFU au sein d'une pièce où règne un champ magnétique plus ou moins intense.

Les effets biologiques provoqués par cette nouvelle méthode de traitement au niveau des tissus cancéreux seront traités dans le quatrième sous-chapitre dans le but de mieux comprendre en quoi cette dernière constitue-t-elle un avantage par rapport aux traitements dits classiques.

Enfin, la dernière partie de ce chapitre sera dédiée à la profession des techniciens en radiologie médicale. Il évoquera le déroulement de la formation ainsi que les différentes compétences acquises durant cette dernière et essentielles à la pratique quotidienne de ce métier.

1.1 MRgHIFU et radiothérapie : Bases physiques

1.1.1 L'IRM

Un peu d'Histoire...

L'arrivée de l'IRM en routine clinique est relativement récente. En effet, cette technique fait son apparition dans les établissements sanitaires des Etats-Unis au début des années 1980 avant de se propager progressivement dans les autres continents (Kastler, Vetter, Patay & Germain, 2011).

La célèbre séquence d'IRM connue sous le nom d'écho de spin fut découverte en 1949 par le physicien Erwin Hahn. Ce n'est qu'aux alentours des années 1970 que Raymond Damadian, scientifique américain, constate que les T1 et T2 sont en réalité variables entre les tissus sains et les tissus cancéreux, ce qui « engendre déjà un engouement clinique pour cette technique » (Kastler et al., 2011). Il aura fallu attendre 1977 pour obtenir la première image du corps humain qui a été acquise en environ quatre heures de temps. Suite à cela, le britannique Peter Mansfield développa « une technique d'imagerie ultrarapide qui ne cessera de s'améliorer : l'échoplanar » (Kastler et al., 2011). Il fut récompensé en 2003, en recevant le prix Nobel de médecine.



FIGURE 1 - Raymond Damadian et Larry Minkoff le 3 juillet 1977 lors de la réalisation de la première acquisition. Tiré de : Two Views, 2016



FIGURE 2 - Première image IRM obtenue représentant le thorax de Larry Minkoff. Tiré de : Monchi, O., 2010

Quelques notions de physique

L'imagerie par résonance magnétique est, comme le désigne son nom, une technique radiologique utilisant uniquement les propriétés magnétiques de la matière, plus précisément celle des noyaux d'hydrogène, à l'acquisition d'images en coupes du corps humain en deux ou en trois dimensions. En effet, l'organisme possède une composition chimique d'environ 86 % de noyaux d'hydrogène que l'on retrouve principalement au sein des molécules d'eau et de graisse (Dillenseger & Moerschel, 2009).

Pour rappel, les molécules sont formées grâce à l'association d'un nombre plus ou moins grand d'atomes. Ces derniers sont composés « d'un noyau, chargé positivement, entouré, à une distance relativement grande, d'électrons chargés négativement ... Le noyau est constitué de particules appelées neutrons qui sont électriquement neutres et de protons qui sont chargés positivement [ces particules sont également appelées nucléons] » (McMurry & Simanek, 2007, p.3). De plus, il est important de noter que les protons ne sont pas immobiles, mais possède un mouvement de rotation autour de leur axe, ou plus simplement nous pouvons dire qu'ils tournent sur eux-mêmes⁵. « Une charge qui tourne, comme nous venons de le voir, induit autour d'elle un champ magnétique appelé moment magnétique [microscopique, qui peut être comparé à un petit aimant] » (Kastler et al., 2011, p. 1). En observant le tableau périodique des éléments, nous pouvons constater que le noyau de l'hydrogène possède qu'un

⁵ Phénomène aussi appelé mouvement de précession ou spin.

seul proton et zéro neutron, il contient donc un nombre impair de nucléons. Et c'est précisément cette particularité qui lui confère une propriété magnétique.

L'acquisition des images repose sur le principe de la résonance magnétique nucléaire ou également appelé phénomène RMN. Lorsque l'on place des noyaux d'hydrogène dans un champ magnétique externe, les protons vont s'aligner dans la direction de celui-ci et une aimantation cette fois macroscopique sera établie. La vitesse de précession de ces protons va alors changer et suivre la relation de Larmor⁶ qui indique que cette vitesse correspond au produit de l'intensité du champ magnétique principal et du rapport gyromagnétique propre à chaque noyau (Kastler et al., 2011, pp. 6-7). De ce fait, plus l'intensité du champ magnétique est élevée et plus la vitesse de précession des protons augmentera.

Cette notion est essentielle car comme l'affirme Dillenseger et Moerschel (2009), « c'est l'étude de cette aimantation macroscopique ... qui va nous permettre d'obtenir des images du corps humain » (p. 152).

Cependant, dans cette configuration, l'aimantation macroscopique est impossible à analyser car elle se retrouve perdue dans le champ magnétique principal. Afin de pouvoir l'étudier, il est impératif de la détourner et de la placer perpendiculairement à l'axe de ce dernier grâce à une source d'énergie externe (Dillenseger & Moerschel, 2009).

Le but étant d'appliquer aux protons présents à l'intérieur de ce champ magnétique, une onde électromagnétique radio-fréquence ou onde RF qui sera responsable du phénomène de résonance. Cependant, pour que ce dernier puisse avoir lieu, l'énergie transmise par l'onde RF aux noyaux d'hydrogènes (système en équilibre) doit avoir une fréquence égale à celle des noyaux afin qu'ils puissent entrer en résonance (Dillenseger & Moerschel, 2009).

Durant l'application de cette onde, les protons seront basculés perpendiculairement (dans le plan transverse) donc de 90° par rapport à l'axe du champ magnétique principal. Suite à l'arrêt de l'onde RF, les protons reviennent à leur état d'équilibre (dans l'axe longitudinal du champ magnétique principal), c'est ce que l'on appelle la relaxation. « C'est par la relaxation des protons que le phénomène RMN devient observable » (Kastler et al., 2011, p. 20).

⁶ Équation de Larmor : $\omega = \gamma B_0$ avec ω la vitesse de précession des protons, γ le rapport gyromagnétique et B_0 l'intensité du champ magnétique principal.

Enfin, le signal RMN émis par le retour à l'équilibre des noyaux d'hydrogène après l'arrêt de l'onde RF « induit un champ magnétique ou onde de radiofréquence. Ce signal, appelé signal d'induction libre ou free induction decay (FID) » (Kastler et al., 2011, p. 24) sera recueilli à l'aide d'une bobine réceptrice sous forme de courant électrique mesurable et traité afin de pouvoir visualiser les images acquises.

Localisation du signal RMN

Afin que le traitement du signal RMN recueilli puisse aboutir à une image, il est nécessaire de le localiser avec précision. Pour ce faire, deux méthodes sont utilisées.

Premièrement, il est « nécessaire, avant et pendant l'enregistrement de l'écho, de réaliser un codage spatial du signal RMN. Pour ce faire, on utilisera des gradients de champ magnétique » (Dillenseger & Moerschel, 2009, p. 169) qui vont pouvoir faire varier de façon linéaire le champ magnétique principal selon les trois axes de l'espace (x , y et z). Ceci modifiera les fréquences de précession des protons selon l'endroit où ils se situent dans le volume étudié et permettra la localisation spatiale de ces derniers. Trois gradients sont alors utilisés, le gradient de sélection de coupe (ou G_z) qui permettra la sélection d'un plan de coupe au sein du volume étudié, le gradient de codage de phase (ou G_y) qui définira les lignes du plan de coupe sélectionné et enfin le gradient de fréquence (ou G_x) qui définira les différentes colonnes (Kastler et al., 2011).

Le signal RMN réceptionné est donc composé de différentes fréquences. Afin de pouvoir visualiser les images acquises, il est nécessaire d'extraire dans un second temps les fréquences contenues dans le signal à l'aide d'un outil mathématique, la transformée de Fourier. Cette dernière permet alors « d'analyser le contenu fréquentiel d'un signal » (Kastler et al., 2011, p. 70). Par la suite, les différentes fréquences seront classées dans un domaine fréquentiel appelé "espace de Fourier" ou "espace k " à l'aide des divers gradients de champ magnétique cités ci-dessus. Une fois l'espace fréquentiel rempli, une transformée de Fourier inverse est alors effectuée afin de pouvoir visualiser l'image acquise.

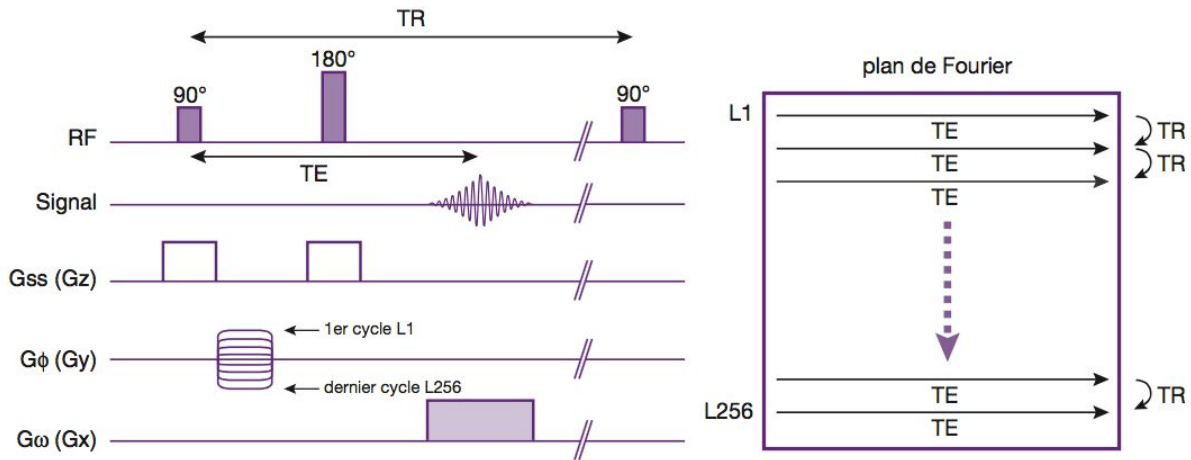


FIGURE 3 - À gauche, représentation schématique de la séquence spin écho avec les différents gradients utilisés. À droite, représentation du remplissage de l'espace de Fourier. Tiré de : Kastler, B., Vetter, D., Patay, Z. & Germain, P., 2011

La thermométrie par IRM

L'ensemble des techniques avancées prennent une place considérable dans les protocoles utilisés de nos jours en routine clinique. Dans un contexte oncologique, elles sont particulièrement intéressantes pour la caractérisation des lésions suspectes, en fournissant de manière non-invasive de précieux renseignements sur le comportement métabolique ainsi que la vascularisation de ces dernières.

La thermométrie par IRM possède depuis quelques années un rôle fondamental dans le guidage des traitements de lésions cancéreuses par hyperthermie. En effet, cette technique rend possible le monitoring en temps réel de la variation de température des tissus traités par ultrasons focalisés au moyen d'une cartographie de cette dernière en trois dimensions. Grâce à cette méthode, les opérateurs peuvent donc s'assurer à tout moment que le traitement effectué reste efficace et sans danger pour le patient (Babinet & Lafaye, 2010).

Comme nous l'avons décrit plus haut, une fois à l'intérieur d'un champ magnétique, les noyaux d'hydrogène possèdent une vitesse de précession suivant le principe de Larmor. Lorsque l'on fait varier la température au sein d'un tissu, la vitesse de précession des protons va alors changer. Les spins présents dans un tissu "réchauffé" précesseront avec une vitesse

plus lente que ceux contenus dans un tissu ayant une température plus basse. Ce phénomène aura pour conséquence un décalage de phase de ces derniers ainsi que de leur signal RMN. Il existe donc un rapport proportionnel entre le décalage de phase observé et la variation de la température (Souris, 2011). Afin de pouvoir cartographier en temps réel cette modification de température, il est essentiel d'utiliser des séquences IRM dites rapides.

Pour ce faire, la séquence dynamique qui est principalement utilisée en thermométrie est bien entendu l'écho de gradient (de nature plus rapide que les séquences spin écho) en ajoutant une destruction de l'aimantation transversale résiduelle ou "Spoiled Flash"⁷ (Souris, 2011). Schématiquement, c'est une séquence d'écho de gradient classique à laquelle « un gradient déphaseur ou de "brouillage" appelé "spoiler" ... » (Kastler et al., 2011, p. 149) a été ajouté en fin de cycle. Son but étant de déphaser l'aimantation transversale restante des protons après la lecture du signal (Kastler et al., 2011). Grâce à cette technique, il est donc possible de réduire considérablement le temps total de l'acquisition en diminuant le temps de répétition ou TR entre chaque impulsion d'onde RF (Souris, 2011).

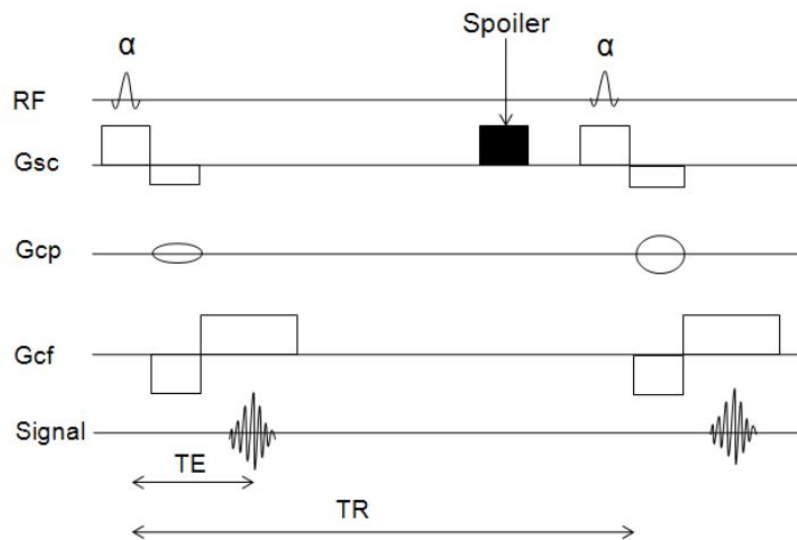


FIGURE 4 - Schéma d'une séquence d'écho de gradient avec destruction de l'aimantation transversale résiduelle. Tiré de : Souris, L., 2011

⁷ Ce type de séquence est également appelé T1-FFE (Philips), FLASH (Siemens) ou encore SPGR (General Electric).

Afin de raccourcir davantage la durée de l'acquisition, nous pouvons imaginer utiliser la même séquence que décrite précédemment mais en ayant recours à un remplissage de l'espace de Fourier de manière plus rapide. Le remplissage peut être effectué en une seule impulsion (mode non segmenté) ou plusieurs lignes de l'espace k sont acquises en une excitation (mode segmenté⁸). Cette méthode, bien connue sous le nom d'écho planar ou EPI peut donc également être utilisée afin d'établir une cartographie des températures. Cependant, il est essentiel de relever qu'avec de telles séquences, la qualité de l'acquisition et donc de la cartographie sera diminuée.

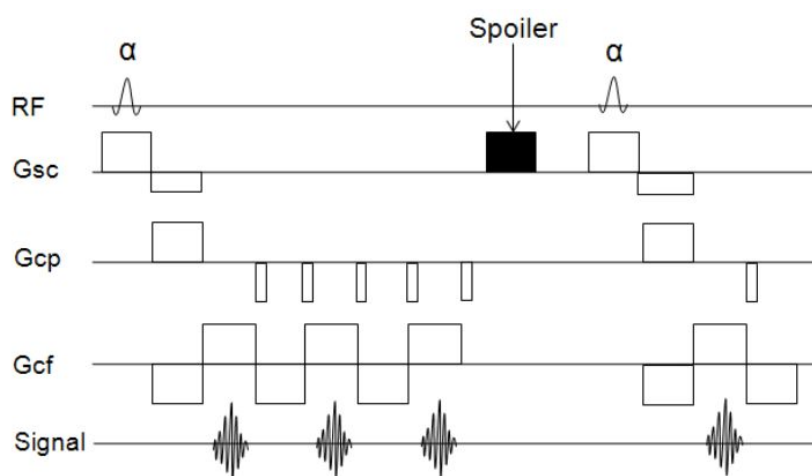


FIGURE 5 - Schéma d'une séquence d'écho de gradient avec destruction de l'aimantation transversale résiduelle en utilisant la méthode EPI. Tiré de : Souris, L., 2011

En plus d'être rapides, les séquences utilisées en thermométrie doivent également avoir un rapport signal sur bruit optimal afin de pouvoir fournir « une information suffisamment précise pour une bonne sensibilité en température » (Souris, 2011, p. 73). Un compromis approprié entre le temps et la qualité de l'acquisition est donc primordial lors du choix de la technique utilisée en thermométrie.

L'image ci-dessous illustre une cartographie de la température dans les trois plans de l'espace obtenue grâce à la thermométrie IRM. Une échelle de couleurs permet de renseigner l'opérateur de manière suffisamment claire de l'avancée de l'échauffement de la cible. De

⁸ Méthode d'acquisition utilisée au CIBM par l'équipe du Dr Rares Salomir lors des expériences.

plus, nous pouvons remarquer la présence d'un graphique, permettant d'apprécier la variation de température de celle-ci en fonction du temps.

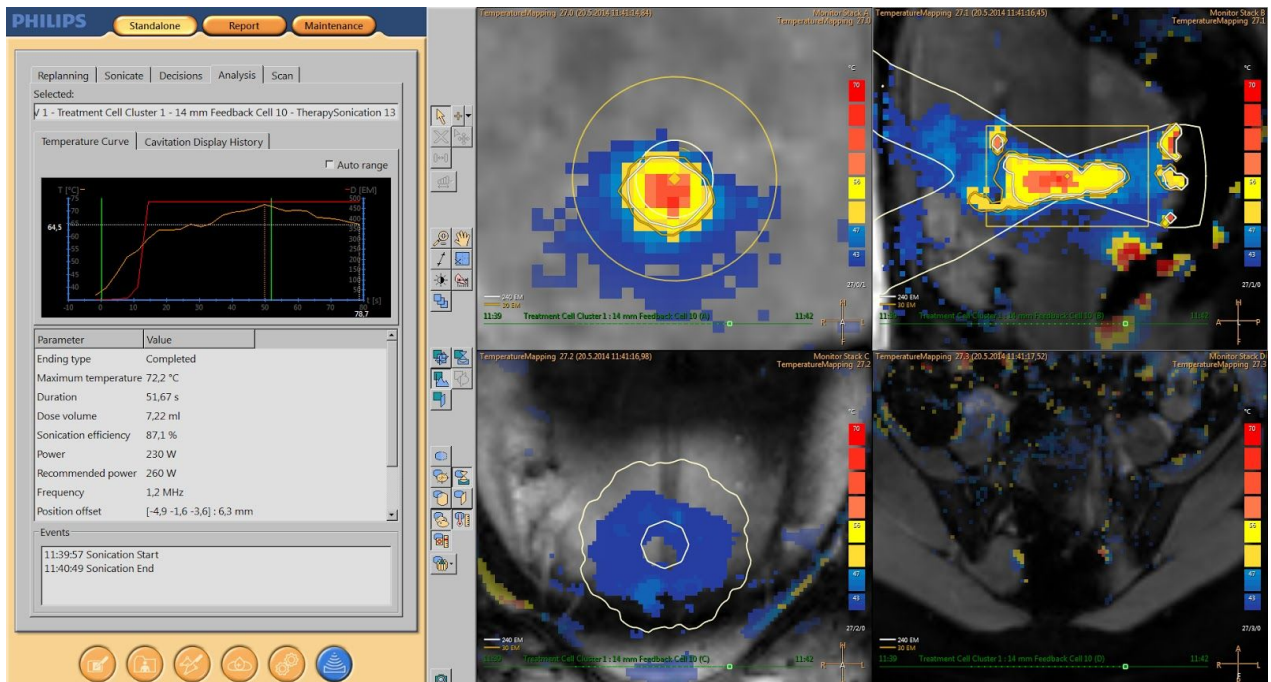


FIGURE 6 - Illustration d'une cartographie de la température proposée par l'interface Philips. Tiré de : Philips Healthcare, S. d.

1.1.2 Les ultrasons

Un peu d'Histoire...

L'homme a toujours été en contact avec les ondes sonores, lui qui est équipé pour capter celles situées dans une certaine gamme de fréquences grâce à ses oreilles. Les ondes ultrasonores ou ultrasons sont en réalité des ondes sonores inaudibles pour ce dernier, étant de fréquence supérieure à 20'000 Hz, mais utilisées par certaines espèces animales tels les dauphins et baleines pour se repérer sous l'eau.

Plusieurs découvertes ont façonné l'utilisation actuelle des ultrasons. Il y a d'abord eu la découverte de l'effet piézo-électrique par Pierre et Jacques Curie en 1880. Celui-ci est défini comme : « ... l'apparition d'une polarisation électrique à la surface de certains cristaux soumis à une contrainte mécanique » (Dillenseger & Moerschel, 2009, p. 220).

Lors de la Première Guerre mondiale, entre 1915 et 1917, Paul Langevin crée “l’ASDIC” ou l’Allied-Submarine Detection Investigation Committee (ancêtre du “Sonar” ou Sound navigation and ranging) pressé par les besoins de l’armée pour la détection de sous-marins. Ces travaux vont permettre par la suite la mise au point des premiers “Sonars” et leur développement pour une utilisation active dans l’analyse des fonds marins dès 1940.

En 1953, John Wild et John Reid utilisent pour la première fois les ultrasons en médecine en réalisant la première image échographique.

Depuis, les progrès n’ont cessé dans ce domaine avec notamment l’apparition de l’échographie en deux dimensions dès 1970 ou encore en trois dimensions dès les années 2000.

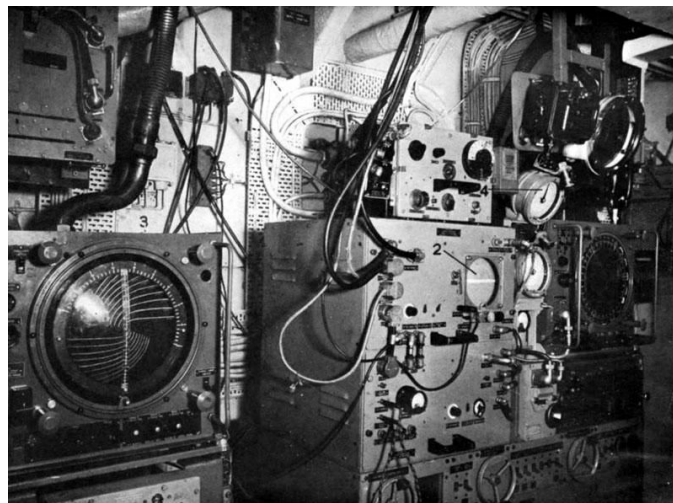


FIGURE 7 - Image d’un prototype “ASDIC”. Tiré de : Slobodan, V., 2017

Quelques notions de physique

On peut définir une onde ultrasonore comme une onde de pression longitudinale⁹ se propageant dans un milieu matériel ou moléculaire. En d’autres termes, ce sont des vibrations mécaniques se déplaçant à l’aide des variations de pression qu’elles provoquent dans le milieu de propagation. Les ultrasons sont illustrés par des graphiques de type sinusoïdal, laissant apparaître la dualité temporo-spatiale. En effet, plusieurs paramètres régissent une

⁹ On parle d’onde longitudinale lorsque l’oscillation est parallèle au déplacement, ce qui est le cas pour l’onde sonore (Delhaye, 2006).

onde ultrasonore dans le domaine temporel et spatial. La fréquence s'exprimant en Hertz¹⁰ et la période en seconde sont deux des éléments du premier domaine.

Selon Dillenseger & Moerschel (2009), la fréquence se définit comme le nombre de variation de pression par seconde et la période représente la durée d'un cycle (p. 217).

La longueur d'onde, s'exprimant en mètre, quant à elle fait partie du domaine spatial. Elle est définie comme « ... la distance séparant, à un instant donné, deux points du trajet de l'onde où la pression est identique » (Dillenseger & Moerschel, 2009, p. 217).

D'autres paramètres sont utilisés pour décrire la propagation d'une onde ultrasonore comme la célérité¹¹ (exprimé en mètre par seconde¹²), l'impédance acoustique¹³ ou encore l'amplitude (exprimé en kilogramme par mètre au carré multiplié par le temps en seconde¹⁴). La première représente la vitesse de propagation de l'onde alors que la deuxième détermine la façon dont se comporte un matériau traversé par une onde. On peut alors en déduire qu'une impédance acoustique élevée implique une augmentation de la célérité.

L'amplitude, quant à elle, représente l'écart maximal d'une oscillation par rapport à la position d'équilibre, comme on peut le constater sur le schéma ci-dessous. Plus concrètement, elle correspond à la pression acoustique exprimée en pascal. Elle est liée au niveau sonore qui représente une valeur de mesure sur une échelle logarithmique de l'amplitude d'un signal et est exprimée en décibel. Cette unité est la plus souvent utilisée car elle est plus adaptée à l'analyse d'un son.

¹⁰ L'abréviation Hz est couramment utilisée pour désigner le terme Hertz.

¹¹ La relation suivante est vérifiée pour la célérité (C) : $C = \lambda / T$ où λ = la longueur d'onde et T = la période

¹² L'abréviation m/s est couramment utilisée pour désigner le terme mètre par seconde.

¹³ La relation suivante est vérifiée pour l'impédance acoustique (Z) : $Z = C \cdot \rho$ où C = Célérité et ρ = la masse volumique.

¹⁴ L'abréviation $\text{Kg}/(\text{m}^2 \cdot \text{s})$ est couramment utilisée pour désigner le terme kilogramme par mètre au carré multiplié par seconde.

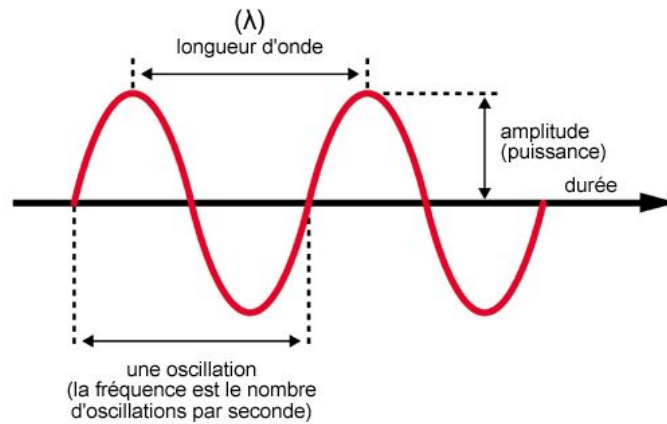


FIGURE 8 - Représentation graphique d'une onde sonore où l'axe x symbolise le temps et l'axe y la pression.

Tiré de : Paroc., 2017

Ainsi, en s'intéressant à l'amplitude d'un son, on peut déterminer s'il est plutôt fort ou faible. En effet, plus un son est fort et plus l'amplitude de l'onde est grande et vice versa. Afin de faire un parallèle avec la fréquence, celle-ci détermine si un son est grave (basse fréquence) ou aigu (haute fréquence).

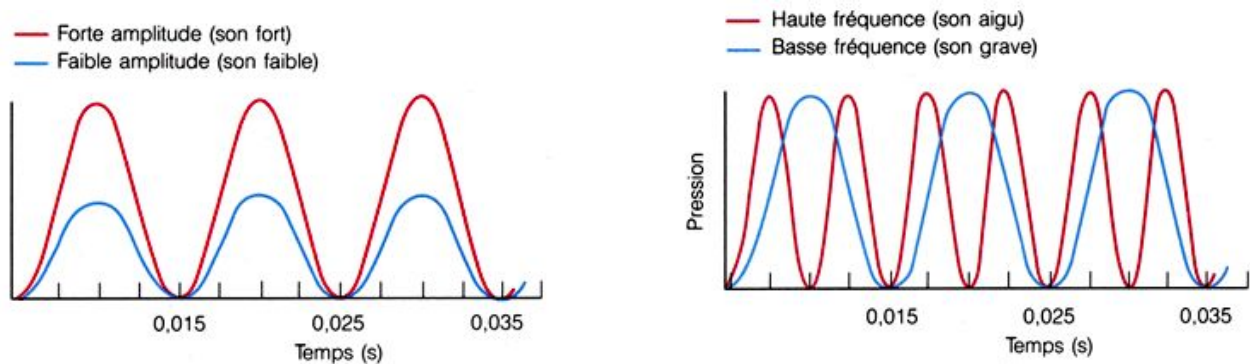


FIGURE 9 - Représentation graphique du lien entre le son, l'amplitude et la fréquence. Tiré de : Cucurella, B.,

Cornil, A. & Vion, S., 2012

L'intensité¹⁵ d'une onde ultrasonore (ou acoustique) « correspond à l'énergie qui traverse perpendiculairement l'unité de surface pendant l'unité de temps. Elle s'exprime en watts/cm² » (Dillenseger & Moerschel, 2009, p. 218). Celle-ci permet donc de déterminer le volume sonore.

¹⁵ Elle est représentée par la relation suivante : $I = P^2 / (2 \cdot \rho \cdot c)$ où P=pression acoustique, ρ =masse volumique de la matière, c=célérité.

Quelques propriétés des ondes ultrasonores et qualité d'une image échographique

Il existe principalement deux phénomènes possibles lors d'une interaction entre une onde ultrasonore et de la matière : la réflexion et la diffusion.

La première « ... se produit lorsqu'une onde incidente (de longueur d'onde donnée) interagit avec un obstacle de taille supérieure à sa longueur d'onde » (Dillenseger & Moerschel, 2009, p. 218). En d'autres termes, on peut en déduire la règle suivante, à savoir que plus la différence d'impédance acoustique d'une interface¹⁶ est élevée et plus l'onde sera réfléchie. Par exemple, la réflexion d'une onde est de 99 % entre le tissu et l'air (comme avec les poumons), ces deux éléments ayant une impédance acoustique respectivement de $0,0004 \cdot 10^{-6}$ et $1,70 \cdot 10^{-6}$ [$\text{Kg} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$]. La réflexion est le phénomène qui participe à la construction de l'image. En effet, ce sont les ondes réfléchies qui permettent la formation des contours de l'image échographique.

La résolution spatiale de l'image est par ailleurs directement liée à la fréquence et à la longueur d'onde. Elle est définie comme suit : « La résolution spatiale correspond à la faculté qu'a un système échographique de distinguer deux cibles rapprochées, c'est-à-dire son pouvoir de discrimination spatiale » (Dillenseger & Moerschel, 2009, p. 225). En d'autres termes, c'est cette résolution qui permettra de différencier deux objets proches et de petites tailles. Plus la longueur d'onde est élevée et plus la fréquence sera basse, ce qui permet une propagation plus lointaine des ondes et d'atteindre des organes en profondeur mais au détriment des détails des structures et donc de la résolution spatiale. Cette relation est aujourd'hui bien maîtrisée par les constructeurs qui permettent la manipulation de plusieurs paramètres dont la fréquence et l'utilisation de sonde adaptés à la résolution recherchée.

A l'inverse de la réflexion, la diffusion se déroule lorsque l'obstacle est de taille inférieure à la longueur d'onde. L'onde incidente est alors émise dans toutes les directions par celui-ci, ce qui provoque une baisse de la résolution spatiale mais qui permet d'obtenir des informations sur la structure interne des organes.

En absence de diffusion, toute onde non réfléchie continue sa propagation et est dite "transmise" jusqu'à une prochaine interface où les conditions nécessaires pour une nouvelle

¹⁶Une interface acoustique est la frontière entre deux milieux comportant une impédance acoustique différente.

réflexion sont réunies. La propagation des ondes ultrasonores se fait donc non sans perte d'énergie.

Ainsi, la manipulation des ultrasons pour obtenir une image à des fins diagnostiques ou thérapeutiques exige une bonne maîtrise des concepts physiques liés aux ondes ultrasonores et de faire des compromis selon le but recherché.

Il faut savoir également que la qualité d'une image en échographie ne dépend pas uniquement des ondes ultrasonores et de leurs paramètres mais aussi de l'objet étudié en lui-même. En effet, chaque organe possède sa propre propriété d'échogénicité¹⁷ liés aux tissus le composant. Celle-ci est directement liée à l'impédance acoustique de chaque tissu et à la relation entre la célérité et la masse volumique la décrivant, mentionnée précédemment. Ceci influence ce qui est plus communément appelée : la résolution en contraste. Elle correspond à la capacité de distinguer deux objets de faible différence de contraste, c'est-à-dire d'échogénicité.

Ainsi, une matière comme l'air ou l'os cortical est anéchogène, réfléchissant toutes les ondes et apparaissant noir sur l'image. L'effet inverse est observé avec une matière échogène et hyperéchogène, apparaissant respectivement grise et blanche sur l'image. Ceci est une source de difficultés non-négligeables à l'utilisation d'un système HIFU, ce qui sera explicité plus loin.

Pour finir, la qualité d'une image échographique dépend également de la résolution temporelle. Celle-ci est directement liée à la capacité de balayage de la sonde utilisée. De ce fait, plus la sonde est capable de balayer l'entier d'un objet rapidement et plus la résolution temporelle sera élevée. Celle-ci est d'autant plus importante lorsqu'on s'intéresse à l'acquisition d'images dynamiques.

Tous les éléments discutés plus haut joueront un rôle non seulement dans l'obtention d'une image mais aussi dans la capacité thérapeutique des ondes. Ils constituent donc des notions essentielles à maîtriser.

¹⁷ Selon Dillenseger & Moerschel (2009), un élément échogène peut être défini comme générant des échos (p. 225).

Géométrie d'un faisceau d'ondes ultrasonores

En se propageant, les ondes ultrasonores perdent de l'énergie au fur et à mesure de la distance parcourue et ceci retentit sur la géométrie du faisceau qu'elles forment. Cette dernière est donc bien distincte. Elle peut être divisible en trois zones : "Fresnel¹⁸", utile ou de focalisation optimale et "Fraunhofer¹⁹". La zone utile, comme son nom l'indique, est celle utilisée pour la formation de l'image. Elle représente la partie parallèle du faisceau, ce qui permet d'assurer l'absence de distorsion de l'objet étudié. Le choix de la sonde selon la fréquence permet l'ajustement de cette zone à la profondeur (ou distance de la sonde) de l'organe. Ce choix sera d'autant plus important dans une situation comme un traitement d'hyperthermie par ultrasons.

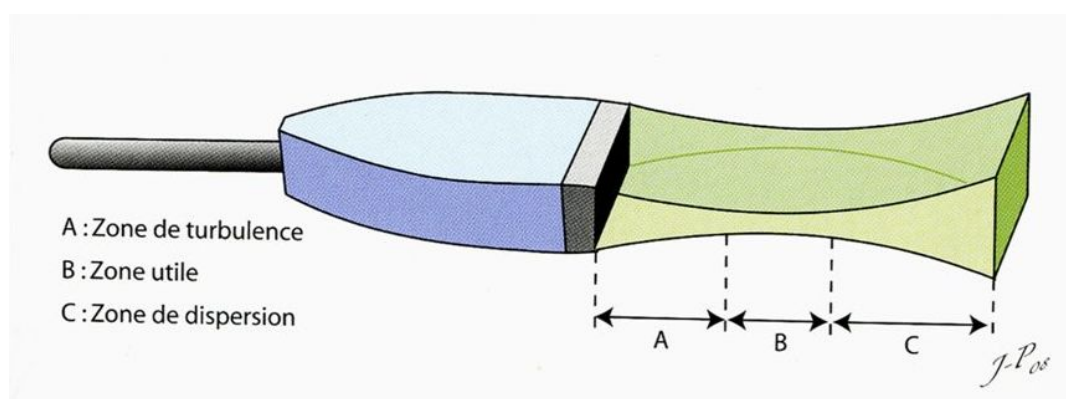


FIGURE 10 - Représentation schématique d'un faisceau ultrasonore. Tiré de : Dillenseger, J-P., 2009.

Les applications avancées

Si l'application diagnostique des ondes ultrasonores est aujourd'hui largement présente, leur utilisation dans un but thérapeutique est en plein essor. Deux activités principales sont concernées : l'ultrasonothérapie et l'hyperthermie.

La première ne sera pas détaillée mais consiste en l'utilisation d'ondes ultrasonores dont le réglage de la fréquence permet de créer, soit un effet de massage dans le but d'accélérer le processus de guérison et les fonctions métaboliques, soit un léger échauffement d'une zone permettant de soulager les tensions musculaires.

¹⁸ Egalement appelée zone de "turbulence".

¹⁹ Egalement appelée zone de "dispersion".

L'effet hyperthermique par ultrasons focalisés de haute intensités ou HIFU²⁰ est basé sur l'utilisation des ultrasons dirigés sur une cible précise, appelée point focal. Il est particulièrement appliqué en oncologie où les ultrasons focalisés sur la tumeur vont permettre de détruire les cellules tumorales de deux façons : directe ou indirecte. La première, directe, est plus communément appelée ablation thermique. Le but est d'augmenter la température de manière focalisée et prononcée d'un groupe de cellules cibles à l'origine d'une lésion provoquant leur destruction. Pour un tel résultat, la température doit atteindre 60°C afin de causer des nécroses coagulatives. On cherche donc le déclenchement du mécanisme d'apoptose²¹ des cellules par le biais de l'effet thermique. Comme toute méthode ablative, cette technique comporte des risques et est utilisée sous certaines conditions, entre autre liées à la taille de la tumeur, son agressivité ou encore sa localisation.

La deuxième, indirecte, est celle qui sera traitée dans ce travail. Elle consiste à associer l'hyperthermie à la radiothérapie. Ceci dans le but de maximiser le potentiel tumoricide de la radiothérapie. En effet, il a été découvert à travers plusieurs études que l'hyperthermie, par un mécanisme biochimique (qui sera approfondi dans le chapitre 1.4), réduit fortement l'espérance de vie des cellules. Pour cela, la température des cellules cibles doit être maintenue entre 40 et 43°C. C'est le même système que lors d'une situation de forte fièvre qui affaiblirait les cellules du corps qui ont l'habitude d'une température moyenne de 37°C. La seule différence réside dans le fait qu'ici, la "fièvre" est souhaitée et maîtrisée.

Bien que les méthodes d'élévation de la température soient multiples, comme il sera discuté plus loin, les techniques de contrôle de la température ne sont pas encore optimales selon celles choisies. C'est précisément là que réside tout l'enjeu de cette technique émergente qu'est le MRgHIFU, associant la précision de l'IRM pour le contrôle de la température et la puissance de l'HIFU pour l'efficacité. Le fort potentiel thérapeutique de l'hyperthermie associée à la radiothérapie en fait un sujet très discuté aujourd'hui dans le domaine de la radio-oncologie.

²⁰ High Intensity Focused Ultrasound.

²¹ Mort auto-programmée des cellules ou "suicide" cellulaire.

1.1.3 La radiothérapie

Un peu d'Histoire...

La radiothérapie est une méthode de traitement qui existe depuis plus de 120 ans. Durant ce siècle, elle évolua « sur deux fronts parallèles » (Dillenseger & Moerschel, 2009, p. 245), le premier utilisant les rayonnements gamma provenant du domaine nucléaire et le deuxième utilisant les rayonnements provenant du domaine « extra-nucléaire » (Dillenseger & Moerschel, 2009, p. 245), c'est-à-dire les rayonnements X.

Cependant, malgré l'engouement pour cette nouvelle méthode de traitement, les physiciens et médecins ont très vite été confrontés à de nombreux problèmes liés aux effets secondaires de celle-ci. Suite à plusieurs publications, ils en conclurent que « pour soigner des malades, la radiothérapie doit donc être sélective, ciblée ... [et] “bien dosée”. ... La notion de dosimétrie est née » (Dillenseger & Moerschel, 2009, p. 245).

Enfin, plusieurs techniques et appareillages se sont succédés avant de pouvoir aboutir aux accélérateurs linéaires de nouvelle génération utilisés de nos jours. La première machine de traitement fut nommée “bombes aux radium” « ... ; il s'agissait d'appareils chargés de plusieurs sources [de radium] placées à distance de la peau » (Dillenseger & Moerschel, 2009, p. 246). Elle fut remplacée en 1950 par l'utilisation de sources de cobalt⁶⁰ possédant une énergie de rayonnement plus grande que celle du radium, ce qui a permis d'augmenter la pénétrance des rayons afin de diminuer les effets secondaires au niveau de la peau des patients traités. Finalement, les techniques utilisant les sources radioactives furent abandonnées suite à l'avènement du cyclotron, invention qui « a été déterminante pour la radiothérapie moderne, celle utilisant des rayonnements de haute énergie ou “mégavoltages” » (Dillenseger & Moerschel, 2009, p. 246). Cette dernière a donc permis la mise au point d'accélérateurs linéaire de particules dès les années 1970. De plus, l'avènement de l'informatique à partir de cette même période a eu une importance capitale dans l'évolution rapide des accélérateurs linéaires et leur capacités de planifications et de réalisations des traitements de radiothérapie.

Quelques notions de physique

La radiothérapie est un domaine lié à la radiologie médicale utilisant les rayonnements ionisants essentiellement dans un but thérapeutique mais également pour prodiguer des soins dans le but d'apaiser la douleur des patients. Nous pouvons donc faire la distinction entre la radiothérapie dite curative et palliative. Plusieurs indications peuvent avoir recours à ce moyen de traitement. Cependant, selon Dillenseger & Moerschel (2009), la radiothérapie :

est devenue une vraie spécialité qui tient une place incontestable dans le traitement des cancers. Elle est aujourd'hui un moyen de traitement performant à côté de la chirurgie ou de la chimiothérapie, du fait de la bonne maîtrise des rayonnements utilisés (p. 247).

Elle regroupe trois méthodes de traitement ayant des principes physiques et biologiques différents, à savoir la radiothérapie externe²², la curiethérapie²³ et la radiothérapie métabolique²⁴. Le choix de la méthode s'effectue généralement en fonction des caractéristiques des pathologies rencontrées ainsi que du traitement de référence ou "gold standard" établi selon les études effectuées. Dans ce travail, nous nous concentrerons principalement sur le fonctionnement et la place de la radiothérapie externe qui est en lien direct avec notre question de recherche.

Les accélérateurs linéaires à particules, appelés également accélérateurs linéaires d'électrons ou Linac²⁵ constituent actuellement « la plus forte proportion du parc des équipements en radiothérapie » (Dillenseger & Moerschel, 2009, p. 253), permettant la production de faisceaux de photons ainsi que d'électrons de haute énergie allant généralement de 4 à 25 MeV²⁶ (A. Dubouloz, communication personnelle [Support de cours], 31 octobre 2016).

Un Linac est composé de plusieurs unités ayant chacun un rôle précis comme le canon à électron ou la tête de déviation mais dont le but ultime est d'accélérer des électrons afin d'en

²² Appelée aussi radiothérapie transcutanée, elle utilise un appareillage permettant une production de rayons ionisants de haute énergie (rayons X ou gamma) dirigés vers le tissu cible.

²³ Cette méthode consiste à l'introduction de source radioactive scellée au contact ou à proximité du tissu cible.

²⁴ Comme l'explique la Fondation contre le cancer de Bruxelles, cette méthode consiste à l'injection d'un radiopharmaceutique qui aura pour but de se fixer au niveau des cellules cible de façon spécifique. Elle repose sur le même principe que les examens effectués en médecine nucléaire.

²⁵ Venant du terme anglais "Linear Accelerator".

²⁶ Unité d'énergie des particules en méga électron-volts.

augmenter l'énergie, passant de l'ordre du KeV au MeV et de permettre majoritairement la création de rayons X de haute intensité.

Au terme de cette "chaîne d'appareillage" relativement complexe, nous obtenons donc des faisceaux de traitement de haute énergie, ciblés et homogènes afin d'être adaptés au volume cible.

Quelques notions de dosimétrie clinique

La mise en place d'un traitement de radiothérapie est généralement élaborée à l'aide de différents spécialistes et professionnels de santé. La prescription médicale qui en découle est donc réalisée de manière pluridisciplinaire et constitue un élément essentiel à la planification des différents traitements. Comme l'expose Dillenseger et Moerschel (2009) :

L'ensemble de la technique de traitement (de la balistique²⁷ à l'installation du patient) reposera donc entièrement sur la prescription médicale qui comporte :

- la définition des volumes à traiter ;
- la dose à délivrer à chacun des volumes ;
- les organes et tissus à protéger (p. 285).

Afin de pouvoir mettre en place le traitement, un scanner de repérage ou également appelé "simulation virtuelle" est effectué pour chaque patient dans les conditions identiques à celles des futures séances d'irradiation. À l'aide des acquisitions réalisées, le médecin radio-oncologue peut alors définir les volumes cibles du traitement ainsi que l'ensemble des organes sains à préserver en traçant leur contour sur l'acquisition scanner. Une fois que cette étape est accomplie, que les caractéristiques du traitement²⁸ sont définies par le médecin et que le choix de la balistique est effectué, une simulation de traitement peut alors être réalisée à l'aide d'un logiciel dédié (Dillenseger & Moerschel, 2009). Celle-ci permet de s'assurer que toutes les conditions imposées par le médecin concernant la répartition de la dose au sein

²⁷ La balistique d'un traitement comprend le « choix du nombre de faisceaux, de leurs caractéristiques (orientation, énergie, taille des champs), utilisation ou non de modificateurs de faisceaux ... » (Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire [IRSN], 2017, p. 5).

²⁸ Les caractéristiques du traitement comprennent la dose totale, la durée du traitement et le fractionnement, c'est-à-dire la dose par séance (Dillenseger & Moerschel, 2009).

des volumes cibles et des organes à risque soient respectées, et ceci de façon à ce que le traitement reçu possède une efficacité totale.

Comme l'évoque Dillenseger et Moerschel (2009), « des études ont démontré que tout surdosage supérieur à 5 % est susceptible d'entraîner de graves complications et tout sous-dosage dans les mêmes proportions augmente le risque de récurrence de la maladie » (p. 287). De ce fait, le choix des doses reçues par les différents tissus est un compromis parfois complexe à réaliser entre la destruction des cellules cancéreuses et les cellules saines à épargner dans le but de limiter les effets secondaires liés au traitement (Dillenseger & Moerschel, 2009).

Au vu des éléments susmentionnés, nous pouvons donc déjà concevoir l'hyperthermie et donc le MRgHIFU comme un moyen intéressant à exploiter en radiothérapie afin de pouvoir améliorer, à doses égales, l'efficacité des traitements effectués et donc de diminuer les probabilités de récurrence de la maladie.

Organisation d'un service de radio-oncologie

Dans ce sous-chapitre, nous décrirons le fonctionnement et l'organisation d'un service de radio-oncologie. Nous avons jugé opportun de discuter de ces notions car elles seront particulièrement intéressantes à la compréhension des éléments avancés dans le chapitre 3 de notre travail.

De manière générale, les services de radio-oncologie sont organisés de manière similaire d'un établissement hospitalier à un autre. De ce fait, nous nous baserons sur le service des HUG pour la rédaction de ce sous-chapitre. Ce service est donc composé de différentes "unités de soins" que nous pouvons répartir en quatre catégories :

- l'accueil et les salles d'attentes
- les salles de consultations
- les salles de traitements et la salle de centrage
- les salles dédiées à la radio-physique

La salle de centrage, comportant un scanner, est la première étape (après la consultation médicale) du processus de traitement. Le travail effectué dans cette salle est essentiel car tous les traitements réalisés par la suite seront basés sur les données récoltées lors de cette simulation virtuelle. De plus, le centrage représente le premier instant où le patient rencontre le TRM. Ce dernier est souvent amené à rassurer les patients angoissés, leur donnant des explications sur le déroulement du traitement, les machines utilisées et les familiariser avec un environnement qui deviendra quotidien. Cette première rencontre est critique car elle permet la création d'un climat de confiance essentiel pour le bon déroulement des nombreux traitements qui suivront. Selon la pathologie et la prescription, ces derniers peuvent être effectués sur des machines différentes.

Le service de radio-oncologie des HUG possède trois salles équipées d'accélérateurs linéaires de génération et de spécificité de traitement diverses, une salle où s'effectue des traitements superficiels et la dernière, dédiée à la curiethérapie. Il propose ainsi une gamme relativement complète de traitements, ce qui est attendu pour un établissement de type universitaire.

1.2 Les appareillages utilisés

1.2.1 Le système HIFU

Le MRgHIFU est une technologie hybride composée de l'IRM et du système HIFU. Dans la mesure où l'appareillage IRM et le LINAC sont standards et ne subissent pas de modification, ces équipements ne seront pas détaillés. Dans ce sous-chapitre, nous nous intéresserons par conséquent uniquement à l'HIFU.

Le système HIFU est composé de plusieurs transducteurs qui permettent d'émettre les ultrasons de haute intensité. Ils sont rassemblés dans une sonde HIFU en nombre élevé (par exemple, 256) et fonctionnent de manière indépendante permettant une réorientation du faisceau dans l'espace, ce qui peut être observé dans l'image ci-dessous. La sonde HIFU fonctionne à une certaine fréquence (liée au composant des transducteurs). Elle permet

d'atteindre un point focal à une profondeur connue et de balayer un volume précis. Par ailleurs, la géométrie d'une sonde HIFU doit être adaptée à la localisation du corps étudié, tout comme une antenne IRM, afin de la couvrir de manière optimale. Pour cela, les constructeurs ont rivalisé d'ingéniosité et opté pour la courbure des transducteurs permettant ainsi une couverture précise tout en limitant les dommages aux organes environnants.

La puissance du système est assurée par un générateur dont les câbles le reliant à l'appareil sont isolés du champ magnétique de l'IRM grâce à du cuivre. Il va sans dire que l'entier du système HIFU profite de la même technique d'isolation étant donné sa présence obligatoire dans l'IRM.

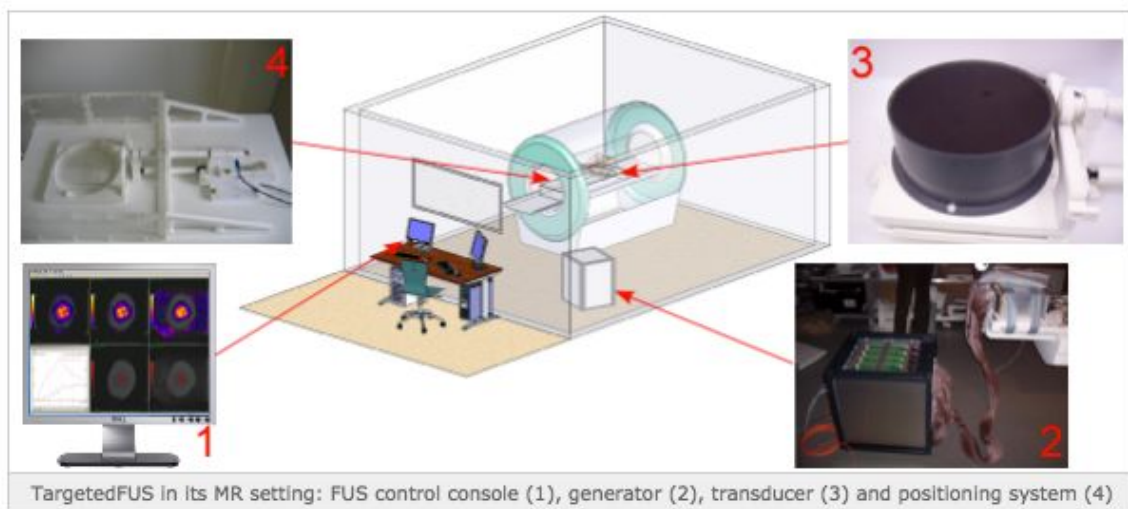


FIGURE 11 - Illustration de l'équipement HIFU au sein d'une salle d'IRM. Tiré de : Image Guided Therapy, 2017

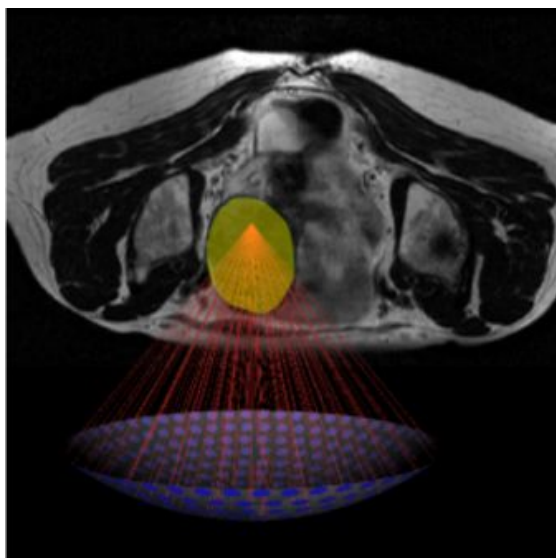


FIGURE 12 - Illustration montrant schématiquement le fonctionnement des transducteurs composant la sonde HIFU. Tiré de : Image Guided Therapy, 2017

Un échographe dont la sonde est IRM-compatible est également utilisé aux HUG. Ceci afin de réaliser l'ajustement du placement du patient ainsi que pour assurer un suivi notamment vis-à-vis du mouvement respiratoire comme l'explique madame O. L. dans l'annexe I (communication personnelle [Entretien avec O. L.], 21 mars 2017).

La sonde d'un échographe utilise une technologie basée sur un principe physique appelé : effet piézoélectrique. Selon Dillenseger & Moerschel (2009) :

Le phénomène piézoélectrique est caractérisé par l'apparition d'une polarisation électrique à la surface de certains cristaux soumis à une contrainte mécanique. La réciproque se vérifie : on observe une variation d'épaisseur de certains cristaux quand ils sont soumis à une différence de potentiels (p. 220).

En effet, lorsque les ondes ultrasonores, qui sont pour rappel des ondes de pression, entrent en contact avec un matériau capable de cet effet, elles deviendront de type électrique.

Ainsi, une sonde d'un appareil d'échographie est composée de matériaux piézoélectriques, le plus souvent des céramiques ou matériaux composites²⁹. Ceci leur confère la possibilité d'être émettrice et réceptrice.

²⁹ Association de céramique et de résine.



Il faut savoir que chaque matériau piézoélectrique comporte sa propre fréquence de résonance. Il faut donc l'atteindre si l'on veut le placer dans cet état et créer le phénomène piézoélectrique. Cette fréquence dépend directement de l'épaisseur du matériau ainsi que de l'intensité des impulsions électriques ; et de ce fait, de l'intensité des ondes.

D'un point de vue pratique, l'émission d'ondes et leur réception se déroulent comme suit. Une fois la fréquence de résonance des matériaux d'une sonde atteinte, ces derniers varient d'épaisseur créant ainsi des ondes de pression. L'émission des ondes se fait donc de manière pulsée, c'est-à-dire par "paquet" d'ondes ultrasonores. La réception des ondes ultrasonores est assimilé au processus inverse. Comme l'explique Dillenseger & Moerschel (2009) :

Le retour des échos à la surface de la sonde se manifestera par une vibration de la céramique, qui générera un signal électrique dont l'intensité sera proportionnelle à l'intensité de l'écho. Ce signal électrique sera recueilli et participera à la formation d'une image échographique (pp. 220-221).

Une sonde d'échographie contient bien évidemment des matériaux annexes ayant pour rôle d'optimiser ses performances comme un isolant³⁰ ou encore un amortisseur³¹.

Il y a aussi bien sûr des programmes informatique dédiés qui permettent d'ajuster le timing et l'intensité des tirs à la respiration du patient avec l'aide de l'échographe ainsi qu'une cartographie précise de la température obtenue par l'IRM.

Dans les expériences menées aux HUG, un robot IRM-compatible a été crée par l'équipe de recherche du Dr. R. S. assurant ainsi de manière ingénieuse l'adaptation de la position des transducteurs vis-à-vis du patient. En effet, comme l'explique O. L. en annexe : « il [le robot] permettra le déplacement du transducteur sur le patient plutôt que de sortir ce dernier de l'IRM pour ces ajustements » (communication personnelle [Entretien avec O. L.], 21 mars 2017).

³⁰ Matériau non conducteur qui protège la peau et la céramique.

³¹ Selon Dillenseger & Moerschel (2009), il a pour but d'absorber les vibrations de la céramique, ce qui a pour conséquence de définir la largeur de la bande passante (p.221).

L'association de ces deux technologies, bien que délicate sur certains points comme la compatibilité IRM par exemple, reste un élément essentiel au potentiel thérapeutique que le MRgHIFU peut apporter.

Étant une technique pleine de promesse et donc représentant un fort potentiel sur le marché, plusieurs fabricants se sont lancés dans la course à la mise au point de cette technologie. Parmi eux, on peut nommer Insightech ©, Philips, General Electric ou encore IGT SA. Cette liste reste bien sûr non exhaustive comme on peut le constater dans l'annexe VIII.

Pour l'instant, les innovations concernent principalement trois domaines, à savoir l'oncologie, la neurologie et la gynécologie. A la vitesse où les progrès se font en médecine, un développement dans d'autres domaines peut être à concevoir dans un avenir pas si lointain.



FIGURE 13 - Illustration d'un MRgHIFU pour le traitement d'un fibrome utérin Tiré de : Philips Healthcare, 2017

1.2.2 Autres méthodes d'élévation thermique

L'HIFU n'est pas la seule technologie disponible sur le marché de l'hyperthermie. Il existe plusieurs autres méthodes plus antérieures comme l'utilisation de micro-ondes, d'infrarouges ou encore des coussins chauffants. Les infrarouges ou les micro-ondes sont tout de même plus utilisés en clinique. Ces préférences cliniques sont dictées par la possibilité du contrôle

de la température ainsi que par la couverture d'une surface relativement étendue comme le permet par exemple les infrarouges.

Cependant, l'intérêt de l'HIFU vis-à-vis de ces méthodes pré-citées reste la possibilité d'atteindre des cibles relativement lointaines avec un point focal jusqu'à 10 cm et donc le traitement de tumeurs profondes (par exemple les fibromes utérins, le foie ou encore le pancréas) tout en maintenant une intensité optimale. Comme il est déjà mentionné plus haut, l'association à l'IRM permet incontestablement une meilleure précision dans le contrôle de la température ainsi que le suivi des ondes ultrasonores dans l'espace.

1.3 La sécurité en IRM

Suite au sous-chapitre consacré aux appareillages requis à l'application du MRgHIFU associé à un traitement de radiothérapie, il nous paraît donc évident et nécessaire d'évoquer quelques notions liées à la sécurité en IRM. Bien que l'utilisation de l'IRM en routine ne fait état que de rare cas d'accident, le rappel des risques liés à cette méthode d'imagerie en lien avec le champ magnétique créé et l'utilisation de bobines de gradient durant l'acquisition des images se révèle essentiel.

Le premier risque que nous pouvons concevoir est bien entendu celui lié à l'attraction de tous les objets métalliques ferromagnétiques qui entrent dans une pièce où règne un champ magnétique (Kastler et al., 2011). Dans la littérature, ce phénomène est communément appelé "effet missile" car si un objet présentant les caractéristiques susmentionnées pénètre dans une telle enceinte, « il subit [alors] une violente attraction et sa vitesse peut alors atteindre plusieurs mètres par seconde » (Kastler et al., 2011, p. 271). Plusieurs éléments vont influencer la puissance de cet "effet missile", qui s'amplifie lorsque l'on se rapproche du centre de l'IRM ainsi que quand l'on augmente l'intensité du champ magnétique et la masse de l'objet (Kastler et al., 2011).

Pour mettre en place une technologie comme le MRgHIFU, l'ensemble de l'appareillage utilisé doit donc impérativement être pensé et conçu de façon à être IRM compatible³². Ceci

³² Pour être IRM compatible, les appareils doivent être amagnétiques. Il ne seront donc pas attirés par un aimant.

représente bien évidemment un challenge considérable pour les ingénieurs travaillant à l'élaboration de cette nouvelle technique.

Le deuxième élément auquel nous devons faire face lors de l'utilisation de l'IRM dans une telle technique, est le risque d'interférences qu'il peut exister entre le système HIFU, l'échographe et l'IRM. En effet, lors de l'acquisition des images, des ondes radiofréquences sont émises et peuvent ainsi perturber le fonctionnement d'autres appareils électroniques présents dans la salle. Afin de palier à ce problème et de minimiser les interférences, plusieurs solutions ont été imaginées, dont le blindage des appareils présents et l'augmentation de la distance entre ceux-ci et l'IRM, si l'aménagement de la salle le permet.

L'IRM doit également être protégée contre d'éventuelles perturbations provenant de l'extérieur de la pièce (Dillenseger & Moerschel, 2009). Afin « d'absorber les interférences externes » (Dillenseger & Moerschel, 2009, p. 209), celle-ci est isolée à l'aide de plaques de cuivre, créant ainsi ce que l'on appelle une « cage de Faraday ».

La multitude d'éléments comprenant des câbles électriques se situant à proximité ou étant apposés sur les patients durant un examen de MRgHIFU, tels que l'antenne réceptrice de l'IRM, la sonde échographique, le robot permettant le déplacement de la sonde, les casques ainsi que la sonnette d'alarme peuvent créer des brûlures cutanées importantes lors de l'application des ondes radiofréquences. Lors de la mise en place du patient et du matériel cité ci-dessus, il est essentiel que le TRM veille à ce que les câbles électriques ne soient pas en contact direct avec la peau des patients et qu'ils ne forment pas de boucles afin d'éviter « la concentration du champ de radiofréquence au niveau de certaines zones cutanées ... » (Kastler et al., 2011, p. 275).

Evidemment, d'autres risques liés à l'utilisation de l'IRM en routine clinique existent, que ce soit pour les patients mais également pour le personnel travaillant à ce poste. Du fait, qu'ils ne soient pas en lien avec notre problématique de recherche, ils ne seront donc pas évoqués dans ce travail.

1.4 La radiobiologie clinique

1.4.1 La carcinogenèse et les caractéristiques des cellules cancéreuses

La cellule

Les cellules constituent la plus petite unité fonctionnelle des êtres vivants et sont donc à la base de chaque organisme. Chacun des tissus constituant notre corps est formé exclusivement de cellules qui peuvent posséder des fonctions et des morphologies bien distinctes. Cependant, la structure cellulaire et la composition chimique de celles-ci restent identiques malgré les différents tissus existants. Schématiquement, une cellule est composée de plusieurs structures complexes que nous pouvons diviser en quatre parties :

- la membrane plasmique
- les organites intracellulaires
- le noyau
- le cytosol

La membrane plasmique constitue l'enveloppe externe, entourant la cellule. À l'intérieur de celle-ci, nous trouvons plusieurs organites intracellulaires, qui chacune d'entre elles possède « des fonctions spécifiques qui contribuent à la survie de la cellule » (Widmaier, Raff & Strang, 2009, p. 52). Au centre de la cellule se trouve le noyau contenant l'ensemble de l'information génétique de l'organisme « sous la forme d'une molécule d'ADN » (Alberts et al., 2008, p. 4). Les organites intracellulaires et le noyau baignent dans un milieu aqueux appelé cytosol ou solution cytoplasmique (Widmaier et al., 2009). Les cellules étant composées essentiellement d'eau, elles peuvent donc être considérées comme une solution aqueuse.

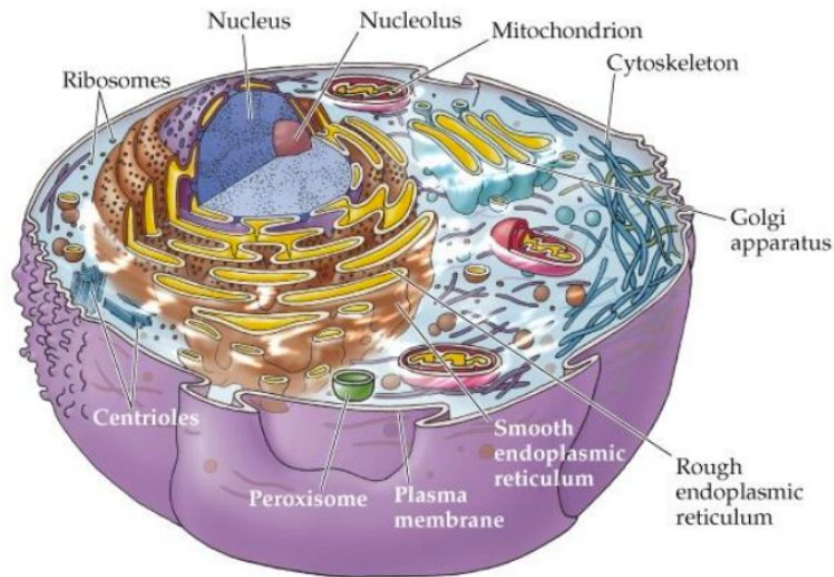


FIGURE 14 - Illustration d'une cellule animale. Tiré de : T. Zilli, communication personnelle [Support de cours], 14 novembre 2016

Afin d'assurer la descendance cellulaire, les cellules sont capables de se reproduire en se dupliquant. Ce phénomène est appelé cycle cellulaire et permet ainsi à la cellule « d'accomplir sa tâche la plus fondamentale : transmettre ses informations génétiques à la génération cellulaire suivante » (Alberts et al., 2008, p. 983). Ce cycle est constitué de deux étapes, telles que l'interphase qui est la phase de préparation à la division et la phase M qui comprend la duplication du noyau aussi appelée "mitose" ainsi que la duplication cytoplasmique ou "cytocinèse" (Alberts et al., 2008). Comme tout être vivant, les cellules possèdent une durée de vie limitée. Comme l'explique Alberts et al. (2008), « si les cellules ne sont plus nécessaires, elles se suicident en activant un programme intracellulaire de mort. Ce processus est donc appelé mort cellulaire programmée ... [ou] apoptose » (p. 1010). Il est essentiel de noter que l'équilibre entre la division et la mort cellulaire est indispensable au bon fonctionnement des tissus.

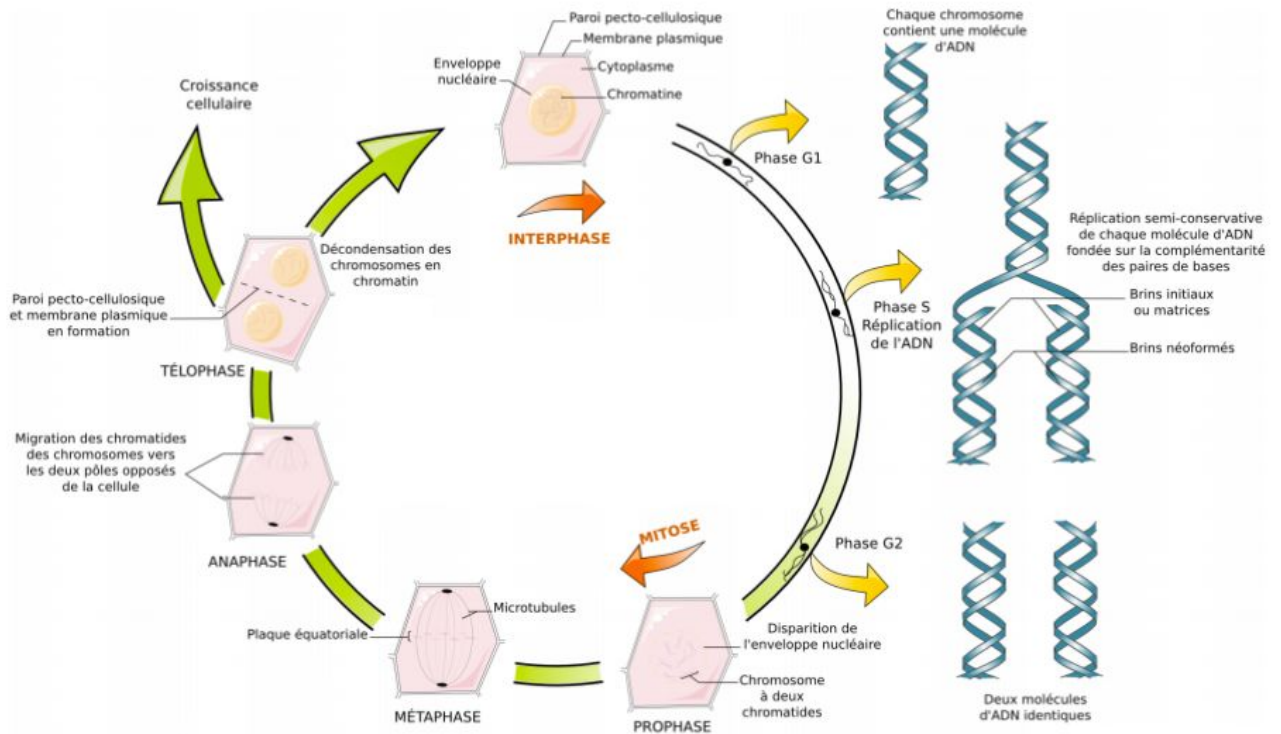


FIGURE 15 - Illustration du cycle de division cellulaire. Tiré de : T. Zilli, communication personnelle [Support de cours], 14 novembre 2016

La carcinogenèse - naissance de cellules cancéreuses

Comme nous l'avons vu ci-dessus, toutes les cellules composant les organismes multicellulaires sont organisées entre elles de façon précise et agissent à l'unisson selon les besoins de ces derniers. « Pour coordonner leur comportement, les cellules envoient, reçoivent et interprètent un groupe complexe de signaux servant de contrôles sociaux qui dit à chacune comment elle doit agir » (Alberts et al., 2008, p. 1314).

Cependant, comme dans tout mécanisme biologique, certaines modifications sont susceptibles d'apparaître et de perturber ainsi le déroulement normal des événements. Comme nous l'avons expliqué plus haut, lors de la division cellulaire, l'ADN contenu dans le noyau est dupliqué afin d'être transmis à la nouvelle cellule créée. Durant ce processus de réplication et sous l'influence de facteurs environnementaux de certains agents chimiques ou physiques, il arrive que des erreurs se produisent, le génome subit alors des altérations, donnant naissance à des mutations génétiques (M. Barada, communication personnelle [Support de cours], 15 décembre 2016). Dans la majorité des cas, ces dernières peuvent être

réparées par un système cellulaire spécifique. Cependant, ce processus ne parvient pas toujours à mener sa mission à bien et peut, à la longue, entraîner l'apparition de cellules cancéreuses. Comme l'explique Alberts et al. (2008) :

Ce sont des cycles répétés de mutation, de compétition et de sélection naturelle qui opèrent au sein de la population de cellules somatiques, qui font que cet état évolue de mal en pis. Ce sont là les ingrédients fondamentaux du cancer : c'est une maladie au cours de laquelle des clones mutants de cellules isolées commencent par prospérer aux dépens de leurs voisines, mais finissent par détruire toute la société cellulaire (p. 1314).

Les caractéristiques des cellules cancéreuses

Toutes les cellules cancéreuses possèdent diverses caractéristiques qui permettent de les distinguer des cellules saines. Ces caractéristiques peuvent être regroupées en deux spécificités principales décrites dans la littérature, à savoir une prolifération cellulaire incontrôlée ainsi qu'une invasion des tissus à distance.

Comme expliqué précédemment, suite à l'accumulation de plusieurs mutations, les cellules peuvent acquérir certaines capacités. Dans le cas des cellules cancéreuses, le cycle de division cellulaire n'est plus exécuté de façon adéquate. Cette perturbation se manifeste « lorsque les mécanismes de régulation n'ont plus d'effet sur la division des cellules, celles-ci se reproduisent de façon incontrôlée et donnent naissance à une masse anormale appelée néoplasme³³ [ou tumeur] » (Marieb & Hoehn, 2010, p. 164). L'inefficacité des mécanismes de régulation engendre donc le maintien d'une signalisation proliférative, mais également une résistance à la mort cellulaire ainsi qu'aux suppresseurs de croissance (T. Zilli, communication personnelle [Support de cours], 14 novembre 2016).

Les masses anormales ainsi formées peuvent présenter des particularités différentes, nous permettant de faire la distinction entre les tumeurs bénignes et les tumeurs malignes. Comme le nom l'indique, les premières constituent des masses sans danger du fait que leur croissance soit lente et qu'elles possèdent généralement une capsule les condamnant donc à rester

³³ Qui signifie "nouvelle croissance" (Marieb & Hoehn, 2010).

localisées au site dont elles ont pris forme (Marieb & Hoehn, 2010). À l'inverse, les tumeurs malignes sont caractérisées par une croissance rapide et possèdent la propriété d'induire la formation de nouveaux vaisseaux sanguins (néoangiogenèse) afin d'augmenter l'apport d'énergie nécessaire à leur développement (T. Zilli, communication personnelle [Support de cours], 14 novembre 2016). Ce sont des tumeurs non encapsulées, permettant aux cellules cancéreuses les formant de facilement « se détacher de la masse d'origine, nommée tumeur primitive, traverser la lame basale du tissu auquel elles appartiennent et suivre les voies sanguines ou lymphatiques pour atteindre d'autres organes, où elles forment des masses cancéreuses secondaires [ou métastases] » (Marieb & Hoehn, 2010, p. 164). En plus de leur capacité de dissémination, notons que ce sont des cellules dédifférenciées par rapport au tissu originel (M. Barada, communication personnelle [Support de cours], 15 décembre 2016). Les néoplasmes malins ont été observés pour la première fois par Hippocrate (460 - 377 avant J-C) qui a pu décrire la plupart des caractéristiques exposées ci-dessus. Il nomma alors ces lésions malignes "cancer" du fait que leur aspect pouvait être comparé à celui d'un crabe. Il est essentiel de préciser que ce terme ne désigne pas une pathologie unique, mais est un terme générique regroupant une multitude de pathologies cancéreuses rencontrées actuellement dans la population.

1.4.2 Les mécanismes d'actions biochimiques

Interactions physiques des radiations avec la matière

Comme nous l'avons déjà évoqué brièvement au sous-chapitre 1.1.3, en fonction de la nature du rayonnement choisi, les premières interactions entre les particules composant le faisceau et la matière traversée seront différentes, mais ayant pour même but, l'ionisation³⁴ de la matière.

Dans le cas des ondes électromagnétiques ou photons, il existe trois interactions possibles en fonction de l'énergie du faisceau avec les électrons composant la matière, tels que l'effet photoélectrique, l'effet Compton et la création de paires. Pour les traitements de

³⁴ « Processus au terme duquel un atome ou une molécule neutre devient porteur d'une charge électrique positive ou négative [que l'on nomme, ion] » (Le site des Éditions Larousse, S. d.).

radiothérapie, c'est l'effet Compton qui sera principalement observé du fait que « ce phénomène est prépondérant pour les énergies situées entre 0.1 et 10 MeV³⁵ » (Dillenseger & Moerschel, 2009, p. 354). Lors de cette interaction photon-électron, « l'énergie du photon incident est transmise d'une part à un électron peu lié du milieu qui est éjecté et d'autre part à un photon diffusé » (Dillenseger & Moerschel, 2009, p. 354). De ce fait, les photons sont des particules que l'on qualifie d'indirectement ionisantes. En revanche, les particules chargées, comme les électrons sont des particules directement ionisantes car elles « interagissent directement avec les électrons ou les noyaux du milieu » (Dillenseger & Moerschel, 2009, p. 353). C'est donc une interaction électron-électron qui permet l'ionisation.

Toutes ces interactions aboutissent finalement à la mise en mouvement d'électrons qui sont les agents effectifs de l'ionisation de la matière (T. Zilli, communication personnelle [Support de cours], 14 novembre 2016).

Effets moléculaires directs et indirects d'un traitement de radiothérapie

L'ionisation de la matière est donc le premier effet physico-chimique observé lors de l'irradiation d'un organisme avec des rayonnements ionisants. Comme nous le savons, le corps humain est constitué principalement d'eau, à environ 60-70% (T. Zilli, communication personnelle [Support de cours], 14 novembre 2016). Lorsque des radiations traversent celui-ci, les molécules d'eau sont ionisées³⁶, phénomène que l'on appelle également la radiolyse de l'eau. Cette dernière crée ainsi des radicaux libres³⁷ qui sont des molécules contenant un ou plusieurs électrons non appariés, ce qui les rend chimiquement très réactives (T. Zilli, communication personnelle [Support de cours], 14 novembre 2016). Lors d'un traitement de radiothérapie, c'est en majorité ces radicaux libres qui sont responsables des lésions cellulaires attendues pour que les patients bénéficient d'un traitement efficace.

³⁵ Niveau d'énergie concernant directement les traitements de radiothérapie.

³⁶ Formule chimique de l'ionisation de l'eau : $H_2O \rightarrow H_2O^+ + e^-$

³⁷ Création de radicaux libres : $H_2O^+ \rightarrow OH \cdot + H^+$

Biologiquement, les lésions cellulaires provoquées par les radiations visent principalement à léser l'ADN des cellules cancéreuses en provoquant « des ruptures simples ou doubles de brins, des modifications chimiques des bases ou des sucres [constituant la molécule d'ADN], des pontages intramoléculaires ou intermoléculaires ... » (Dillenseger & Moerschel, 2009, p. 355). Celles-ci sont possibles de deux façons, ce qui nous permet de faire la distinction entre les lésions directes et indirectes de l'ADN. Les premières sont directement issues des interactions physiques décrites au point précédent. En effet, lorsque les molécules se trouvent ionisées ou excitées, le retour à leur état d'équilibre s'effectue par la rupture de liaisons chimiques, et principalement celle de l'ADN (Dillenseger & Moerschel, 2009). Quant aux lésions indirectes, elles sont provoquées par les radicaux libres issus de la radiolyse de l'eau décrite ci-dessus. A noter que les lésions cellulaires indirectes dues aux radiations représentent 90% des effets et par conséquent, les lésions directes 10% des effets (T. Zilli, communication personnelle [Support de cours], 14 novembre 2016).

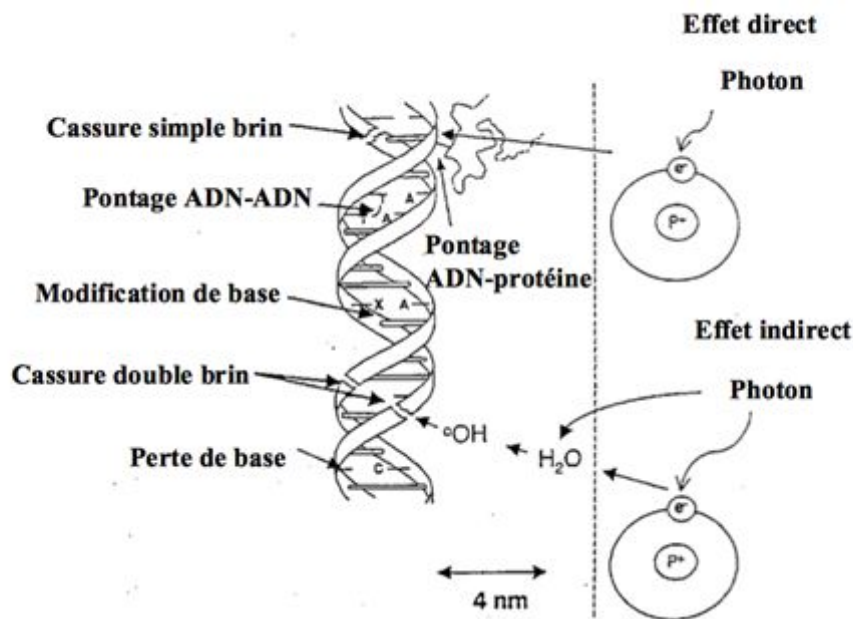


FIGURE 16 - Représentation schématique des diverses lésions de l'ADN possibles par les effets directs et indirects des radiations ionisantes. Tiré de : TPE-RADIOACTIVITÉ, S.d.

Réponse cellulaire à un traitement de radiothérapie

De nombreux paramètres interviennent et doivent être pris en compte afin de pouvoir estimer de manière pertinente la réponse cellulaire suite à une irradiation du tissu concerné. Nous pouvons regrouper ces paramètres en trois groupes : les facteurs physiques, chimiques et biologiques (T. Zilli, communication personnelle [Support de cours], 1^{er} décembre 2016).

Concernant les facteurs physiques, deux paramètres sont susceptibles d'influencer la localisation ainsi que la gravité des lésions. Il s'agit du transfert linéaire d'énergie ou TLE³⁸ et du débit de dose utilisé. En effet, le dépôt en énergie au sein du tissu irradié n'est pas le même lors de l'utilisation de faisceaux ayant des TLE différents. Au niveau de l'ADN, un TLE élevé provoquera des lésions localisées ou concentrées, alors qu'un TLE faible, des lésions plutôt isolées ou dispersées (T. Zilli, communication personnelle [Support de cours], 1^{er} décembre 2016). Comme le montre le graphique ci-dessous, à doses égales les faisceaux ayant des TLE élevés diminuent considérablement la survie cellulaire.

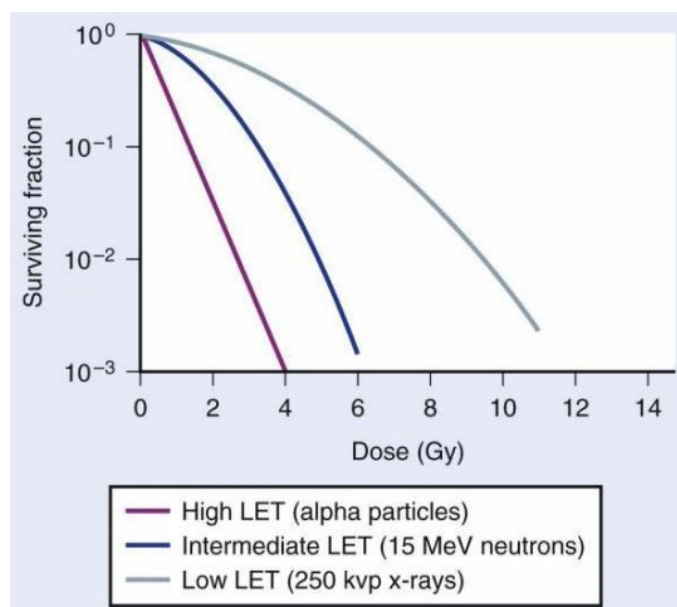


FIGURE 17 - Courbes de survie cellulaire en fonction de faisceaux ayant des TLE différents. Tiré de : T. Zilli, communication personnelle [Support de cours], 1^{er} décembre 2016

³⁸ « Le TLE est la quantité d'énergie délivrée par longueur de trajectoire exprimée en kilo électronvolts par micromètre ... » (Dillenseger & Moerschel, 2009, p. 354).

Le débit de dose utilisé lors du traitement a également une influence non négligeable. Lorsque celui-ci est élevé, le nombre de lésions répertoriées augmente par rapport à un débit de dose faible (T. Zilli, communication personnelle [Support de cours], 1^{er} décembre 2016). De ce fait, les réparations de l'ADN et donc la survie cellulaire seront plus fréquentes lors de l'utilisation de faible débit de dose.

Le principal facteur chimique influençant la survie cellulaire est l'oxygène. En effet, cet élément est considéré comme un radiosensibilisateur, c'est-à-dire un produit chimique permettant d'augmenter l'effet létal des radiations sur les cellules (T. Zilli, communication personnelle [Support de cours], 1^{er} décembre 2016). L'oxygène a la propriété de favoriser la création de radicaux libres augmentant ainsi l'apparition de lésions indirectes de l'ADN. Les tissus richement vascularisés et donc bien oxygénés, ce qui est le cas pour certaines tumeurs malignes, seront donc plus sensibles aux radiations.

Finalement, plusieurs facteurs biologiques sont capables de modifier la réponse cellulaire à une irradiation, tels que le cycle cellulaire, la sensibilité intrinsèque des tissus ainsi que les réparations intracellulaires (T. Zilli, communication personnelle [Support de cours], 1^{er} décembre 2016). Comme nous l'avons déjà évoqué plus haut, le cycle de division cellulaire est formé de plusieurs phases. En fonction de celles-ci, les cellules verront leur radiosensibilité se différencier. Par exemple, les cellules sont plus radiosensibles lorsqu'elles sont irradiées en phase M et en fin d'interphase³⁹ et plus radiorésistantes au milieu de l'interphase⁴⁰ (T. Zilli, communication personnelle [Support de cours], 1^{er} décembre 2016). Les courbes ci-dessous illustrent la survie des cellules suite à une irradiation en fonction des diverses phases du cycle cellulaire.

³⁹ La fin de l'interphase est également appelée "G2".

⁴⁰ Ce qui correspond plus précisément à la phase S.

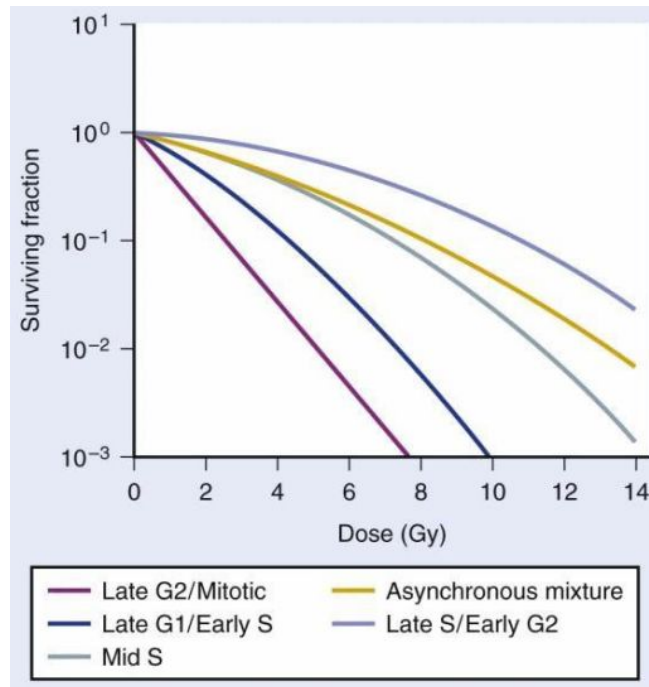


FIGURE 18 - Courbes de survie cellulaire en fonction des différentes phases du cycle de division cellulaire.

Tiré de : T. Zilli, communication personnelle [Support de cours], 1^{er} décembre 2016

Lors de la planification d'un traitement de radiothérapie, il est également essentiel de savoir que chaque tissu composant notre corps possède des sensibilités aux radiations différentes. Ceci s'explique par le fait que « les effets biologiques des radiations sont directement liés aux taux de renouvellement cellulaire et à la maturité des cellules qui sont d'autant plus sensibles qu'elles sont peu différenciées et qu'elles se divisent beaucoup » (Dillenseger & Moerschel, 2009, p. 359). Pour ces raisons et au vu des caractéristiques des tissus cancéreux décrits au sous-chapitre 1.4.1, ceux-ci sont donc de manière générale plus radiosensibles que les tissus sains.

En fonction du nombre et de la gravité des lésions présentes au niveau de la molécule d'ADN, les cellules possèdent dans la plupart des cas, des capacités de réparation intracellulaire à l'aide d'un complexe enzymatique spécifique (Dillenseger & Moerschel, 2009). En toute logique, lorsque les lésions sont peu nombreuses et de faibles gravités, la réparation de l'ADN est effectuée de manière optimale, c'est ce que l'on appelle des réparations "fidèles" (Dillenseger & Moerschel, 2009). En revanche, les réparations dites "fautives" peuvent intervenir lorsque le complexe enzymatique est saturé, « dans le cas de lésions trop multiples et trop complexes » (Dillenseger & Moerschel, 2009, p. 357). Il en

résulte des cellules possédant une ou plusieurs mutations, qui peuvent être éliminées par le système immunitaire ou évoluer « vers la cancérisation » (Dillenseger & Moerschel, 2009, p. 357). Finalement, lors de l'utilisation de dose élevées, les lésions de l'ADN sont généralement trop importantes pour pouvoir être réparées et sont à l'origine de la mort cellulaire ; nous parlons alors de lésions létales (Dillenseger & Moerschel, 2009). A noter que le fait que les cellules cancéreuses soient plus sensibles aux rayonnements ionisants interrompt le bon fonctionnement du complexe de réparation, ce qui favorise davantage la mort cellulaire dans les tissus cancéreux.

Suite à l'ensemble des notions exposées dans ce chapitre, nous pouvons comprendre l'utilité d'un traitement de radiothérapie fractionné, c'est-à-dire réalisé en plusieurs séances. En effet, « ... un fractionnement adapté permet l'effet différentiel ... [car il] sera favorable aux tissus sains grâce aux possibilités de réparation et défavorable aux cellules tumorales plus sensibles » (Dillenseger & Moerschel, 2009, p. 368). Comme la réparation des cellules saines s'effectue généralement 4 à 6 heures après leur irradiation, l'intervalle entre les séances doit être évidemment supérieur à ce temps afin de permettre aux cellules saines d'être parfaitement réparées avant de subir la prochaine irradiation. Les cellules cancéreuses en revanche, n'auront pas suffisamment le temps et les capacités d'être réparées pour la séance suivante, causant ainsi la mort de celles-ci. La connaissance des différents paramètres influençant la réponse cellulaire aux radiations est donc essentielle dans la planification des traitements, garantissant ainsi l'élimination des cellules cancéreuses et la préservation des cellules saines. Et c'est pour toutes ces raisons que la radiothérapie possède une grande efficacité dans la destruction des tissus cancéreux et occupe de nos jours, une place considérable dans l'arsenal des traitements proposés en oncologie.

Principes biologiques de l'hyperthermie

Les principes physiques ainsi que l'appareillage nécessaire à la mise en place de cette modalité thérapeutique ayant déjà été exposés dans les chapitres précédents, nous pouvons désormais en approfondir les notions biologiques.

Afin de pouvoir être efficace dans la lutte contre les maladies cancéreuses, l'hyperthermie vise à exploiter deux caractéristiques cellulaires retrouvées dans la majorité des tissus malins. Comme nous l'avons vu au sous-chapitre 1.4.1, les cellules cancéreuses induisent une néoangiogenèse afin d'augmenter leur apport en énergie. Cependant, ces nouveaux vaisseaux sanguins « forment des réseaux anarchiques par rapport à ceux des tissus sains. Leur taille est anormale, et ils se ramifient en noeuds et impasses » (Dr Sennewald Medizintechnik GmbH, S. d., p. 8). De ce fait, il peut exister au sein du volume tumoral, des territoires mal irrigués compromettant ainsi la perfusion optimale du tissu. Certaines cellules de la tumeur n'auront donc pas une source d'énergie suffisante par rapport à leur besoin et manqueront de nutriments ainsi que d'oxygène. « Les cellules hypoxiques n'étant plus en mesure d'éliminer suffisamment les substances toxiques du sang, elles ont un pH⁴¹ bas » (Dr Sennewald Medizintechnik GmbH, S. d., p. 8). La présence d'oxygène étant un élément essentiel pour l'efficacité d'un traitement de radiothérapie, celle-ci se trouve donc significativement diminuée en présence d'un tissu tumoral hypoxique.

Comme nous l'avons déjà mentionné, l'hyperthermie a pour objectif d'induire la destruction progressive des cellules cancéreuses en augmentant le degré de chaleur de manière précise dans le volume tumoral, sans dépasser un certain seuil fixé à 43°C afin de ne pas provoquer une nécrose directe du tissu. Suite à cet échauffement, plusieurs mécanismes biologiques peuvent être observés. Au niveau des cellules, l'hyperthermie aura pour but « d'altérer les structures des protéines ... perturbant ainsi le métabolisme cellulaire et entraînant [à la longue] une toxicité » (Lanneau, 2010, p. 19), ce qui diminuera fortement leur espérance de vie.

⁴¹ « Expression de l'acidité d'une solution ; c'est un logarithme négatif en base 10 de la concentration des ions H⁺; le pH diminue quand l'acidité augmente » (Widmaier et al., 2009, p. 850).

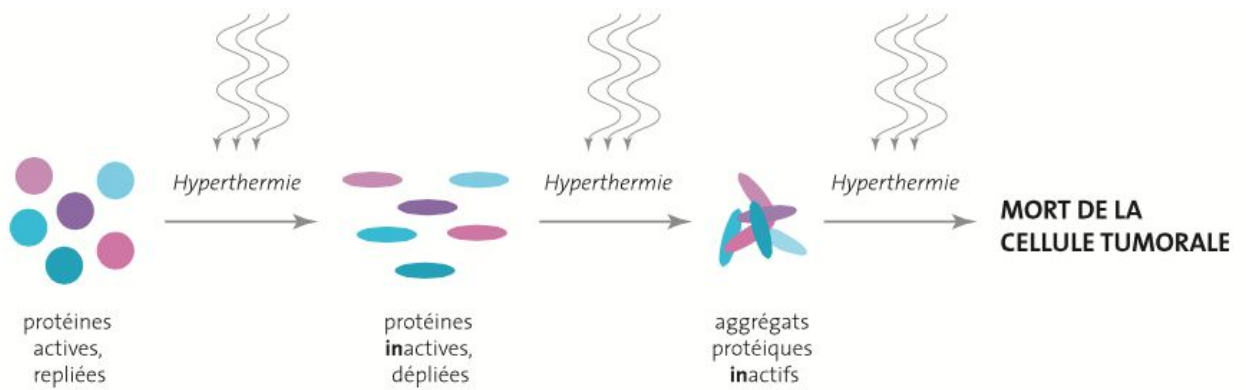


FIGURE 19 - Illustration de l'effet d'une augmentation de chaleur sur les protéines cellulaires. Tiré de : Dr Sennewald Medizintechnik GmbH, S. d.

Lorsque les cellules fonctionnent correctement, des gènes spécifiques seront exprimés après un certain laps de temps, pour produire des protéines dites de choc thermique⁴² afin contrer l'agrégation protéique intracellulaire (Dr Sennewald Medizintechnik GmbH, S. d.). Celles-ci possèdent donc « une fonction de chaperon moléculaire⁴³ ... un rôle essentiel dans la protection lors d'un stress [tel qu'un choc thermique] » (Lanneau, 2010, p. 19).

Au niveau tissulaire, l'organisme réagira en augmentant la perfusion sanguine des zones confrontées à cette élévation anormale de la température. Ce phénomène est une réaction classique de l'organisme relevée également lors des cas de fièvre afin d'éviter un échauffement prolongé des tissus, nuisant à la survie cellulaire. Comme nous l'avons expliqué, les tissus cancéreux ayant une perfusion moins efficace que celle des tissus sains, la dissipation de la chaleur accumulée sera donc compromise au profit d'une élévation thermique persistante (Dr Sennewald Medizintechnik GmbH, S. d.). On notera alors une dénaturation ainsi qu'une agrégation protéique considérable dans les cellules cancéreuses hypoxiques par comparaison aux tissus sains ayant la capacité d'être refroidis grâce à une perfusion optimale. Contrairement à la radiothérapie, « l'hyperthermie s'attaque [donc] aux cellules en milieu acidifié, rompt la stabilité des protéines cellulaires et les détruit » (Dr Sennewald Medizintechnik GmbH, S. d., p. 9).

⁴² Appelées également HSP pour Heat Shock Proteins (Lanneau, 2010).

⁴³ Un chaperon moléculaire est une « protéine qui aide les autres protéines à éviter une voie de mauvais repliement qui produit des polypeptides inactifs ou agrégés » (Alberts et al., 2008, p. G:6).

L'apport de l'hyperthermie à un traitement de radiothérapie

Comme dans la plupart des moyens thérapeutiques, l'hyperthermie et la radiothérapie possèdent une efficacité de traitement variable en fonction des caractéristiques cellulaires rencontrées dans les pathologies traitées. En effet, suite aux mécanismes biologiques exposés ci-dessus, nous pouvons noter que ces deux méthodes de traitement agissent sur des cellules cancéreuses ayant un comportement différent. Comme l'explique la brochure de la société Dr Sennewald Medizintechnik GmbH (S.d.) :

L'hyperthermie et la radiothérapie se révèlent donc complémentaires : lorsque le tissu tumoral a une perfusion médiocre, il est résistant aux rayonnements ionisants, et s'avère sensible à l'hyperthermie. S'il est bien perfusé, le tissu tumoral réagit à peine à la chaleur, mais est sensible aux rayonnement ionisants (p.10).

Nous pouvons aussi noter que l'augmentation de la perfusion sous l'effet de la chaleur permettra d'élever la teneur en oxygène du tissu tumoral, ceci dans le but de contribuer à la potentialisation de l'efficacité du traitement de radiothérapie (Dr Sennewald Medizintechnik GmbH, S. d.).

Heat generated from microwaves increases the effectiveness of radiation therapy.
Heat expands the blood vessels.
The tumor receives more oxygen.
The ionizing radiation leads to formation of oxygen radicals that damage the tumor cells.

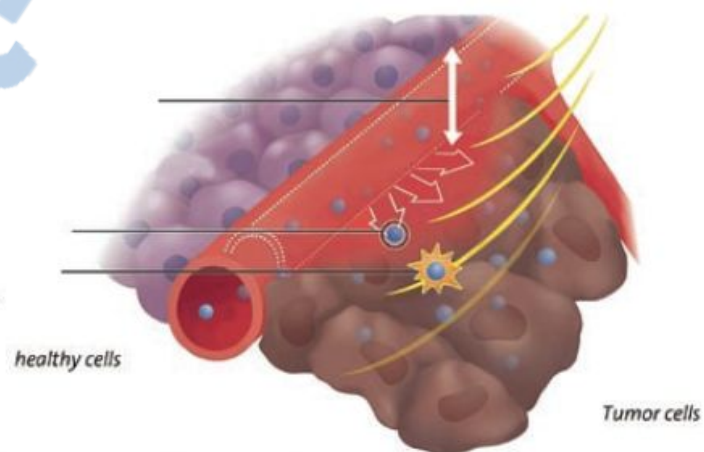


FIGURE 20 - Illustration de l'effet d'une augmentation de la chaleur sur la perfusion sanguine des cellules tumorales. Tiré de : Dr Sennewald Medizintechnik GmbH, S. d.

En plus de la perfusion, l'hyperthermie et les radiations ionisantes sont également complémentaires en ce qui concerne le cycle de division cellulaire. Comme nous l'avons déjà relevé, les cellules cancéreuses ont tendance à être davantage radiosensibles lors des phases M et G2 et plutôt radiorésistantes en phase S du cycle cellulaire. Et c'est précisément lors de

cette phase de réplication de l'ADN, que les cellules seront « sensibles aux effets destructeurs de l'hyperthermie » (Dr Sennewald Medizintechnik GmbH, S. d., p. 10).

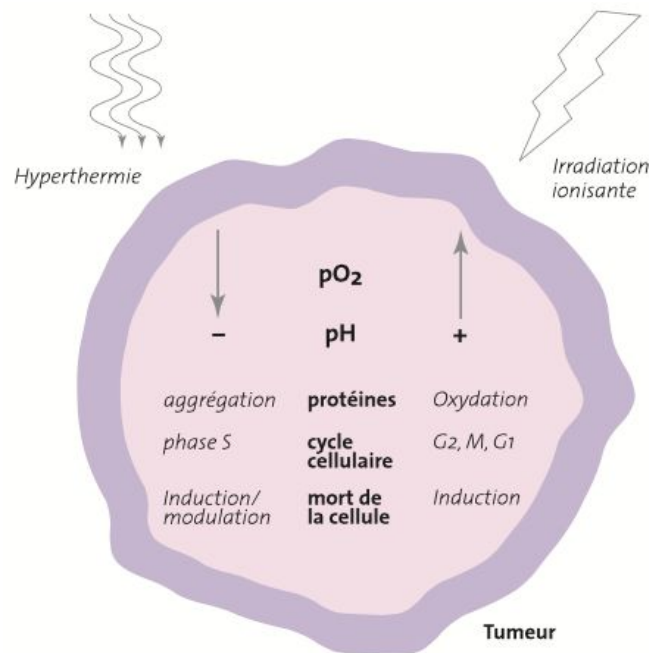


FIGURE 21 - Illustration résumant les caractéristiques ainsi que la complémentarité des traitements d'hyperthermie et de radiothérapie. Tiré de : Dr Sennewald Medizintechnik GmbH, S. d.

Au vu de ces éléments, nous pouvons constater une réelle synergie entre la radiothérapie et l'hyperthermie permettant « d'améliorer le contrôle local des tumeurs et le pronostic de certaines d'entre-elles » (communication personnelle [Entretien avec Dr T. Z.], 30 mars 2017). « L'hyperthermie se trouve donc être l'un des potentialisateur [ou radiosensibilisateur] les plus efficaces de la radiothérapie » (Dr Sennewald Medizintechnik GmbH, S. d., p. 10) sans avoir recours à une augmentation de la dose totale prescrite par le médecin ; élément non-négligeable pour préserver des tissus sains environnants et éviter la manifestation d'effets secondaires liés au traitement.

En plus d'avoir un impact positif sur l'efficacité de la radiothérapie, l'utilisation de l'hyperthermie permet également d'améliorer la qualité de vie des patients en diminuant significativement les effets indésirables rencontrés habituellement (Dr Sennewald Medizintechnik GmbH, S. d.). Suite à la production des protéines de choc thermique, le

système immunitaire se verra stimulé, ce qui aidera « l'organisme à se remettre [plus facilement] des effets secondaires toxiques des traitements standard [comme ceux de la radiothérapie] » (Dr Sennewald Medizintechnik GmbH, S. d., p. 13). Nous pouvons également noter que pour les traitements à visées palliatives, comme dans le cas de métastases osseuses, « l'hyperthermie est [aussi] bénéfique pour les patients, puisqu'elle réduit les hémorragies ainsi que les infections et soulage les douleurs » (Dr Sennewald Medizintechnik GmbH, S. d., p. 13).

Afin que l'effet synergique de ces deux méthodes puisse être optimal, le respect d'un certain timing entre les séances de radiothérapie et d'hyperthermie est nécessaire. En effet, lors de l'entretien mené auprès du Dr T. Z. (annexe II), celui-ci nous a informé que l'hyperthermie intervient généralement suite à la séance de radiothérapie dans un délai de maximum 30 minutes. De plus, l'échauffement de la tumeur doit être maintenu constant par monitoring durant près de 60 à 90 minutes afin de permettre la manifestation des mécanismes de réponse cellulaire expliqués plus haut. Plusieurs schémas de traitements sont envisageables et peuvent donc différer d'un établissement à un autre. Selon le Dr T. Z., le plan de traitement de radiothérapie reste classique, c'est-à-dire cinq séances par semaine, où l'on ajoute deux à trois séances d'hyperthermie par semaine. Parallèlement aux dires du Dr T. Z., la brochure de la société Dr Sennewald Medizintechnik GmbH (S. d.), évoque la possibilité d'effectuer la séance d'hyperthermie avant ou après le traitement de radiothérapie dans un délai de maximum 120 minutes. Malheureusement, ce sont les seules informations dont nous disposons et qui ont pu être trouvées dans la littérature concernant les différents plans de traitements possibles. L'optimisation du délai à respecter n'ayant pas encore fait l'objet d'une étude poussée, notamment avec l'essai de plusieurs protocoles, il reste par conséquent très institut-dépendant.

Comme nous l'a expliqué le Dr. T. Z., il existe deux types d'hyperthermie. La première est dite "superficielle" car elle permet le traitement de lésion se situant à 3-4 centimètres de profondeur. Un guidage exclusivement échographique pour le repérage des lésions est possible du fait de la faible profondeur de celles-ci. Elle est donc indiquée dans les cas de « rechutes des cancers mammaires déjà irradiés, les tumeurs de la tête, du cou ou encore les mélanomes » (communication personnelle [Entretien avec Dr T. Z.], 30 mars 2017). La

seconde est une hyperthermie profonde, nécessitant un guidage sous IRM afin de localiser avec précisions les lésions à traiter. Elle est donc indiquée pour « les sarcomes, les cancers du col utérin, de la vessie, du foie ou encore du pancréas » (communication personnelle [Entretien avec Dr T. Z.], 30 mars 2017). Il faudra bien entendu veiller à ce que les lésions traitées soient visibles à l'IRM.

1.4.3 Les études réalisées et en cours

Contrairement à ce que l'on pourrait imaginer, l'utilisation de la chaleur comme moyen de traitement existe depuis de nombreuses années. Déjà 400 ans avant J-C, Parménide D'Elée, un philosophe grec affirma : « Je pourrais soigner toutes les maladies..., si je pouvais provoquer la fièvre » (Fröhlich, 2017, p. 24).

En effet, nombres d'articles de revue ayant comme sujet l'hyperthermie peuvent être facilement trouvés dans la littérature. La plupart d'entre eux traitent plus spécifiquement d'études concernant l'ablation thermique, guidée principalement par échographie mais également par IRM. Ces articles prouvent que cette technique permet une alternative non-invasive aux autres méthodes thérapeutiques disponibles et est aujourd'hui, utilisée dans certains établissements, dans le traitement de pathologies cancéreuses, notamment dans les cas de cancer de la prostate et du sein mais également pour d'autres indications extra-oncologiques. À l'Hôpital Universitaire de Zürich, des thérapies focales par MRgHIFU sont pratiquées dans le domaine de la neurochirurgie fonctionnelle suite à une première étude mondiale effectuée en 2008, mettant ainsi la Suisse en « ... position de leader dans le domaine ... » (Gallay et al., 2016, p. 863). Des thermolésions intracrâniennes sont effectuées dans le but de soulager des douleurs neuropathiques, des tremblements liés à la maladie de Parkinson pour des patients étant résistants aux traitements médicamenteux (Gallay et al., 2016). L'utilisation de l'IRM se révèle essentielle, permettant d'obtenir une localisation parfaite du site lésionnel et une précision submillimétrique des tirs HIFU grâce à l'utilisation de la thermométrie IRM (Gallay et al., 2016).

Concernant l'hyperthermie et la radiothérapie dans le domaine oncologique, plusieurs études ont également été réalisées afin de comprendre si l'association de ces méthodes de traitement ont une efficacité supérieure à la radiothérapie seule. Dans les articles que nous avons pu consulter, plusieurs pathologies cancéreuses telles que les cancers du col de l'utérus, du sein et de la sphère ORL mais également des cas de mélanomes, ont fait l'objet de ce type d'étude. Les résultats obtenus sont encourageants, dans le cas de cancer avancés du col de l'utérus, « un essai multicentrique aux Pays-Bas, montre après un suivi de 12 ans un effet bénéfique en contrôle pelvien et en survie sans augmenter pour autant la toxicité tardive » (Coucke, 2008, p. 153).

Une étude menée par Jones et al. en 2005 aux Etats-Unis impliquant une centaine de femmes présentant une récurrence de cancer du sein a permis de montrer l'efficacité d'un traitement combiné par rapport à un traitement de radiothérapie seul (Dr Sennewald Medizintechnik GmbH, S. d.). En effet, plusieurs paramètres étudiés se sont vu être améliorés en associant ces deux méthodes, comme le taux de rémission complète passant de 38% pour la radiothérapie seule à 60% pour la radiothérapie accompagnée de l'hyperthermie (Dr Sennewald Medizintechnik GmbH, S. d.). Les graphiques ci-dessous, montrent également une nette amélioration de la réponse au traitement ainsi qu'un nombre de récurrence locale diminué en ajoutant deux séances d'hyperthermie par semaine au traitement de base de radiothérapie, permettant ainsi un meilleur contrôle tumoral dans les années suivant le traitement (Jones et al., 2005).

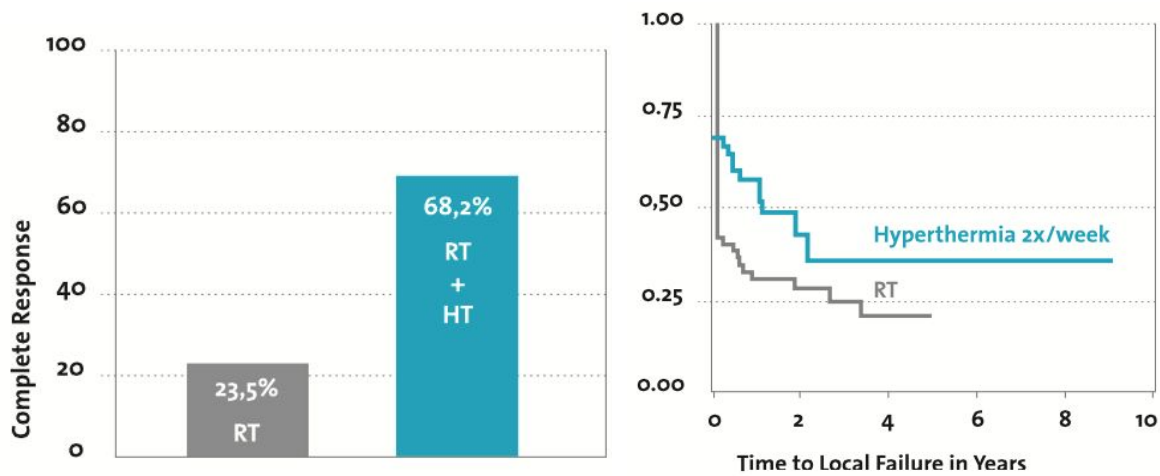


FIGURE 22 - Dans le cas de cancer du sein : à gauche, graphique montrant les réponses aux traitements de radiothérapie seule (RT) et radiothérapie couplée à l’hyperthermie (RT+HT). À droite, le taux de récurrences locales observées en fonction des années. Tiré de : Dr Sennewald Medizintechnik GmbH, S. d.

Concernant les mélanomes, une étude randomisée réalisée au Danemark dans les années 90 par Overgaard et al. (1995), a montré que l’hyperthermie a permis d’augmenter le contrôle tumoral et donc de la survie à deux ans, passant de 28% à 46% (Dr Sennewald Medizintechnik GmbH, S. d.).

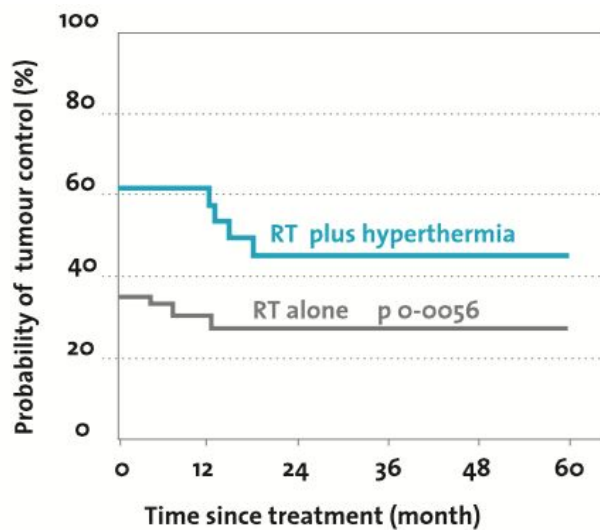


FIGURE 23 - Etude concernant les mélanomes. Graphique montrant l’amélioration du contrôle tumoral à deux ans pour les traitements de radiothérapie couplée à l’hyperthermie (RT+HT). Tiré de : Dr Sennewald Medizintechnik GmbH, S. d.

Enfin, en Italie, Valdagni et Amichetti (1994) ont effectué une étude impliquant une quarantaine de patients « atteints d'un cancer ORL de stade IV inopérable » (Dr Sennewald Medizintechnik GmbH, S. d., p. 14). Les auteurs évoquent une augmentation des rémissions complètes de 41% à 83% ainsi qu'une amélioration significative du taux de survie à cinq ans, passant de 0% à 53% pour les traitements combinés (Dr Sennewald Medizintechnik GmbH, S. d.).

Suite aux résultats des diverses études que nous venons de présenter, les éléments théoriques présentés au sous-chapitre 1.4.2 peuvent donc être confirmés. Le fait d'avoir recours à un traitement combiné de radiothérapie et d'hyperthermie permet de démontrer une amélioration de la réponse cellulaire au traitement, du contrôle tumoral dans le temps en diminuant ainsi le taux de récurrences, mais également de l'impact positif sur le taux de survie à court et à moyen terme.

Bien que l'efficacité de l'association de l'hyperthermie et de la radiothérapie soit désormais prouvée, très peu d'écrit consacré au MRgHIFU associé à la radiothérapie et plus précisément à la comparaison des différents plans de traitement possibles ont pu être trouvés dans la littérature, ce qui nous limite donc dans l'approfondissement de certains aspects théoriques liés à cette technique. Celle-ci étant encore en phase de développement, notamment pour les maladies cancéreuses d'organes dits "profonds" où les paramètres techniques et l'appareillage de l'HIFU nécessitent quelques modifications et adaptations en fonction de la localisation de la lésion dans le but d'éviter la survenue de certains effets indésirables comme des brûlures cutanées, nous indiquons que la publication de divers articles sur le sujet ne saurait tarder.

En effet, les graphiques ci-dessous illustrent parfaitement l'augmentation du nombre de publications et de citations en lien avec les HIFU, ce qui prouve que celui-ci est un sujet de débat médical actuel et en pleine évolution.

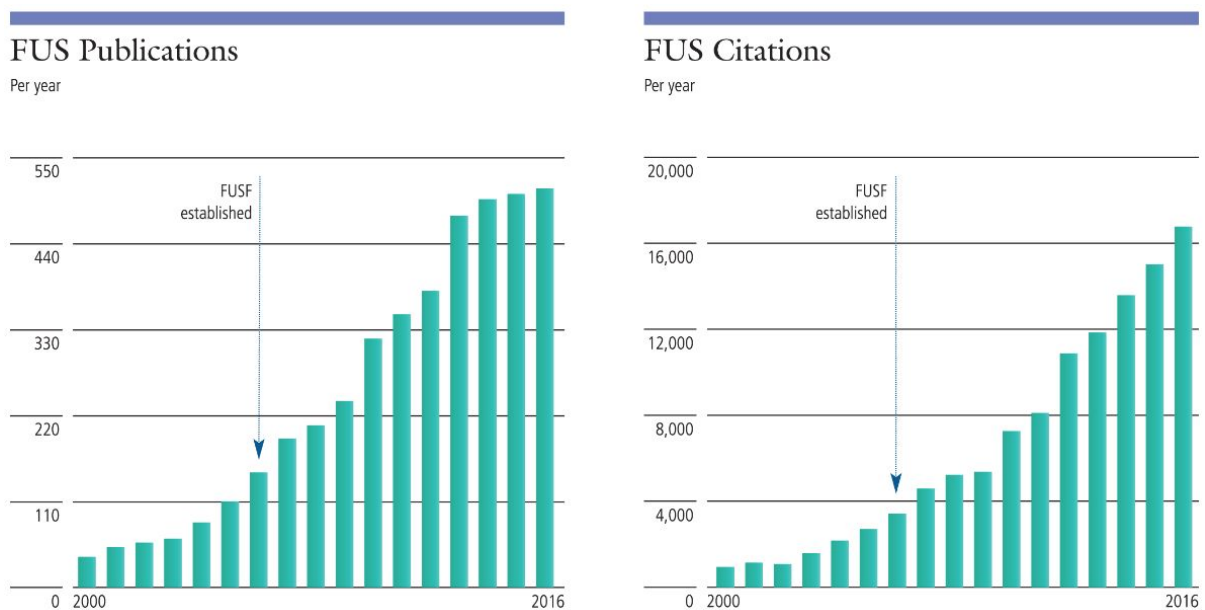


FIGURE 24 - Graphique montrant l'augmentation du nombre de publications et de citations sur les HIFU par années. Tiré de : Focused Ultrasound Foundation, S. d.

1.5 La profession de TRM

1.5.1 Les compétences acquises

La profession de TRM exige l'acquisition d'une large palette de compétences. Ceci est dû en premier lieu à toutes les modalités que le technicien se doit de maîtriser malgré les différences qu'elles comportent. En effet, même lorsque le but est identique comme l'imagerie pour la pose d'un diagnostic, les différences des principes physiques entourant les modalités comme l'IRM et la radiographie impliquent des différences d'exigences dans le travail du TRM, que ce soit dans la prise en charge du patient, les connaissances techniques ou encore la sécurité. Le nombre élevé de ces modalités, au total de 5⁴⁴, qui doivent être apprivoisées durant ces trois années de formation ne fait qu'augmenter la diversité des compétences acquises.

A la fin de la formation, le TRM est capable de faire preuve de polyvalence, se devant d'exceller dans toutes les modalités et d'une aisance particulière à s'adapter aux situations les

⁴⁴ La radiologie conventionnelle, le CT, l'IRM, la médecine nucléaire et la radio-oncologie.

plus diverses. Ces deux compétences sont aujourd'hui très importantes en clinique, d'autant plus dans un domaine comme l'imagerie qui ne cesse d'évoluer et d'apporter son lot d'innovations. Outre celles-ci et les compétences techniques, le TRM doit également exceller en relation humaine.

En effet, la radiologie médicale reste une profession de soins où les compétences humaines sont tout aussi importantes que la technique. Ces dernières sont bien évidemment acquises pour la plupart lors des formations pratiques. C'est pour cela d'ailleurs que le CPT⁴⁵, rempli et signé par l'étudiant, le professeur et le praticien référent, comporte une série de rôles avec des objectifs que l'élève se doit d'atteindre pendant le stage. Il y en a sept dont les rôles d'expert, de communicateur, de collaborateur, de manager et d'apprenant. Ceux-ci vont permettre aux TRMs de faire face aux difficultés qui peuvent survenir lors de l'utilisation d'une technologie émergente et complexe à la fois, comme il sera expliqué dans le chapitre 3.

1.5.2 Les activités quotidiennes

La réalisation d'un examen radiologique comporte plusieurs activités différentes dont certaines sont bien évidemment spécifiques à la modalité exercée. Il y a bien sûr la prise en charge du patient qui implique non seulement le rôle d'expert dans la modalité concernée mais aussi celui de communicateur lors des explications et consignes délivrées. Cependant, le TRM doit également assurer les tâches administratives et les commandes de transport selon les établissements, ce qui met en jeu les rôles de manager et de collaborateur. De plus, le rôle d'apprenant procure au TRM la capacité à renouveler ses connaissances et une facilité certaine à l'apprentissage. Ceci est d'autant plus important que l'émergence d'une nouvelle technologie médicale demande de l'adaptation. De par sa formation, le TRM est donc un élément central faisant le lien entre le patient, la technologie et les équipes médicales.

Plus spécifiquement en radio-oncologie, les TRMs réalisent un certain nombre de tâches allant de la préparation à la planification des différents traitements jusqu'à leur réalisation. En effet, ils interviennent dès la première convocation du patient afin de réaliser une simulation

⁴⁵ Contrat tripartite

virtuelle des futures séances d'irradiation au moyen d'une acquisition scanner. Ils sont amenés à localiser l'organe cible sur les images réalisées afin de pouvoir ensuite placer les points de repérages de celui-ci sur la peau du patient. Après cette étape, les TRMs peuvent également contribuer à la planification des traitements "simples" en effectuant des dosimétries et des calculs de doses à l'aide d'un système informatique dédié. Une fois que la planification du traitement est effectuée, les TRMs réalisent le traitement à proprement dit en s'assurant du bon positionnement des patients au moyen de matching d'images. Lors de toutes ces étapes, les TRMs collaborent étroitement avec les différents professionnels intervenant dans le parcours thérapeutique des patients, notamment les médecins, infirmières, diététiciennes ainsi que les physiciens.

CHAPITRE 2 - MÉTHODOLOGIE DE RECHERCHE

Ce chapitre constitue une mise au point sur l'aspect méthodologique de notre travail. Il traitera donc de tous les aspects liés à la mise en oeuvre de notre projet à travers six sous-chapitres. Ce chapitre permet d'assurer la légitimité et la transparence de notre travail.

2.1 Recherches documentaires

La première étape de notre travail a été la récolte massive d'information dans la littérature. Ceci dans deux buts : établir une problématique intéressante à explorer et se constituer une base théorique solide. Cela a été d'autant plus important que le sujet de notre travail comporte de nombreux aspects techniques et physiques essentiels à maîtriser. Comme pour beaucoup de sujets scientifiques, les références ont été nombreuses. Nous avons, par conséquent, misé sur la qualité et retenu uniquement les documents qui paraissaient les plus légitimes, soit par des certifications comme la charte HONcode, soit par le statut des auteurs (médecins, scientifiques reconnus, doctorants...). Nous avons également multiplié l'origine de nos sources. C'est-à-dire que nous avons mené des recherches par le biais d'internet mais aussi en bibliothèque et à travers les magazines mensuels de l'ASTRM. Les documents récoltés se constituent principalement d'articles scientifiques, de sites dédiés et livres spécialisés en imagerie, chimie et microbiologie.

Pour conclure cette partie, toutes nos recherches et récoltes d'information se sont faites de manière à enrichir non seulement notre travail mais aussi nos connaissances personnelles.

2.2 L'entretien exploratoire semi-directif

Dès le début de la conception de ce travail, l'entretien exploratoire semi-directif a été un moyen de récolte d'information choisi. Particulièrement car il permet d'obtenir des informations directement des spécialistes, parfois différentes de la littérature et surtout de

situer les enjeux de manière très adaptée au lieu d'exploration, à savoir les établissements de soin de Genève et plus précisément les HUG. En effet, comme l'explique Fauvel M. à travers son résumé du "Manuel de recherche en sciences sociales" rédigé par Quivy et Van Campenhoudt (2002), les entretiens exploratoires permettent « de mettre en lumière les aspects du phénomène étudié auxquels le chercheur n'aurait pas pensé spontanément lui-même et de compléter ainsi les pistes de travail mises en évidence par ses lectures » (p. 3).

Nous avons opté pour la constitution d'entretiens de type semi-directif afin de maintenir la direction de la discussion tout en laissant une part de liberté à l'interlocuteur. Comme l'indique également Fauvel M., en précisant que le but de ces entretiens « n'est pas de valider les idées préconçues du chercheur mais d'en imaginer de nouvelles » (p. 3). En effet, il nous a paru important d'accorder un peu de souplesse dans notre façon d'interroger car nous avons pensé plus enrichissant de faire évoluer les entretiens dans un univers de partage comme peut l'être une conversation à l'inverse d'une interview, plus formelle.

2.2.1 La personnalisation

L'association de la radiothérapie avec le MRgHIFU est un sujet impliquant une palette d'acteurs spécialisés dans leur domaine. Nous avons donc estimé plus judicieux d'adapter les questions posées au statut des personnes interrogées afin de profiter au maximum du domaine d'expertise de chacun. Pour cela, nous avons constitué un guide d'entretien pour chaque personne que nous pensions interroger, créant ainsi des entretiens uniques et personnalisés.

Toutes les versions des entretiens sont disponibles en annexe (I, II, III et IV) pour consultation.

2.2.2 La population cible

Comme mentionné précédemment, de nombreux scientifiques sont ou seront impliqués lors d'une éventuelle installation définitive du MRgHIFU et de son utilisation en routine. C'est

pour cela que nous avons choisi de contacter un groupe de scientifiques qui nous a paru relativement représentatif afin d'obtenir un point de vue global sur la situation.

Le chef de l'équipe de recherche sur l'imagerie per-opératoire multi-modalité en radiologie interventionnelle, et une ingénieure de recherche, ont apporté leur connaissances accrues des principes physiques et techniques en rapport avec cette technologie.

Un chef de clinique du service de radio-oncologie des HUG, nous a permis de mieux cerner les mécanismes biologiques suite à un tel traitement et les enjeux thérapeutiques pour les patients.

Deux TRM professionnels spécialisés en radio-oncologie nous ont éclairé sur leur perspective et les difficultés éventuelles à l'installation de cette technologie dans leur service.

2.2.3 Le déroulement

Nous avons eu l'occasion de mener quatre entretiens exploratoires au total, dont la trame a été envoyée en avance afin que l'interlocuteur puisse se familiariser avec les questions. Ils ont tous été retranscrits à partir d'enregistrements, ce qui nous a permis de garantir l'exactitude des propos tenus. Ces entretiens ont été très importants car ils nous ont permis de compléter les informations obtenues dans la littérature et cibler plus précisément les enjeux techniques et thérapeutiques liés à cette technologie. Ils ont donc été une base très importante à la construction de ce travail.

Les entretiens se sont déroulés sur le lieu de travail des personnes interrogées, à savoir le CIBM et le service de radio-oncologie des HUG, pour une durée variant entre 30 minutes et 1 heure.

2.3 Conférence et leçon professorale

Durant ce travail, nous avons profité des opportunités qui s'offraient à nous afin d'étendre nos connaissances sur le sujet. Pour cela, nous avons participé à une conférence et une leçon professorale présentées par le Dr. R. S.

La conférence s'est déroulée le 19 septembre 2016 aux HUG et se situait au début de ce travail. Elle nous a donc permis d'obtenir un premier aperçu de cette technologie et de découvrir les enjeux s'y rapportant.

La leçon professorale "Thermo-thérapie non-invasive par ultrasons focalisés sous guidage d'IRM intra-opératoire : l'émergence d'une révolution dans la technologie médicale" a pris place le 16 mai 2017 au Centre Médical Universitaire (CMU), soit à la fin des recherches pour ce travail. Cela nous a donné l'occasion d'approfondir les bases théoriques soulevées lors de nos recherches et de mettre en lien les observations expérimentales menées aux HUG avec les enjeux techniques et thérapeutiques présentées lors de cette leçon.

2.4 Observations

Nous avons eu l'opportunité d'assister à deux expériences menées sur le MRgHIFU par une équipe de recherche spécialisée. Toutes deux se sont déroulées au CIBM. La première a eu lieu le 19 septembre 2016 et la deuxième le 3 juillet 2017. A travers ces après-midis d'observations, nous avons pu nous familiariser avec le matériel et les concepts impliqués dans la manipulation de cette technologie hybride. Nous avons essentiellement observé les différentes étapes, de l'installation aux tests de tir HIFU et proposé notre aide lorsqu'il y en avait besoin.

Le but de ces périodes d'observation fut de mettre en lien les notions théoriques répertoriées dans la littérature avec la réalité de la pratique et les difficultés liées à la mise en place d'une technologie hybride, que ce soit matériel, physique ou encore informatique.

De ces deux expériences, nous en avons pu en tirer plusieurs observations intéressantes.

D'abord, il existe une marge entre les données théoriques d'une situation et la réalité pratique. Ceci est une part importante des difficultés que l'on peut rencontrer lors d'expériences telles que celles menées au CIBM. L'observation est donc très importante lors de la réalisation d'un travail comme le notre car cela permet de comprendre les problèmes et enjeux du terrain, souvent absent de la littérature. Ensuite, bien que cette technique thérapeutique soit pleine de promesse et d'avenir, nous avons noté qu'elle reste relativement complexe à mettre en place dû notamment à son aspect hybride. En effet, installer une technologie "simple" comporte déjà son lot de difficultés mais lorsqu'il s'agit d'une

technique hybride mettant en jeu plusieurs technologies et de ce fait, concepts physique, cela les multiplie. Ainsi, non seulement il faut s'assurer du fonctionnement correct du MRgHIFU, que ce soit dans sa précision ou son efficacité, mais aussi du maintien de la sécurité pour le personnel et le patient.

Pour finir et au vu des arguments précédents, on retient qu'il est nécessaire d'avoir une équipe pluridisciplinaires lors de ce type de projet au vu des multiples paramètres à prendre en compte pour l'installation, la mise en fonction, l'optimisation des protocoles, le maintien de la sécurité et tout autre élément intervenant dans une telle situation.

2.5 Difficultés rencontrées

Lors de ce travail, nous nous sommes heurtées à quelques difficultés que l'on a fort heureusement réussi à gérer, mais qui nous ont tout de même obligé à le réorienter par rapport à notre vision de départ. Celles-ci ont principalement été dues à l'émergence très récente du MRgHIFU. Malgré le nombre élevé de sources traitant du sujet, toutes n'étaient pas de qualités suffisantes à l'utilisation dans une rédaction comme celle-ci. Nous avons donc eu un travail important de triage des sources à notre disposition.

Toujours lié à l'émergence récente de cette technologie, peu de spécialistes furent au courant des expériences ayant lieu au CIBM ou des spécificités du MRgHIFU. Il nous a donc, dans un premier temps, quelque peu été difficile de trouver les bonnes personnes envers qui s'adresser afin d'obtenir des informations essentielles à l'écriture de ce travail ainsi que de mener à bien les entretiens exploratoires. De plus, parmi le nombre limité de personnes retenues, nous n'avons malheureusement pas reçu de réponse à toutes nos sollicitations par courriels. Ceci nous a limité au niveau des informations récoltées lors de ces entretiens, notamment car même parmi les personnes retenues, il y avait de grandes divergences de connaissances sur le sujet.

Malgré cela, nous sommes tout de même parvenues à obtenir la participation d'un groupe de personnes de divers statuts professionnels, ce qui nous a permis d'user d'un point de vue globale de la situation.

Cette technologie étant encore en phase expérimentale, plusieurs questions restent encore en suspens et ne trouveront réponses qu'avec le temps. Ceci pourrait peut-être donner lieu à d'autres travaux par nos paires.

CHAPITRE 3 - DISCUSSION

Ce chapitre a pour but de discuter des éléments intéressants que l'on a pu recueillir et observer tout en faisant le lien avec les informations explicitées dans le cadre théorique.

Le premier sous-chapitre consistera à mettre en lumière les éléments intéressants à relever des divers entretiens exploratoires que nous avons effectués.

Les deux expériences que l'on a eu la possibilité d'observer seront détaillées et les informations retenues explicitées dans le sous-chapitre suivant.

Enfin, le dernier sous-chapitre se chargera d'expliquer le déroulement théorique d'une séance de MRgHIFU-RT et de souligner les enjeux et difficultés apportés par cette technologie.

3.1 Les entretiens exploratoires

Les différents entretiens menés nous ont permis de récolter diverses informations dont certaines sont intéressantes à retenir.

Le premier entretien effectué a été celui avec O. L., ingénieure de recherche. Outre les détails sur la composition de l'appareillage qui sont explicités dans le chapitre 1.2., la discussion a également porté sur des éléments importants à mettre en lumière comme la difficulté de paramétrage, la localisation et la visibilité des tumeurs d'un point de vue technique, la corpulence des patients et l'assurance de la reproductibilité.

En effet, le réglage des différents paramètres et la calibration du système sont les premiers éléments discutés comme pouvant potentiellement créer des difficultés. Nous avons, par ailleurs, eu l'occasion de nous en apercevoir lors d'une des deux observations expérimentales, ce qui sera explicité plus loin. Ceci pose d'autant plus de difficultés que le MRgHIFU est une technologie hybride. Ainsi, les paramètres dépendent non seulement de

deux concepts physiques différents, à savoir l'IRM et les ultrasons, mais aussi des patients. De ce fait, à l'instar de la simulation virtuelle pour la radiothérapie, O. L. propose que les patients se présentent pour une séance de préparation et d'optimisation des paramètres avant de débiter les traitements au MRgHIFU.

Par ailleurs, la localisation de la tumeur est un élément qui joue un rôle non négligeable dans les difficultés de réglage de paramètre ou même de la possibilité de faire le traitement. En effet, la technologie d'aujourd'hui permet d'obtenir un point focal jusqu'à 10 cm comme expliqué dans le chapitre 1.2. Au delà de cette profondeur, les ultrasons auront tendance à diffuser, perdant ainsi la précision et l'intensité recherchées pour ce type de traitement. Cela peut ainsi exiger un compromis entre la position des transducteurs et les paramétrages. Tout comme pour ces derniers, O. L. souligne également la nécessité d'adapter le matériel utilisé à la localisation de la tumeur comme une sonde avec une fréquence, un volume de balayage ou encore une fenêtre acoustique adéquats. De plus, comme discuté dans le chapitre 1.1.2, les ultrasons ont différentes affinités avec les organes selon leur impédance acoustique propre. De ce fait, les tumeurs situées dans des organes "creux", contenant de l'air, tels que les poumons, l'estomac ou les intestins ne peuvent subir une hyperthermie par ultrasons.

Toujours dans ce soucis de "compatibilité" de la technique utilisée avec les organes concernés, la tumeur doit bien évidemment être visible à l'IRM. Sans cela, le traitement est impossible et une autre technique de guidage doit être envisagée.

O. L. mentionne également une autre difficulté liée au patient et qui se retrouve dans les autres modalités radiologiques : sa corpulence. En effet, il est plus difficile d'obtenir une image de qualité pour un patient avec une forte corpulence, que ce soit dû à la perte de signal en IRM ou à l'augmentation de bruit en CT, en radiologie conventionnelle ou en médecine nucléaire. Le TRM doit par conséquent adapter les paramètres et parfois la position du patient afin de faire un compromis entre la qualité de l'image, la dose reçue par le patient et la durée de l'examen. Ceci est par ailleurs très rapidement enseigné pendant les trois années de formation. Le MRgHIFU ne déroge pas à la règle et le TRM devra composer avec la corpulence du patient, adaptant la fréquence (pour une meilleure pénétration) mais à défaut de l'intensité.

Enfin, une dernière notion est évoquée par O. L. et nous paraît importante à retenir : la reproductibilité. Tout comme la radiothérapie où tous les éléments sont étudiés pour l'assurer,

il est impératif que la technique soit reproductible à l'identique au travers des séances, assurant par conséquent un traitement des plus précis dans l'espace et le temps.

Le second entretien a été mené auprès du Dr T. Z., chef de clinique du service de radio-oncologie des HUG. La majorité des informations recueillies lors de cette entrevue a contribué à l'enrichissement de notre cadre théorique, et plus particulièrement à la partie consacrée aux effets biologiques d'un traitement d'hyperthermie combiné à la radiothérapie. Cependant, d'autres notions intéressantes nous ont été livrées et méritent donc d'être relevées.

Même si à l'heure actuelle le MRgHIFU est encore en phase expérimentale aux HUG, le Dr. T. Z. pense que la principale limite de cette technique repose essentiellement sur un aspect technique, à savoir l'adaptation des sondes utilisées en fonction des nombreuses localisations de traitement possibles. Néanmoins, il estime que les premières applications cliniques aux HUG seront réalisables d'ici un à deux ans, tout en tenant compte des coûts budgétaires liés au MRgHIFU qui peuvent représenter un frein à sa mise en place clinique. En effet, selon lui, cette technique est tout de même constituée d'outils technologiques relativement onéreux et demandera davantage de personnel à plein temps. Le Dr T. Z. a également mentionné quelques difficultés qui pourraient être rencontrées lors de la pratique de cette méthode en routine. Premièrement, la charge du planning journalier qui se verrait augmentée ayant un impact non négligeable sur le quotidien du personnel concerné. Et deuxièmement, concernant les patients, des temps de traitements considérablement rallongés par rapport aux traitements classiques de radiothérapie.

Malgré les limites actuelles et les difficultés décrites, il est persuadé qu'il existe un réel besoin du MRgHIFU associé à la radiothérapie en Suisse romande ; car à ses connaissances, celle-ci est aujourd'hui seulement pratiquée à Aarau. Il ajoute qu'une fois que cette méthode sera davantage développée, l'enseignement des particularités de cette dernière aux étudiants TRM pourra être utile.

Pour terminer, comme nous allons le constater suite à l'analyse des entretiens menés auprès de deux TRM du service de radio-oncologie, le Dr T. Z. est le seul à avoir pu nous renseigner sur le futur projet qui sera bientôt mis en place dans le service. En effet, celui-ci consiste en l'installation d'un appareil dédié à l'hyperthermie, qui permettra de réaliser des échauffements tumoraux de lésions cancéreuses superficielles (jusqu'à 4 centimètres de

profondeur). Contrairement au MRgHIFU, l'équipement prévu sera moins "lourd" du fait que le guidage ainsi que le monitoring de la température seront effectués par échographie. Bien entendu, ces traitements seront également couplés à la radiothérapie afin d'en potentialiser ces effets.

Le troisième entretien a été réalisé avec Monsieur O. N., TRM au service de radio-oncologie des HUG, qui a pu nous fournir son point de vue concernant l'impact de la mise en place d'une telle méthode de traitement sur le quotidien des techniciens en radiologie médicale dans ce service. A ce stade, il nous paraît essentiel de souligner qu'avant de pouvoir entamer la discussion, des précisions concernant le principe des traitements de MRgHIFU combinés à la radiothérapie et du déroulement d'une séance "type" ont dû être expliquées à Monsieur O. N., qui n'avait que très peu de connaissances sur le sujet. En fonction de nos questions, plusieurs points ont été abordés et sont, selon nous importants à analyser, tels que les difficultés potentielles, les craintes de Monsieur O. N. face à cette nouvelle technique, mais également les bénéfices que celle-ci pourrait apporter aux TRM du service. La formation des étudiants ainsi que le futur projet du service de radio-oncologie ont aussi été évoqués lors de cette entrevue.

Ainsi, diverses difficultés ont pu être identifiées, comme l'organisation des services impliqués et le besoin de personnel supplémentaire. En effet, le fait d'avoir recours à des traitements utilisant plusieurs modalités radiologiques nécessite généralement l'intervention de différents services dans le parcours de soin du patient. Dans le cas où ces derniers ont du mal à être coordonnés, le maintien des plannings journaliers peut devenir difficile et donc provoquer des décalages et retards des traitements planifiés. Le fait qu'une partie du traitement s'effectue à l'écart du service de radio-oncologie, constitue la seule crainte de notre interlocuteur vis à vis de cette technique, car selon lui ceci peut être à l'origine de nombreux imprévus. L'introduction d'une nouvelle technologie se traduit généralement par une augmentation du nombre de patients à traiter et donc un planning plus chargé. C'est pour cette raison que Monsieur O. N. évoque la nécessité d'avoir davantage de personnel disponible dans le service de radio-oncologie. Enfin, il mentionne également le transfert de données entre les services comme éventuel problème pouvant influencer le bon déroulement des étapes du traitement.

Outre les difficultés à pallier, il entrevoit également un certain nombre de bénéfices pour les TRMs impliqués, comme l'enrichissement personnel et professionnel grâce à l'acquisition de nouvelles connaissances ainsi que la possibilité de réaliser différentes études ou des présentations lors de congrès en lien avec cette technique. De plus, l'introduction de nouveaux moyens de traitement contribue à éviter une certaine routine, permettant ainsi de faire varier les tâches quotidiennes des TRM. Monsieur O. N. et le Dr T. Z. s'accordent sur le fait que si le MRgHIFU associé à la radiothérapie devait être utilisé de manière courante, ce sujet devrait être alors intégré au programme des étudiants.

Comme nous l'avons mentionné ci-dessus, aucune information concernant l'appareil d'hyperthermie prochainement installé en radio-oncologie n'a pu être récoltée auprès de Monsieur O. N.. En effet, selon ce dernier, les TRMs du service possèdent à l'heure actuelle très peu d'informations sur le sujet et les reçoivent par fragments.

Le dernier entretien s'est déroulé avec la présence de Monsieur A. G. également TRM au service de radio-oncologie des HUG. Cette entrevue nous a été fortement recommandée car le TRM concerné est intégré dans le groupe de travail impliqué dans la mise en place du projet d'hyperthermie. Cependant, lors de l'entretien, celui-ci nous a indiqué disposer de peu d'information car le projet d'installation d'un appareil d'hyperthermie dans le service n'en est qu'à son début. Ainsi, on peut noter le manque de connaissance, que ce soit au niveau de l'appareillage ou de l'organisation. En effet, il affirme uniquement savoir que l'appareil choisi est fabriqué par une firme hollandaise, que l'installation est prévue pour l'année prochaine, qu'il aura un statut de TRM remplaçant et l'identité des autres membres du groupe de travail. Ceci permet de nous poser la question de l'information. Si un TRM, membre du groupe de recherche n'a que si peu d'information, que dire des autres ? Ou est-ce le cas uniquement dû à l'aspect inaugural du projet ? Des améliorations peuvent-elles être envisagées au niveau de la communication ?

Lors de cet entretien, A.G a également partagé son point de vue de TRM au sujet des difficultés potentielles engendrées par cette technique de traitement. On retiendra la durée relativement longue du processus et les conséquences sur le confort du patient, l'activité du TRM lors des "temps morts", la mise en place des protocoles et le positionnement du patient. Les deux derniers éléments paraissent intéressant à approfondir. En effet, lors d'installation d'appareils radiologiques, une des étapes importantes est le choix des protocoles (souvent par

région ou indication de recherche). Celui-ci est le plus souvent fait en collaboration avec le médecin radiologue et le physicien responsable à partir d'un ou plusieurs fantômes représentant le corps humain. Cependant, ceci n'est pas une science exacte et peut avoir besoin d'ajustements suite aux premiers examens. Cela peut parfois prendre plusieurs semaines avant d'obtenir des protocoles optimisés. Par ailleurs, ils sont régulièrement contrôlés, le plus souvent afin de baisser la dose, le bruit ou encore la durée d'examen. Il en va de même pour le positionnement du patient qui n'est pas toujours parfait les premières fois lors d'installation de nouvelles technologies et/ou protocoles malgré le besoin de reproductibilité.

De plus, il ajoute, que dans le cas du MRgHIFU associé à la radiothérapie, le transfert d'un service à l'autre allongeant la durée d'examen n'est pas négligeable. Il partage ainsi l'avis de son collègue, Monsieur O. N.

Par ailleurs, le but de l'utilisation de ce nouvel appareil d'hyperthermie reste relativement méconnu pour notre interlocuteur, oscillant entre la thermothérapie et la thermoablation.

Lors de cet entretien, A.G. fait également part de diverses inquiétudes à débiter cette nouvelle thérapie qui restent très pratique, concernant principalement les activités de sa profession. Il s'interroge sur la réalisation des examens, le nombre de patients qui sera concerné par cette thérapie, ses bénéfices et l'organisation des TRMs du service autour de cette technologie.

Enfin, tout comme O. N. et le Dr. T. Z., A. G. est d'avis que compléter l'enseignement par la mention de cette nouvelle technique de traitement dans la formation des étudiants serait bénéfique pour les futurs TRMs.

3.2 Les observations expérimentales

3.2.1 Le déroulement

Comme nous l'avons déjà brièvement évoqué dans le sous-chapitre 2.5, nous avons eu l'occasion d'assister à deux expériences concernant le MRgHIFU menées au CIBM par l'équipe de recherche du Dr. R. S. Ces après-midis de pratique nous ont été essentielles à la

compréhension technique de notre sujet et nous ont permis d'affiner notre expertise afin de répondre à notre question de recherche.

La première après-midi d'observation, qui s'est déroulée au début de la réalisation de notre travail, nous a permis de découvrir de manière concrète plusieurs notions dont nos connaissances étaient jusque-là exclusivement théoriques suite aux recherches effectuées sur le sujet. Nous avons eu la chance de pouvoir être présentes lors de l'installation des différents éléments composant le système HIFU (détaillés au sous-chapitre 1.2.1) au sein de la salle d'IRM. Une brève présentation et explication sur le rôle de ces derniers nous ont donc été fournies. À la suite de l'installation du matériel, des tirs HIFU de repérage ont été effectués afin de localiser avec précision le point focal et de calibrer l'ensemble du système avant le début de l'expérience du jour. Cette dernière consistait à réaliser divers tirs HIFU au sein de plusieurs blocs de gel contenant une densité variable de sable. Ceci dans le but d'étudier le comportement du faisceau des ultrasons lors des variations de densité de la cible mais également les répercussions sur l'échauffement de ces blocs de gel en mesurant la température à l'aide de la thermométrie IRM.

Dans un soucis de temps et d'organisation, nous n'avons malheureusement pas eu la possibilité d'assister à la totalité des tests effectués. De ce fait, il nous a pas été possible d'utiliser les données expérimentées ce jour-là. Finalement, cette expérience fut une première approche indispensable à l'ébauche ainsi qu'à l'élaboration de notre travail.

Concernant la seconde demi-journée d'expérience, elle a été planifiée à la fin de notre année académique et bien entendu après avoir mené l'ensemble des entretiens exploratoires auprès des différents professionnels concernés. Ceci nous a permis d'avoir un regard différent, davantage expérimenté sur cette technique et de ce qu'elle implique par rapport à notre première venue au CIBM quelques mois auparavant. Ce jour-là, il était prévu d'effectuer des tirs HIFU à l'aide d'une sonde mise en mouvement grâce à un système robotisé sur une structure définie afin de simuler un traitement en présence de mouvements respiratoires tout en obtenant une élévation de la température précise et uniforme au niveau de la cible. Cependant, avant de pouvoir entamer ces tests, le Dr R. S. et son équipe ont dû faire face à plusieurs problèmes techniques. L'échographe présent en dehors de la salle d'examen, utilisé pour la localisation de la cible dans l'espace n'est pas parvenu à exécuter son rôle à cause de



la survenue d'une interférence entre celui-ci et l'IRM. Cette interférence était nettement visible sur les images échographiques, péjorant ainsi leur qualité et ne permettant pas de définir la cible pour réaliser les tirs HIFU. De nombreux paramètres ont été modifiés par l'opérateur afin de réussir à réduire l'interférence entre les deux appareils et d'améliorer ainsi la qualité des images mais malheureusement sans grand succès. Quelques tirs sur la cible ont tout de même pu être effectués, se soldant par des échecs. Une erreur de placement du système robotisé sur la table de l'IRM a été relevée et corrigée en cours de tests, ce qui a permis d'aboutir à la réussite de certains tirs.

Enfin, même si cette expérience pratique ne s'est pas déroulée comme nous l'avions prévue, elle nous a permis de faire plusieurs observations intéressantes en lien avec la mise en place de cette méthode de traitement en routine qui seront discutées dans les sous-chapitre suivants.

3.2.2 Les matériaux et les conditions nécessaires

En radiologie, les appareillages nécessaires constituent bien évidemment un élément indispensable à la réalisation des divers examens et traitements proposés. En fonction de la modalité radiologique, ceux-ci peuvent parfois être volumineux, ce qui nécessite une infrastructure conséquente pouvant permettre leur installation. En plus d'une infrastructure appropriée, l'optimisation des appareils veille également à la création d'un environnement de travail adéquat pour le personnel soignant, favorisant ainsi un accueil et une prise en charge optimale des patients. Comme nous pouvons l'imaginer, les appareils nécessaires à la pratique des techniques hybrides, tel que le MRgHIFU, sont bien évidemment en nombre plus élevé. Selon l'espace requis et les possibilités de l'établissement, ces techniques peuvent alors exiger une adaptation de la structure de la salle concernée ou du matériel nécessaire à ce type de traitement.

Au travers de ce sous-chapitre, nous mettrons donc en lumière les éléments d'ordres matériels pouvant représenter des difficultés lors de l'utilisation du MRgHIFU en routine sur la base des observations expérimentales décrites ci-dessus.

Comme nous avons déjà pu en discuter dans la première partie de ce travail et particulièrement au sous-chapitre 1.2, un certain nombre d'équipement possédant chacun des

fonctions spécifiques permettent de contribuer au fonctionnement de cette méthode de traitement hybride. Au CIBM, les expériences sont effectuées à l'aide d'une IRM ordinaire où viennent se greffer les différents constituants de l'HIFU. La plupart de ceux-ci sont disposés directement dans la salle de traitement, comme le générateur, le système robotisé et bien entendu la sonde. Les autres équipements, tel que l'échographe et les consoles de traitement, sont placés en dehors de la pièce.

Lors des observations expérimentales, nous avons pu noter que la préparation du matériel ainsi que sa mise en place demandent tout de même un temps considérable auquel il faudrait selon nous, tenir compte dans le programme journalier lors des futures applications cliniques ou trouver des moyens pour le réduire afin d'éviter un certain retard en lien avec la préparation de la salle.

La seconde constatation que nous avons faite concerne l'agencement de la pièce de l'IRM. En effet, comme celle-ci a été prévue dans le but d'effectuer des examens dits conventionnels, l'espace disponible est donc pour le moins restreint. Par conséquent, suite à l'installation des appareillages HIFU, et notamment celle du générateur prenant une place considérable ainsi que les nombreux câbles reliant les différents composants, nous avons noté qu'il était difficile de se déplacer aisément autour de l'IRM. Dans un contexte clinique, l'encombrement provoqué par ces équipements pourrait donc dans une certaine mesure, rendre difficile les déplacements des TRMs au sein de la salle de traitement et ainsi nuire aux aspects liés à l'ergonomie au travail. De plus, il nous paraît essentiel de préciser que certains appareils peuvent quelquefois contribuer à l'augmentation de l'anxiété des patients face au traitement qu'ils doivent recevoir ; phénomène généralement rencontré dans la plupart des modalités radiologiques. De ce fait, nous pensons que la fabrication d'équipements moins encombrants puisse davantage favoriser la mise en confiance des patients lors des divers traitements proposés.

Outre l'augmentation du matériel en salle, nous avons également pu apercevoir que l'opérateur devait gérer plusieurs consoles et logiciels différents lors des expériences effectuées. En effet, en plus du poste de travail de l'IRM, deux stations informatiques permettant la gestion du système HIFU ainsi que l'échographe viennent s'ajouter à celui-ci. Ceci demande donc actuellement un certain pragmatisme de la part de l'opérateur afin de

pouvoir gérer seul toutes les consoles présentes. Cet aspect pourrait donc représenter une difficulté potentielle à l'utilisation du MRgHIFU en clinique ainsi qu'un risque pour les patient dû à un amoindrissement de la surveillance. Le recours à des stations "combinées" peuvent être une solution afin d'alléger les systèmes utilisés aujourd'hui et de les rendre plus intuitifs pour les futurs manipulateurs (TRMs ou médecins).

3.2.3 Les questions soulevées

L'analyse des données recueillies lors des observations expérimentales décrites plus haut a suscité plusieurs interrogations, éveillant notre réflexion de futures TRMs concernant la composition des groupes de recherche visant à l'introduction de nouvelles technologies en lien avec le domaine radiologique.

Comme nous l'avons relevé dans le sous-chapitre précédent, plusieurs aspects liés à l'appareillage utilisé actuellement au CIBM pourraient engendrer un certain nombre de difficultés, dans le cas où il devrait être utilisé dans les futures applications cliniques sans modifications. Les éléments discutés nous paraissent donc à ce jour peu compatibles avec une routine clinique demandant au personnel soignant une certaine efficacité ainsi qu'un savoir-faire toujours croissant afin de réaliser les examens demandés dans un temps imparti. Afin d'adapter les futures technologies et notamment celle du MRgHIFU à la réalité du terrain, nous nous demandons donc dans quelles mesures la diversité professionnelle des membres d'une équipe de recherche pourrait-elle pallier aux limites susmentionnées ?

Si nous prenons comme exemple le groupe de recherche du Dr R. S., celui-ci est composé de plusieurs membres provenant de différents horizons professionnels et possédant donc des champs de compétences et rôles variés dans les études menées sur le MRgHIFU. Comme nous l'avons mentionné au sous-chapitre 2.5, la pluridisciplinarité des acteurs au sein d'une équipe de recherche nous paraît donc indispensable afin de gérer au mieux les multiples paramètres intervenants tout au long du processus ; de la conception des équipements aux applications cliniques. Cependant, nous pensons que la présence plus concrète et donc plus active d'un ou plusieurs TRMs dans un tel groupe pourrait amener une expertise

supplémentaire concernant les réels besoins du terrain. Leur contribution à l'équipe de recherche permettrait de faire davantage le lien entre la technologie conçue et l'utilisation pratique de celle-ci ; sans omettre le fait que dans la majorité des cas ce seront les TRMs, les futurs manipulateurs de ces nouvelles techniques radiologiques.

Nous pouvons également faire le parallèle avec les informations recueillies concernant le projet d'hyperthermie prochainement installé dans le service de radio-oncologie des HUG. En effet, au vu des éléments retenus suite à l'analyse des entretiens, uniquement le médecin, Dr T. Z. a été en mesure de nous informer du déroulement de ce projet. Nous observons que les TRMs sont informés de manière tardive des événements prévus au sein de leur service. Dans la même optique que précédemment, nous estimons donc qu'il serait judicieux de les inclure davantage à la mise en place de nouvelles technologies, et ce dès le début des projets.

3.3 Une séance théorique de MRgHIFU-RT

3.3.1 Le déroulement

Lors de nos recherches et entretiens, nous avons constaté que deux visions s'affrontaient autour des étapes constituant une séance de MRgHIFU associé à la radiothérapie. En effet, si la durée total de l'examen correspond dans les différentes sources, tous ne s'accordent pas sur l'ordre des traitements à adopter.

La première vision consiste à placer la séance d'hyperthermie préalablement à celle de radiothérapie. Ceci dans le but de "préchauffer" la tumeur et d'augmenter l'oxygénation et par conséquent, l'efficacité de "l'attaque" des rayons X. Le patient commencerait son parcours thérapeutique dans le service concerné par l'hyperthermie, subirait une séance d'environ 1h30 (30 minutes de chauffage et 60 minutes de contrôle de l'échauffement) avant d'être transféré dans la salle de radiothérapie correspondante. Il paraît certain qu'il faille prendre en compte la distance des deux salles et le temps de transfert et installation afin d'optimiser le parcours thérapeutique quelque soit le protocole choisi.

A l'opposé, le Dr. T. Z propose d'établir la séance de radiothérapie avant l'hyperthermie afin de maximiser l'effet des rayons, sachant que la réparation des cellules saines se met en place 4 à 6 heures après la séance.

Ainsi, le patient se présenterait comme à son habitude en radiothérapie et poursuivra son parcours dans la seconde salle pour se soumettre à l'heure et demi d'hyperthermie.

Il faut dire que lors de nos recherches, à l'inverse des articles traitant de l'efficacité de l'association de l'hyperthermie à la radiothérapie, nous n'avons trouvé aucune étude comparant ces deux protocoles et leur efficacité. Sachant que de nombreuses études sont encore en cours, il est possible que de futures publications nous en apprendront plus à ce sujet.

Dans tous les cas, comme expliqué dans le chapitre 1.4.2, le schéma des séances de radiothérapie est maintenu avec uniquement l'ajout des séances d'hyperthermie à hauteur de deux à trois fois par semaine. Le maintien d'un schéma de traitement classique reste un avantage certain, minimisant ainsi les changements de protocole dans le service, ce qui demanderait du temps, élément peu compatible avec la gestion d'un service de radio-oncologie.

Comme expliqué dans le chapitre 3.1, ces deux techniques nécessitent une séance de préparation, permettant le centrage du patient, le paramétrage de certains éléments ainsi que le calcul de dose (pour la radiothérapie). Ces séances de préparation devront être prises en compte dans l'organisation schématique du traitement.

3.3.2 Les établissements

Comme nous l'avons déjà pu le relever lors de l'introduction et tout au long de notre travail, la nécessité de nouvelles méthodes de traitement dans le domaine oncologique constitue, à l'heure actuelle un réel besoin. De part la publication des résultats d'études et des notions théoriques mises en avant sur les thermothérapies et plus précisément celle de l'hyperthermie,

un nombre croissant d'établissements de différents pays jugent donc pertinent d'avoir recours à cette nouvelle technique de traitement et de l'inclure à leur prestations thérapeutiques.

L'illustration ci-dessous donne un bref aperçu des divers pays à l'échelle mondiale impliqués dans l'hyperthermie au sens large, comprenant donc la thermoablation mais également les HIFU permettant l'échauffement tumoral guidés par échographie ou IRM.



FIGURE 25 - Carte mondiale répertoriant les pays impliqués dans l'hyperthermie. Tiré de : Dr Sennewald Medizintechnik GmbH, S. d.

Concernant le MRgHIFU combiné à la radiothérapie, nous avons malheureusement très peu d'information concernant les établissements pratiquant actuellement ce type de traitements en routine. Cependant, au vu des divers articles de revues que nous avons mentionnés dans le sous-chapitre 1.4.3 traitant des études réalisées sur cette technique, nous pouvons remarquer que plusieurs hôpitaux de différents pays sont impliqués aujourd'hui dans cette gamme de traitements de manière expérimentale. De plus, lors des entretiens que nous avons effectués, quatre lieux situés en Europe, utilisant cette méthode de façon courante ont été nommés, tels que Lyon, Bordeaux, Paris et Aarau.

3.3.3 Les difficultés potentielles

Les difficultés liées au MRgHIFU

À travers les recherches, les observations et les entretiens, nous avons repéré diverses difficultés qui pourraient apporter son lot de conséquences.

D'abord, le MRgHIFU étant une technologie hybride, cela implique la confrontation de plusieurs principes physiques, à savoir ceux concernant les ultrasons et le champ magnétique. Il faut ainsi que les fabricants et utilisateurs connaissent non seulement la physique de ces deux phénomènes mais aussi qu'ils sachent y maîtriser dans l'intérêt de la sécurité du patient et de l'efficacité de traitement. Le réglage des paramètres est un parfait exemple de cela. En effet, pour éviter une surchauffe due à l'addition du champ magnétique et des ultrasons, il faut que l'appareillage, les logiciels ainsi que les paramétrages choisis soient établis en prenant compte de la capacité de ces deux technologies à créer des échauffements afin d'y faire fonctionner comme un ensemble. De plus, il faut également s'assurer que l'une des deux technologies ne limite pas le fonctionnement de l'autre comme cela pourrait être le cas entre les ultrasons de haute intensité et le champ magnétique modifiant ainsi le signal.

Bien évidemment, ce sont des détails qui ont été réfléchis par les constructeurs, comme par exemple l'ajout de poche d'eau contre la peau du patient pour éviter l'échauffement, mais le principe de précaution reste toujours valable, notamment car le médecin et le TRM sont les derniers maillons de la chaîne pouvant éviter une erreur. Ils ont ainsi tous deux la responsabilité de vérifier le bon fonctionnement, d'ajuster les protocoles et paramètres ainsi que d'assurer la surveillance du patient pendant le traitement.

Par ailleurs et comme discuté dans le sous-chapitre 3.1, il a été proposé d'intégrer une séance de préparation à l'image de la simulation virtuelle pour la radiothérapie qui permettra de régler et pallier aux problèmes de paramétrage afin de pouvoir gagner du temps et d'assurer la sécurité du patient.

Avoir un équipement fiable capable non seulement d'atteindre la température voulue à l'endroit choisi mais aussi de la maintenir la durée pré-établie est le point fort de ce système. En somme, le MRgHIFU fait la différence par sa capacité d'assurer un tir⁴⁶ et une

⁴⁶ L'IRM permet des tirs d'une précision infra-millimétrique.

thermométrie des plus précis. Comme pour toutes les modalités radiologiques, nous sommes dépendant de la qualité de l'appareillage et ceci est d'autant plus vrai lorsque l'appareil concerné est une alliance entre deux technologies distinctes.

L'appareillage actuellement utilisé lors des expérimentations se déroulant aux HUG est de notre point de vue de futures TRMs excessifs pour une application clinique. Comme expliqué dans le sous-chapitre 3.2.2, l'excès de matériel peut poser des problèmes d'ordre pratique pour les TRMs. Cependant, nous avons bien conscience que pour l'instant, cette technologie aux HUG comporte un statut expérimental et que l'optimisation du matériel et des besoins du terrain sera faite avant les premiers gestes cliniques.

Également discuté dans le chapitre 3.1, la morphologie du patient et la situation de la tumeur peuvent limiter voire empêcher le traitement avec le MRgHIFU. En effet, une trop forte corpulence exige un ajustement des paramètres, en particulier de la fréquence mais cela au détriment de l'intensité, c'est-à-dire de la puissance thérapeutique. Ceci est surtout le cas pour les tumeurs situées en profondeur où le point focal est donc relativement éloigné des transducteurs. De plus, le manipulateur doit s'assurer que la tumeur soit entièrement balayée par les ultrasons tout en évitant un risque de brûlure, ce qui peut parfois se révéler complexe et dépendant tant du choix de la sonde que de la proximité de la tumeur avec un organe dit "creux" ou anéchogène. Pour ce faire, il est essentiel de pouvoir assurer le suivi de la tumeur dans l'espace, rôle tenu par le robot IRM-compatible mis en place aux HUG, permettant ainsi de synchroniser les tirs HIFU avec le mouvement respiratoire et d'éviter des brûlures au niveau des côtes par exemple. D'autres fabricants ont quant à eux opter pour un blindage appelé "Ribs protection" maintenu devant les côtes permettant de diffuser les ultrasons dans l'espace leur faisant perdre leur puissance et les rendant inoffensifs.

Les difficultés liées au MRgHIFU-RT

En plus des éléments liés à l'appareillage et à son installation déjà discutés, la mise en place d'un traitement de MRgHIFU-RT demande une coordination parfaite entre les deux services concernés. En effet, comme nous l'avons expliqué, le parcours des patients devant respecter un certain timing entre la séance de radiothérapie et celle de l'hyperthermie, il est alors

impératif que celui-ci soit respecté afin de garantir une efficacité de traitement optimale. De plus, nous pouvons facilement imaginer que si l'un des services concernés accumule un certain retard dans le planning prévu, cela aura également des répercussions sur le programme du second service impliqué. Afin d'éviter de tels retards ou décalages, il est essentiel que ceux-ci fonctionnent en symbiose. Le fait que le traitement soit effectué sur deux sites différents, constitue donc une source de difficulté potentielle principalement liée à l'organisation ainsi qu'à la coordination de ceux-ci.

À l'inverse, la thermoablation constitue une méthode de traitement plus "simple" d'application que le MRgHIFU combiné à la radiothérapie développé dans ce travail. Malgré le fait qu'elle soit utilisée pour d'autres indications thérapeutiques que la thermoradiothérapie, elle nécessite moins d'équipements et est réalisée au sein d'un même service. De ce fait, elle ne demande pas de coordination spécifique entre divers départements hospitaliers, ce qui la rend donc moins contraignante logistiquement dans sa mise en place clinique.

Dans la même optique, nous pouvons également discuter du projet d'hyperthermie superficielle prochainement installé en radio-oncologie aux HUG. En effet, un appareillage moins conséquent présent dans le même service où seront effectuées les séances de radiothérapie, permet donc de s'affranchir de certaines difficultés susmentionnées.

L'installation d'une IRM équipée d'un système HIFU au sein du service de radio-oncologie peut être une alternative à ce qui est proposé aujourd'hui. Cependant, ceci nous paraît difficilement envisageable au vu de la configuration actuelle du service. En effet, cette alternative demande une réorganisation considérable de l'infrastructure afin de pouvoir accueillir de tels équipements et constitue également une charge économique non-négligeable pour l'institution. Si le service peut envisager une telle restructuration, nous pensons que cette option reste tout de même intéressante, évitant ainsi les déplacements inter-service et les difficultés liées à l'aspect organisationnel.

Du point de vue du patient, ce moyen thérapeutique représente bien sûr un avantage en terme d'efficacité de traitement comme nous l'avons vu au sous-chapitre 1.4. Cependant, nous pouvons relever qu'il comporte plusieurs contraintes liées principalement au temps de

traitement ainsi qu'aux déplacements entre les différents services. En effet, comme nous l'avons déjà expliqué, deux à trois séances d'hyperthermie par semaine viennent s'ajouter aux séances quotidiennes de radiothérapie, allongeant ainsi considérablement le temps de présence des patients au sein de l'établissement. Ceci peut être donc difficilement supportable, notamment pour les patients déjà affaiblis par d'autres traitements ou simplement en fonction de l'avancée de la maladie. En plus des temps de traitement, s'ajoutent les divers déplacements entre le service de radiothérapie et celui où s'effectue le MRgHIFU ; élément ajoutant une contrainte supplémentaire pour les patients.

L'introduction de cette méthode de traitement encore peu connue des TRMs demandera donc un investissement particulier de ces derniers afin de pouvoir s'approprier cette technologie et d'augmenter davantage leur champ de compétences. La formation des futurs TRMs impliqués dans ces traitements est évidemment indispensable afin de garantir un savoir-faire optimal et des traitements de qualité. De plus, le besoin en personnel supplémentaire sera donc inévitable lors des premières applications cliniques. Nous pensons donc judicieux qu'un nombre suffisant de TRMs puisse permettre des rotations de postes et de pouvoir faire face à d'éventuels imprévus en lien avec le maintien du planning journalier.

Finalement, il nous semble également intéressant de discuter des modalités de remboursement prévues pour les traitements combinés d'hyperthermie et de radiothérapie. L'annexe 1 de l'OPAS⁴⁷ (1995, état au 1er juillet 2017) présente dans l'annexe VI de notre travail, fait la distinction entre les traitements de thermoradiothérapie superficielle et profonde en précisant que ceux-ci sont remboursés obligatoirement sous certaines conditions. En effet, concernant les traitements dits profonds, actuellement le remboursement est prévu pour cinq localisations telles que le col de l'utérus, la vessie, le rectum, le pancréas ainsi qu'en cas de sarcome des tissus mous, dans le cas où le patient présente une contre-indication à la chimiothérapie ou si la zone de traitement a déjà été irradiée auparavant. Sauf pour le traitement au niveau du pancréas, qui est remboursé en cas de tumeur primaire à un stade avancé inopérable. De plus, il est mentionné que les établissements proposant ce genre de méthode thérapeutique doivent impérativement être rattachés au Swiss Hyperthermia

⁴⁷ Ordonnance sur les prestations de l'assurance des soins.

Network⁴⁸ (p.104). À l'heure actuelle, nous pouvons considérer ces conditions de remboursement comme étant une certaine contrainte, dans la mesure où pas tous les patients ne pourront bénéficier de ce type de traitement à la charge de l'assurance maladie. Ceci peut évidemment évoluer, incluant par la suite dans l'OPAS de nouvelles localisations de traitement.

3.3.4 Les enjeux thérapeutiques et organisationnels

Comme nous l'avons démontré tout au long de ce travail et particulièrement dans la partie consacrée aux effets biologiques, l'hyperthermie combinée à la radiothérapie constitue aujourd'hui une méthode de traitement pouvant significativement améliorer le taux de rémission et de survie des patients à moyen terme par comparaison à la radiothérapie seule. Un meilleur contrôle tumoral ainsi qu'une efficacité de traitement dans des cas de récidives ou de tumeurs inopérables ont pu être prouvés en s'appuyant donc sur une base littéraire robuste mettant en avant des résultats d'études prometteurs, et ce pour diverses pathologies cancéreuses.

Outre l'augmentation de l'efficacité, l'hyperthermie et plus précisément les HIFU, constituent un moyen d'échauffement tumoral non-invasif provoquant ainsi moins d'effets indésirables aux patients. Un élément non-négligeable, sachant qu'un traitement de radiothérapie classique comporte déjà un certain nombre d'effets secondaires, perdurant dans le temps et pouvant parfois être difficilement supportable en fonction de la sensibilité des patients et des différentes localisations de traitement. Grâce à l'activation des protéines de choc thermique et du système immunitaire, ceux-ci peuvent également être diminués grâce à l'hyperthermie, améliorant ainsi la qualité de vie des patients traités par cette méthode multimodale.

L'utilisation de l'IRM dans le processus d'échauffement tumoral prend également tout son sens, en permettant d'effectuer une localisation de la tumeur ainsi qu'un monitoring de la température en trois dimensions de manière précise et fiable à l'aide de la thermométrie IRM.

⁴⁸ Qui est un réseau suisse d'hyperthermie regroupant plusieurs établissements, notamment les HUG (Kantonsspital Aarau, 2017).

Un moyen de contrôle de l'échauffement utilisé pour des tumeurs situées à une certaine profondeur, à plus de 4 centimètres sous la peau. L'IRM constitue donc une alternative au guidage échographique exclusivement utilisé pour des lésions situées en surface, permettant ainsi d'élargir le nombre de localisation de traitement. Pour toutes ces raisons, nous pensons que dans un futur proche, la thermoradiothérapie guidée par IRM sera davantage présente dans la palette de méthodes thérapeutiques proposées aujourd'hui aux patients.

Cependant, l'aspect économique joue également un rôle considérable pour l'intégration d'une telle méthode de traitement dans la pratique quotidienne. En plus des coûts engendrés par le développement des divers équipements nécessaires, des études à réaliser et ainsi que ceux liés au besoin de personnel, les modalités de prise en charge des frais par les assurances maladies du MRgHIFU combiné à la radiothérapie constituent également un enjeu important afin de permettre l'accès à cette technique thérapeutique.

À l'heure actuelle, nous pensons que l'un des principaux enjeux permettant une application clinique de cette technique en lien avec les exigences du terrain, est sans doute d'ordre organisationnel. En effet, une organisation optimale des services impliqués dans le traitement nous paraît indispensable afin de prévenir dans la mesure du possible les difficultés identifiées dans le sous-chapitre précédent. La création d'un environnement de travail adéquat ainsi que des TRMs en nombre suffisant et bien formés, permettent de contribuer au bon fonctionnement des services et du maintien des planning journaliers, tout en respectant également les patients venant pour d'autres examens ou traitements.

CHAPITRE 4 - CONCLUSION

4.1 Les recommandations

Si la démonstration de l'efficacité de l'hyperthermie et de l'utilité à sa combinaison avec la radiothérapie n'est plus à discuter au vu des nombreuses études effectuées, l'innovation qu'est le MRgHIFU suscite son lot de difficultés traitées dans le sous-chapitre 3.3.3. Sur la base de nos recherches, nous soumettons à travers ces quelques lignes certaines recommandations qui nous paraissent judicieuses.

Suite à nos observations et entretiens, il nous paraît que les TRMs sont encore très peu informés sur le sujet ou impliqués dans le processus de recherche. Nous pensons ainsi qu'il est nécessaire d'intégrer davantage ces derniers dans les équipes de recherche et dans le choix des équipements profitant ainsi de leur expertise à propos des besoins du terrain, étant finalement les premiers concernés. Toujours dans cette optique, intégrer quelques cours dans la formation des étudiants TRMs semble être légitime au vu de l'expansion de cette nouvelle technologie et de l'installation prévue aux HUG d'ici 1 à 2 ans. Ils se retrouveront donc de plus en plus confrontés à cette technique thérapeutique et leur fournir quelques bases ne serait que bénéfique.

Comme discuté dans le sous-chapitre 3.3.3 traitant des difficultés potentielles, le fait que l'appareillage de radiothérapie et du MRgHIFU se trouvent dans deux services différents actuellement distincts administrativement, il est donc impératif de tout mettre en place de façon à assurer une coordination parfaite. Nous proposons un remaniement des plages horaires des salles de radiothérapie et d'IRM utilisées pour le MRgHIFU, des transporteurs dédiés ainsi qu'un ou deux TRMs fixes pour la journée au MRgHIFU. En effet, sachant que les séances d'hyperthermie se déroulent deux voire trois fois par semaine, nous proposons d'étudier la possibilité de réserver sur une salle de radiothérapie, pour un soucis de reproductibilité, deux ou trois journées où ces patients seront placés à distance de trois à quatre patients pour une radiothérapie classique sachant qu'un rendez-vous dure en général 10 minutes. Partant du principe que le protocole utilisé sera celui dicté par le Dr. T. Z., les

patients ayant reçu leur traitement de radiothérapie seront ensuite transférés dans le service de radiodiagnostic dans la salle d'IRM concernée, ce qui demanderait de réserver cette dernière pour la journée ces mêmes jours. Nous estimons que cela permettrait d'enchaîner les patients dans cette salle avec un maximum d'attente de 30 minutes. Bien sûr, il faudrait tester ce schéma afin de s'assurer de son bon fonctionnement et le cas échéant, l'ajuster. Un transporteur dédié permettrait d'accélérer les transferts sans subir les conséquences liées à d'autres services. Dans cette même optique, un TRM spécialisé ayant un poste fixe ces jours-ci sera également plus efficace.

Ceci implique donc une excellente collaboration entre les deux services et celui des transporteurs dont le point clés réside dans la communication inter-service. C'est un élément dont le service de radio-oncologie possède déjà une certaine expérience, collaborant étroitement avec le service de Médecine Nucléaire.

A l'état actuel, nous savons difficile voire impossible la modification de la disposition des salles aux HUG, comme l'a également souligné O. N. lors de l'entretien. Cependant, nous pensons tout de même intéressant pour les institutions qui en ont la possibilité et la place, de repenser la disposition des salles de façon à rapprocher un maximum celle de radiothérapie et du MRgHIFU. Ceci pourrait permettre un gain de temps non-négligeable dans le parcours du patient et lui permettre un certain confort dans sa prise en charge.

D'après notre vision de futures TRMs, opter pour une technologie non seulement fiable mais aussi didactique pour l'utilisateur est très important. En effet, le MRgHIFU étant une technologie relativement complexe, simplifier son utilisation grâce à une interface adaptée serait préférable ; en particulier car les TRMs seront juste formés ou en formation. Nous pensons ainsi nécessaire de limiter les problèmes d'ordre informatique et de choisir des consoles et logiciels pensés pour la pratique et compatibles à ceux pré-existants ce qui, il faut le dire, n'est pas toujours le cas dans le marché, en particulier lors des premières versions d'une technologie. Il faudra ainsi s'assurer d'une bonne expertise à l'achat et d'y penser comme à un appareillage devant compléter une plus vaste collection. L'acquéreur devra avoir une vision plus ample prenant en compte l'institution et tous les éléments impliqués dans l'utilisation d'une telle technologie et notamment cet aspect inter-service.

Tous ces éléments proposés ont pour but d'optimiser un maximum le parcours thérapeutique du patient, qui se veut relativement long sans compter sur l'état de santé de ce dernier.

Il va sans dire que tout cela comporte un certain poids économique et dépend largement du budget que l'institution peut accorder.

4.2 Les perspectives

4.2.1 La formation

L'investissement des TRMs face à cette méthode émergente est à nos yeux capital afin qu'ils puissent être les principaux acteurs de cette dernière, qui reste tout de même un moyen thérapeutique exclusivement "radiologique". Comme nous l'avons déjà mentionné, la maîtrise optimale des notions physiques, techniques et radiobiologiques nous paraît être nécessaire.

Pour ce faire, nous pensons que la participation des TRMs impliqués dans ces traitements à plusieurs conférences traitant du sujet, comme par exemple lors du congrès suisse de radiologie organisé chaque année ou plus généralement lors des congrès liés à l'oncologie peut enrichir davantage leur connaissances personnelles et bien évidemment professionnelles. Nous pouvons également imaginer que la création de cours ou de formation spécialisées dans l'hyperthermie par les établissements rattachés au Swiss Hyperthermia Network puisse être un moyen supplémentaire afin de permettre aux TRMs mais également aux autres professionnels de santé intéressés d'approfondir certaines notions en lien avec les thermoradiothérapies.

Lorsque les TRMs s'approprient cette technique de traitement suite à sa mise en place clinique, nous pouvons également concevoir le fait qu'ils puissent eux-même réaliser des études ainsi que des présentations lors de conférences ; leur garantissant ainsi une certaine gratification professionnelle et personnelle.

4.2.2 Les nouvelles technologies

Au vu des résultats prometteurs des traitements des thermoradiothérapies guidées par IRM, plusieurs constructeurs sont à l'heure actuelle impliqués dans la production d'équipements dédiés de MRgHIFU. Parmi les principaux, nous pouvons citer Insightech ©, Philips, General Electric ou encore IGT SA. Bien entendu, d'autres firmes moins réputées provenant de différentes nations sont également dans la course à la fabrication de tels appareils. L'investissement de ces nombreux constructeurs prouve que ceux-ci croient en la prospérité de cette technique de traitement dans le domaine de la médecine oncologique.

Les premières versions proposées sont essentiellement conçues de la même manière à peu de différences près entre les divers constructeurs, c'est-à-dire en intégrant dans la mesure du possible les éléments permettant d'effectuer les tirs HIFU directement à l'IRM. Généralement pas plus de deux consoles sont disposées en dehors de la salle de traitement, l'une permettant de gérer l'IRM et la seconde les équipements HIFU. Il en résulte un appareil totalement dédié et ergonomique à la réalisation de ce type de traitement, permettant ainsi la création de conditions de travail optimales et pratiques pour les manipulateurs.

Vu le nombre considérable de constructeurs, qui ne cesse d'augmenter, proposant actuellement ce type d'appareillage, il sera donc plus facile pour les établissements d'envisager l'introduction des traitements de MRgHIFU associés à la radiothérapie à leurs prestations actuelles. Ceci nous amène donc à penser que d'ici quelques années la plupart des hôpitaux, qu'ils soient universitaires mais aussi privés, seront dotés de ce type d'équipements.

The number of FUS manufacturers continues to increase.

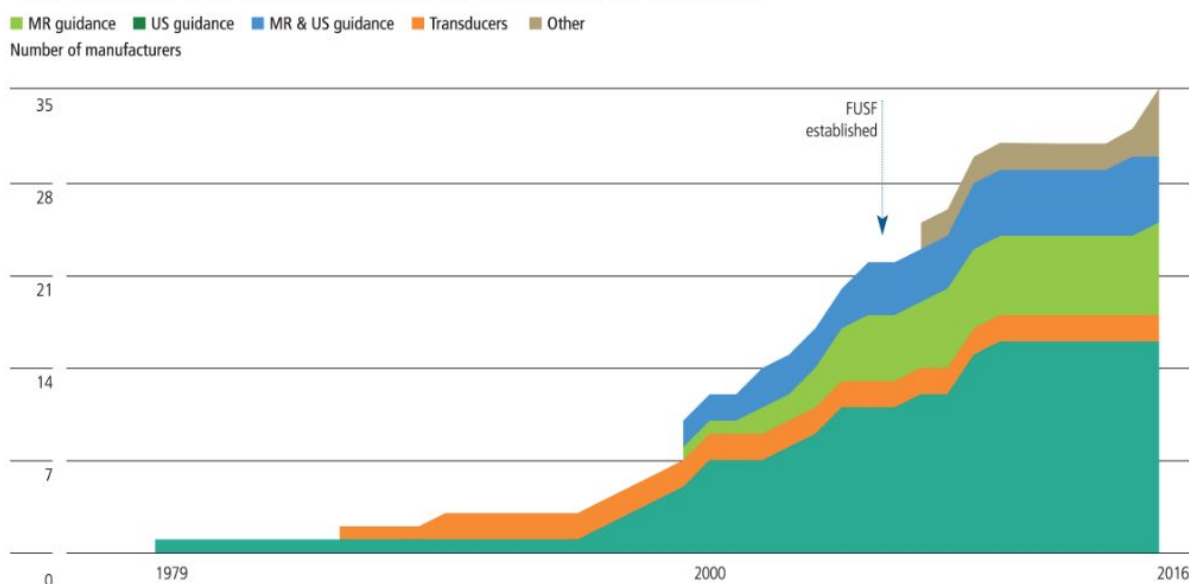


FIGURE 26 - Graphique montrant l'augmentation des constructeurs impliqués dans le développement des systèmes HIFU. Tiré de : Focused Ultrasound Foundation, S. d.

Depuis quelques années, nous pouvons trouver sur le marché des IRM combinés aux accélérateurs linéaire (MR-Linac) permettant de réaliser des traitements de radiothérapie guidés par IRM. En imaginant l'intégration d'un système HIFU à ces derniers, les traitements de MRgHIFU combinés à la radiothérapie pourraient être réalisés à l'aide d'un seul appareil palliant ainsi à de nombreuses contraintes organisationnelles détaillées dans ce travail. Cependant, au vu des plans de traitements proposés actuellement et notamment leur durée, il nous paraît peu probable que ces traitements soient réalisables à l'aide d'une seule machine. Si à l'avenir ceux-ci pourront être adaptés, la construction et l'utilisation d'un tel équipement pourrait être envisageable.

4.2.3 Les enjeux thérapeutiques futurs

À ce stade, nous pouvons nous demander si les bénéfices thérapeutiques théoriques des traitements d'hyperthermie combinés à la radiothérapie décrits jusqu'ici seront également réels et visibles sur le long terme. En effet, en radio-oncologie, les études réalisées doivent être menées sur le long terme (en moyenne entre 5 et 10 ans) et auprès d'une cohorte de

patient suffisamment large pour en étudier les bénéfices apportés. Suite aux résultats de ces études, le rapport coût-bénéfice d'une telle technique de traitement est analysé afin de confirmer si les avantages sont supérieurs aux coûts engendrés. Ceci dans le but de non seulement proposer un traitement efficace mais aussi d'assurer une rentabilité pour les institutions. En effet, de nombreuses techniques ont vu le jour pour finalement être abandonnées, les coûts engendrés étant trop élevés que ce soit économiquement ou humainement.

Il paraît donc logique qu'actuellement seul le temps pourra nous donner la réponse à la question posée ci-dessus.

Le remboursement des traitements de thermoradiothérapie par les assurances maladies constitue selon nous, un enjeu thérapeutique futur, dans la mesure où actuellement celui-ci est envisageable seulement sous certaines conditions que nous avons décrites dans le chapitre précédent. À l'avenir, si les conditions de remboursement mentionnées par l'OPAS peuvent devenir plus "souples", notamment en intégrant davantage de localisation de traitement, ceci pourrait contribuer à une expansion de la technique à l'image du PET-CT. Car même si on aime très peu y mentionner, l'aspect économique joue un rôle majeur dans l'avancée de la médecine.

Le bénéfice de l'association de l'hyperthermie à la chimiothérapie, appelée thermochimiothérapie a également été prouvé au travers de diverses études, ce qui ne fait qu'ajouter à la validité et au potentiel de cette technologie dans le domaine de l'oncologie. Le rapport coûts-bénéfices devra également être étudié sur le long terme afin de pouvoir envisager l'utilisation de cette méthode en routine.

La mise en place d'une IRM en salle d'opération étant en cours aux HUG, nous pourrions imaginer à l'avenir la mise en place d'un système HIFU associé permettant ainsi de profiter de l'hyperthermie lors des radiothérapies per-opératoire⁴⁹, souvent utilisées pour les cancers du sein, afin d'accentuer leur efficacité.

⁴⁹ Également appelé IORT. Cette technique consiste à irradier pendant l'opération, après le retrait de la tumeur, la zone afin de diminuer les risques de récurrence et le nombre de séances de radiothérapie classique post-opératoires.

Outre l'oncologie, des études très prometteuses sur l'application de l'hyperthermie et de la thermoablation et par conséquent de l'utilisation du MRgHIFU sont en cours dans plusieurs domaines. On peut ainsi imaginer l'application de cette nouvelle technologie en neurologie, antalgie ou encore néonatalogie. L'illustration à l'annexe VII, nous donne un aperçu intéressant de l'avancée de plusieurs études en fonction des pathologies qui pourront peut être traitées à l'avenir.

Le MRgHIFU associé à une autre technique ou seul possède donc un fort potentiel et cela dans plusieurs domaines, faisant de lui une force et une technologie à l'avenir très prometteur en médecine.

4.3 Conclusion

Le MRgHIFU est une technologie de pointe, dite "hybride" et alliant le meilleur de deux techniques radiologiques. Il est le reflet d'une médecine moderne et innovante s'attaquant à un domaine qui reste malheureusement en pleine expansion malgré les efforts faits dans la recherche et les différentes techniques de thérapies qui n'ont cessé d'être améliorées comme c'est le cas pour la chimiothérapie, la radiothérapie, la curiethérapie ou encore la chirurgie. Les principaux axes d'amélioration sont l'efficacité des traitements avec une baisse conséquente des récurrences, la limitation des effets secondaires, la durabilité dans la visée palliative. Bien que les techniques existantes atteignent plus ou moins ces objectifs, la multitude de tumeurs et leur comportement bien différents demandent une variété de panoplie thérapeutique si l'on veut être efficace. Par conséquent, toute innovation est bien sûr bienvenue.

Comme toute nouvelle technologie médicale, le MRgHIFU apporte son lot de bénéfices et de contraintes. Ceci se révèle d'autant plus vrai que c'est une technologie hybride, plus lourde techniquement, technologiquement et logistiquement. Cette technologie exige donc des différents acteurs une implication totale comme cela est évoqué dans l'article "Ultrasons focalisés de haute intensité guidés par IRM" de la revue Forum Médical Suisse : « un

concentré de technologie nécessitant pluridisciplinarité, rigueur, précision, expérience, ainsi qu'une intégration de la dimension humaine » (Gallay et al., 2016, p. 865).

Cependant, au vu de l'efficacité prouvée et de la demande dans le domaine de l'oncologie, la nécessité du développement de nouvelles techniques thérapeutiques pousse à son exploration tant les équipes médicales que les constructeurs.

Le MRgHIFU représente une porte d'entrée à une utilisation plus profonde de l'hyperthermie, nous permettant de s'attaquer à des tumeurs plus complexes de par leur localisation, tendance à la récurrence ou les contre-indications à d'autres techniques. Il permet ainsi de couvrir un champ d'action plus vaste, ce qui est une nécessité actuelle en oncologie.

En ce qui nous concerne, ce travail nous a permis d'adopter une plus grande ouverture d'esprit autour des innovations et technologies qui nous entourent chaque jour dans notre vie professionnelle. Il nous a sensibilisé aux difficultés et obstacles que peuvent s'annoncer à la phase de recherche et à la mise en place d'un nouvel appareillage nous permettant ainsi d'accueillir toutes futures technologies de manière enthousiaste mais aussi avec un certain recul et esprit critique. Il nous a également permis de mettre en lumière les capacités certaines des TRMs et leur pragmatisme nécessaire, dans l'espoir de motiver ainsi les groupes de recherche à la collaboration avec ces derniers, réels utilisateurs de ces technologies radiologiques.

Pour conclure, le MRgHIFU est une technologie à l'image de l'avenir de la radio-oncologie, innovatrice, repoussant les limites et recherchant l'excellence tant thérapeutique que technique tout en ayant à cœur le patient et son confort.

N'étant qu'au début de son développement, plusieurs interrogations persistent et qui ne trouveront réponses qu'avec le temps et l'expérience. Cette technique pourrait-elle s'étendre à tous les cas d'oncologie (sauf localisations à risque) ? Ces bénéfices apportés en oncologie surpassent-ils suffisamment les coûts engendrés pour devenir une technique de choix ? Pourrait-elle connaître un aussi franc succès dans des applications extra-oncologiques ?

LISTES DES RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

LISTE DE RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K. & Walter, P. (2008). *Biologie moléculaire de la cellule*. Paris : Flammarion Médecine-Sciences.

Annexe 1 de l'ordonnance du DFI sur les prestations dans l'assurance obligatoire des soins en cas de maladie du 29 septembre 1995 (OPAS : RS 832.112.31). Accès <https://www.admin.ch/opc/fr/classified-compilation/19950275/201707010000/832.112.31.pdf>

Babinet, F.-X. & Lafaye, M. (2010). *IRM : Le chant des protons s'intensifie*. Accès <http://www.sfrnet.org/sfr/professionnels/2-infos-professionnelles/10-rsna/bourse-sfr-guerbet/2008/aspect-technologique/article.phtml?id=rc%2Forg%2Fsfrnet%2Fhtm%2FArticle%2F2009%2Fmie-20090120-000000-11678>

Coucke, P. (2008). Les standards de radiothérapie en gynécologie : cancer du col utérin. *Gynaikeia*, 13(5), 149-153.

Dillenseger, J.P. & Moerschel, E. (2009). *Guide des technologies de l'imagerie médicale et de la radiothérapie : Quand la théorie éclaire la pratique*. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson.

Dr Sennewald Medizintechnik GmbH. (S. d.). *L'hyperthermie : le quatrième pilier de l'oncologie* [Brochure]. Accès <http://sennewald.de/f/quatrieme-pilier.pdf>

Dr Sennewald Medizintechnik GmbH. (S. d.). *Local Hyperthermia In Clinical Oncology* [Brochure]. Accès <http://sennewald.de/wp-content/plugins/download-monitor/download.php?id=Local-Hyperthermia-in-Clinical-Oncology.pdf>

Dr Sennewald Medizintechnik GmbH. (S. d.). *The Gold Standard in Hyperthermia*.

[Brochure]. Accès

<http://sennewald.de/wp-content/plugins/download-monitor/download.php?id=The-Gold-Standard-in-Hyperthermia1.pdf>

Fondation contre le cancer. (S. d.). *La radiothérapie*. Accès

<http://www.cancer.be/le-cancer/jeunes-et-cancer/les-traitements/la-radioth-erapie>

Fröhlich, V. (2017, juin). « Plus aucune possibilité de traitement - ou reste-t-il un espoir ? ».

ASTRM actuel, pp. 22-25.

Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire - IRSN. (2017). *Qu'est ce que la radiothérapie - Le déroulement d'un traitement de radiothérapie*. Accès

http://www.irsn.fr/FR/connaissances/Sante/applications-medicales/radiotherapie/radiotherapie-generalites/Pages/4-deroulement_traitement.aspx#.WWK6ptPyit9

Jézégou, F. (2017). *Citations*. Accès

<http://dicocitations.lemonde.fr/citations-chercher-malade.php>

Kantonsspital Aarau (2017). *Réseau suisse d'hyperthermie*. Accès

<https://www.ksa.ch/zentren-kliniken/radio-onkologie/leistungsangebot/swiss-hyperthermia-network>

Kastler, B., Vetter, D., Patay, Z. & Germain, P. (2011). *Comprendre l'IRM manuel d'auto-apprentissage*. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson.

Lanneau, D. (2010). *Rôle des Protéines de Choc Thermique HSP90 et HSP70 dans la différenciation macrophagique*. (Thèse de Doctorat. Université de Bourgogne). Accès

<https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00560535/document>

Le site des Éditions Larousse. (S. d.). *Ionisation*. Accès

<http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/ionisation/44191>

Marieb, E.N. & Hoehn, K. (2010). *Anatomie et physiologie humaines*. Saint-Laurent : ERPI.

McMurry, J. & Simanek, E. (2007). *Chimie organique les grands principes*. Paris : Dunod.

Office Fédérale de la Statistique (2017). *Cancer*. Accès

<https://www.bfs.admin.ch/bfs/fr/home/statistiques/sante/etat-sante/maladies/cancer.html>

Souris, L. (2011). *Suivi en Imagerie par Résonance Magnétique de la température et des propriétés viscoélastiques des tissus cérébraux dans le cadre des thérapies*. (Thèse de Doctorat. Université Paris-Sud). Accès

<https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00630658/document>

TPE-RADIOACTIVITÉ. (S.d.). *Effets sur le génotype et le phénotype*. Accès

<https://radioactivitetpe.wordpress.com/2-effets-sur-le-genotype-et-le-phenotype/>

Widmaier, E.P., Raff, H. & Strang, K.T. (2009). *Physiologie humaine. VANDER - Les mécanismes du fonctionnement de l'organisme*. Paris : Maloine

LISTE BIBLIOGRAPHIQUE

Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K. & Walter, P. (2008). *Biologie moléculaire de la cellule*. Paris : Flammarion Médecine-Sciences.

Blanchet, P., Mettavant, S. & Toussaint, A. (2015). *L'échographie en dévoile-t-elle trop ou pas assez ?*. Accès

<http://tpe-echographie-1s2.e-monsite.com/pages/l-histoire-de-l-echographie.html>

Bouldi, M. (2014). *Vers une application sûre de l'IRM en présence d'implants actifs*. (Travail de doctorat non publié). Université de Grenoble.

Breast Thermography. (septembre 2013). *Mammography/Thermography/Ultrasound What's the difference?*. Accès http://www.breastthermography.com/mammography_thermography.htm

Centrum Hyperthermie. (2017). *Centrum Hyperthermie Home*. Accès <http://www.hyperthermie.info/fr>

Coatrieux, J-L., Velut, J., Dillenseger, J-L. & Toumoulin, C. (2010). De l'imagerie médicale à la thérapie guidée par l'image. *Médecine/Sciences*, 26(12), 1103-1110.

Cornil, A., Cuccurella, B. & Vion, S. (2012). *Le son et ses influences*. Accès http://www.sonetenvironnement.sitew.com/I_Son_et_parametres.B.htm#I_Son_et_parametres.B

Coucke, P. (2008). Les standards de radiothérapie en gynécologie : cancer du col utérin. *Gynaikeia*, 13(5), 149-153.

Delabrousse, E. (2009). *Thermoablation ultrasonore hépatique appliquée par voie interstitielle percutanée sous guidage échographique et sous contrôle actif de température en IRM*. (Thèse de doctorat. Université Claude Bernard - Lyon 1). Accès <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00692361/document>

Delhaye, Y. (2006). *Cours de physique : sixième*. [PDF]. Accès http://yvesdelhaye.be/IMG/pdf/cours_phys_Base_6eme.pdf

Dillenseger, J.P. & Moerschel, E. (2009). *Guide des technologies de l'imagerie médicale et de la radiothérapie : Quand la théorie éclaire la pratique*. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson.

Dragonu, I. (2009). *Imagerie rapide par IRM pour le monitoring des thermothérapies*. (Thèse de doctorat. Université de Bordeaux). Accès

http://ori-oai.u-bordeaux1.fr/pdf/2009/DRAGONU_IULIUS_2009.pdf

Dr Sennewald Medizintechnik GmbH. (2016). *Dr Sennewald Medizintechnik GmbH*. Accès

<http://sennewald.de/de>

Eberli, D., Mortezaei, A., Sulser, T. (2015). Traitement de préservation des organes en cas de cancer de la prostate. *Forum Médical Suisse*, 15(35), 769-772.

Elekta. (2016). *Installation completed for Elekta MRI-guided linear accelerator at MD Anderson Cancer Center*. Accès

<https://www.elekta.com/pressreleases/1059502/installation-completed-for-elekta-mri-guided-linear-accelerator-at-md-anderson-cancer-center.html>

Fauvel, M. (2002). *Résumé de lecture Manuel de recherche en sciences sociales*. Accès

http://rb.ec-lille.fr/recherche/Manuel_de_recherche_en_sciences_sociales.PDF

Focused Ultrasound Foundation. (S. d.). *Focused Ultrasound Foundation - Accelerating the*

Development and Adoption of Focused Ultrasound. Accès <https://www.fusfoundation.org/>

Gallay, M., Moser, D., Rossi, F., Magara, A., Kowalski, M., Pourtehrani, P., ... Jeanmonod, D. (2016). Ultrasons focalisés de haute intensité guidés par IRM. *Forum Médical Suisse*, 16(41), 861-865.

GE. (2017). *ExAblate O.R. MRgFUS suite*. Accès

http://www3.gehealthcare.com/en/products/categories/magnetic_resonance_imaging/mr-guided_focused_ultrasound_suite

Hôpitaux Universitaires de Genève. (avril 2016). *Centre d'imagerie biomédicale (CIBM)*.

Accès <http://www.hug-ge.ch/radiologie/centre-imagerie-biomedicale-cibm>

Image Guided Therapy. (2017). *Products*. Accès
<http://www.imageguidedtherapy.com/Product/>

Image Guided Therapy. (2017). *Topics*. Accès
<http://www.imageguidedtherapy.com/Topics/>

INSIGHTEC Ltd. (2016). *The future of medicine starts here*. Accès
<http://www.insightec.com/technology/>

INSIGHTEC Ltd. (2015). *INSIGHTEC - The Future of Medicine Starts Here* [Vidéo en ligne]. Accès <https://www.youtube.com/watch?v=Odnjp4cxHdk>

Institut de Recherches des Techniques Interventionnelles en Cancérologie. (2015). *IRM inverse, thermo thérapie par radiofréquence focalisée*. Accès
<http://www.irtic.fr/recherche/programmes-de-recherche/irm-inverse-thermotherapie-par-radiofrequence-focalisee/>

Jones, E., Oleson, J., Prosnitz, L., Samulski, T., Vujaskovic, Z., Yu, D., ... Dewhirst, M. (2005). Randomized Trial of Hyperthermia and Radiation for Superficial Tumors. *Journal Of Clinical Oncology*, 23(13), 3079-3085.

Linac-MR Cross Cancer Institute Edmonton, AB Canada. (2016). *The whole body Linac MR (Linac MRI) radiotherapy hybrid that could significantly improve cancer patient survival rates*. Accès <http://www.mp.med.ualberta.ca/linac-mr/index.html>

Lourenço De Oliveira, P. (2009). *Conception de solutions technologiques et d'outils pour le traitement d'organes par ultrasons focalisés guidés par IRM*. (Thèse de doctorat. Université de Bordeaux). Accès
http://ori-oai.u-bordeaux1.fr/pdf/2009/LOURENCO_DE_OLIVEIRA_PHILIPPE_2009.pdf

Maclair, G. (2008). *Développement d'algorithmes temps réel de traitement de séquences d'images animées biomédicales pour la thermothérapie guidée par IRM*. (Thèse de doctorat. Université de Bordeaux I). Accès

http://ori-oai.u-bordeaux1.fr/pdf/2008/MACLAIR_GREGORY_2008.pdf

Manip-info.com : l'actualité de la radiologie en ligne. (janvier 2014). *La thermométrie par résonance magnétique pour traiter le cancer du sein*. Accès

<http://www.manip-info.com/actualites/etudes-scientifiques/article/la-thermometrie-par-resonance>

Monchi, O. (2010). *RAD6005 - Introduction à l'IRMf* [Présentation PowerPoint]. Accès

<http://slideplayer.fr/slide/3290898/>

Overgaard, J., Gonzalez-Gonzalez, D., Hulshof, M., Arcangeli, G., Dahl, O., Mella, O. & Bentzen, S. (1995). Randomized trial of hyperthermia as adjuvant to radiotherapy for recurrent or metastatic malignant melanoma. *The Lancet*, 345(8849), 540-543.

Paroc Groupe oy. (2017). *Informations générales concernant le bruit*. Accès

<http://www.paroc.fr/savoir-faire/protection-contre-le-bruit/informations-generales-concernant-le-bruit>

Petrusca, L., Viallon, M., Goget, T., Terraz, S., Morrel, D., Montet, X., ... Rares, S. (2010). *Ablation ciblée dans dans le cortex rénal par MRgHIFU: faisabilité in vivo sur gros animal* [Présentation PowerPoint]. Accès

<http://pe.sfrnet.org/Data/ModuleConsultationPoster/pdf/2010/1/bb304a42-7eb1-492d-9679-23f4ec6929bf.pdf>

Philips Education and Resources. (2016). *Innovations - MR-LINAC image-guided radiotherapy*. Accès

<http://www.philips.co.uk/healthcare/education-resources/publications/hotspot/mr-linac>

Philips Healthcare. (2017). *Sonalleve MR-HIFU*. Accès

<http://www.philips.ch/fr/healthcare/product/HC781360/sonalleve-mr-hifu>

Physiomed Elektromedizin AG. (2017). *Thérapie à ultrasons*. Accès

<http://www.physiomed.de/index.php?id=401>

Sagansense.(2017).*World War I*. Accès

<https://sagansense.tumblr.com/post/156659346910/world-war-i>

Sennewald, M. (2011). *L'hyperthermie : le quatrième pilier de l'oncologie* [Brochure].

Munich : Dr Sennewald Medizintechnik GmbH.

Siemens - Ingenuity for life. (2016). *Siemens et INSIGHTEC signent un accord en vue d'élargir l'accès à la technologie ExAblate Neuro*. Accès

<http://w5.siemens.com/belux/web/fr/presse/presse/healthcare/pages/accord-insightec.aspx>

Sinaptec. (2017). *La physique des ultrasons : principes généraux*. Accès

<http://www.sinaptec.fr/FR/Principes-generaux-44.html>

TPE-l'Imagerie par Résonance Magnétique. (2016). *L'appareil IRM standard*. Accès

<https://tpelyceeblaisepascalorsayirm.wordpress.com/tag/aimant/>

TPE audition. (2015). *Les caractéristiques physiques d'une onde sonore*. Accès

<http://tpe-audition-acoustique-cymatique.e-monsite.com/pages/a-les-caracteristiques-physiques-d-une-onde-sonore.html>

Trillaud, H. (2014). *Thermothérapie par ultrasons focalisés guidés par IRM* [Présentation PowerPoint]. Accès

http://www.sfrnet.org/rc/org/sfrnet/hm/Article/2014/20140706-132727-909/src/htm_fullText/fr/7%20HT%20DES%202015.pdf

Two Views. (2016). *Quick MRI history*. Accès

<http://www.two-views.com/mri-imaging/history.html#sthash.BH60UJpn.gbcv0iBY.dpbs>

Valdagni, R. & Amichetti, M. (1994). Report of long-term follow-up in a randomized trial comparing radiation therapy and radiation therapy plus hyperthermia to metastatic lymphnodes in stage Iv head and neck patients. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 28(1), 163-169.

Widmaier, E.P., Raff, H. & Strang, K.T. (2009). *Physiologie humaine - Les mécanismes du fonctionnement de l'organisme*. Paris : Maloine

Woo, J. (2002). *A summary of the early development of ultrasonics prior to the 1950s leading to medical applications*. Accès http://www.ob-ultrasound.net/ultrasonics_history.html

ANNEXES

I - Entretien Mme O. L., ingénieure de recherche au HUG

1. Pouvez-vous expliquer brièvement en quoi consiste le MRgHIFU ?

Les ultrasons focalisés sont une technique de traitement pour les tumeurs cancéreuses qui consiste à envoyer à partir de plusieurs émetteurs des ultrasons. Ces derniers se focalisent en un point qui est appelé point focal. A cet endroit la température augmente énormément ce qui provoque une destruction des cellules visées, soit les cellules cancéreuses. Ce traitement est effectué sous IRM et s'appelle MRgHIFU. L'IRM sert à contrôler la température et permet aussi d'avoir une vision dans l'espace de la tumeur traitée.

Texte :

Les ultrasons focalisés de haute intensité sont une méthode de traitement de tumeurs cancéreuses. Elle consiste à envoyer des ultrasons à travers les tissus, ceux-ci se focalisent en un point appelé point focal, ce qui induit une forte élévation de température. Le traitement se fait sous guidage IRM pour la visualisation de la tumeur dans l'espace et le contrôle de la température. Ces avantages sont que c'est une méthode non invasive, sans rayonnements ionisants et précise (de l'ordre du millimètre).

2. Sur quelles bases physiques, ces techniques se reposent-elles ?

Texte :

Cette technique repose sur le fait que les ultrasons ($f > 20$ kHz) qui sont des ondes longitudinales, se propagent dans les tissus. Plus la fréquence est faible, plus ils se propagent mais moins ils sont absorbants. Sans ça, pas d'élévation de température, les ultrasons traverseraient sans interagir avec les tissus.

3. Quels sont les technologies (appareillages) utilisées? Et pourquoi ?

Pour un traitement, nous avons besoin d'un HIFU pour traiter la tumeur, qui est un système composé de plusieurs transducteurs qui sont des émetteurs d'ultrasons. L'HIFU est relié à un

générateur afin de lui fournir la puissance nécessaire. Ces derniers sont contrôlés par un ordinateur. Nous avons aussi besoin d'une IRM pour le contrôle et le suivi dans l'espace. Nous utilisons également un échographe IRM-compatible qui permet de faire le premier placement sur le patient plutôt que de faire des séquences d'IRM qui prennent du temps et pour faire un suivi, une compensation en temps réel du mouvement respiratoire et c'est sur ça que nous nous calons pour envoyer les ultrasons dans le patient. Un programme se charge du gating respiratoire, à chaque fois que le patient est en basse respiration (*expiration*) nous arrêtons ou nous diminuons fortement la puissance car il reste longtemps au même point et dès qu'il commence à respirer nous envoyons beaucoup de puissance pour que le balayage soit uniforme sur la tumeur. Il nous faut aussi un robot IRM-compatible puisqu'il sera sur le patient afin de maintenir le système. Il permettra le déplacement du transducteur sur le patient plutôt que de sortir ce dernier de l'IRM pour effectuer ces ajustements. Nous avons également besoin d'une antenne interventionnelle, une antenne de réception pour avoir de belles images.

Texte :

Pour un tel traitement il faut plusieurs appareils : le HIFU pour l'émission des ultrasons par les bords de transducteurs, un générateur pour fournir la puissance nécessaire aux HIFU, une sonde échographique IRM-compatible pour le premier placement rapide sur le patient et le suivi ainsi que la compensation en temps réel, l'IRM pour le contrôle visuel de la tumeur et de la température, une antenne de réception, un robot IRM-compatible pour le maintien et le déplacement de la sonde dans l'IRM.

4. Quelles sont les difficultés rencontrées dans la mise en place du MRgHIFU? Les enjeux actuels ?

La difficulté principale est l'optimisation de tous les paramètres qui sont très nombreux. Comme par exemple, le point focal doit être à une bonne distance afin de pénétrer dans les tissus du patient. Chez nous il est à peu près à 10 cm. Il faut également optimiser le nombre d'éléments à placer sur la sonde, leur orientation. Nous avons aussi besoin d'un bon balayage dans l'espace, puisque suivant la phase que nous donnons à nos transducteurs le balayage pourra déplacer le point focal dans l'espace, c'est le steering. Il suffit donc d'envoyer des phases différentes au moment où il envoie des ultrasons pour déplacer le point focal afin de

pouvoir balayer toute la tumeur, ce qui n'est pas facile à obtenir sans des lobes secondaires. Ces derniers sont des zones de concentrations d'ultrasons qui sont non désirées mais impossible à s'affranchir (des parties qui sont chauffées en dehors du point focal). La localisation de ces lobes secondaires peut être prévue à l'avance de manière théorique en connaissant les paramètres techniques utilisés pour le traitement comme l'orientation des transducteurs et la fréquence. Le but étant de les réduire un maximum. Les patients devront donc venir plusieurs fois avant le traitement afin de pouvoir régler les différents paramètres techniques en fonction de la localisation, la forme et la taille de la tumeur à traiter. Même si au final, le traitement se fera en temps réel.

Texte :

La difficulté de ce traitement est l'équilibre à trouver pour optimiser tous les paramètres. Il faut faire des compromis pour presque tout et trouver la sonde idéale. Exemple : choix de la fréquence (plus elle est faible, plus ils pénètrent mais moins ils sont focalisés et moins ils ont d'énergie), le point focal (plus il est loin mieux c'est pour traiter des patients en surpoids mais moins il est intense), la géométrie (plus elle est large plus la fenêtre acoustique est grande et moins le patient risque d'être brûlé mais moins les couplages acoustiques et morphologiques sont bons), le volume balayé par les ultrasons (plus il y a d'éléments plus le balayage est large mais plus il est difficile de gérer des lobes secondaires).

5. Selon M. Hyacinthe, vous travaillez actuellement sur la mise en place d'une nouvelle sonde pour le MRgHIFU :

- Quels sont ces caractéristiques ?**
- Quels sont les enjeux d'un point de vue clinique?**
- Travaillez-vous avec des professionnels d'autres cantons, pays pour l'élaboration de cette sonde ?**

C'est une sonde qui fonctionnera à 650 kHz et comporte 256 émetteurs d'ultrasons avec un point focal qui se situera à 10 cm (nous pourrons donc aller à une profondeur de 10 cm dans le patient plus le volume balayé par les ultrasons qui est d'environ 50 x 50 x 10 mm selon toutes les directions de l'espace X, Y et Z). Il est difficile d'aller plus loin que 10 cm de profondeur car la pénétration des ultrasons n'est pas très bonne après cette profondeur. Mais cela dépend de la fréquence utilisée, plus elle est faible, plus les ultrasons pénètrent dans les

tissus. Par contre, moins il y a d'énergie, plus ils sont diffus. Ce sont donc des compromis à faire.

Il existe plusieurs formes de sonde pour réaliser un traitement HIFU. Celle sur laquelle nous travaillons permettra de traiter les lésions hépatiques et osseuses. Pour le foie, cette sonde possède deux techniques de traitement, soit une thermoablation donc on chauffe complètement la tumeur dans une certaine zone de température, à environ 43°C pour que la cellule programme sa mort de manière biologique. Au dessus de cette température, cela induirait des lésions et une défense immunitaire de la part du corps augmentée (qui n'est pas bon pour le traitement), soit la thermothérapie (simplement le chauffage de la tumeur et ensuite un traitement de radiothérapie, ce qui améliore fortement les effets de la radiothérapie en ciblant la zone à traiter). Concernant les tumeurs osseuses, ça serait plus de la thermothérapie sans ablation pour soulager la douleur (*à visée palliative*).

A l'aide d'un ancien système HIFU (le nouveau n'est pas encore arrivé), nous sommes en phase de test concernant des métastases osseuses simulées avec du gel, ce qui donne de bons résultats pour l'instant.

Texte :

La nouvelle HIFU est un bon compromis de tous ces paramètres. Elle fonctionne à 650 kHz, comportera 256 émetteurs d'ultrasons, aura un point focal situé à 10 cm dans les tissus et permettra théoriquement un balayage de 52 x 52 x 21 mm. Après les tests, la sonde pourra être utilisée de plusieurs manières : soit pour faire de la thermo-ablation de tumeur, c'est-à-dire échauffer suffisamment la zone cible pour déclencher une mort programmée de la cellule (ne pas dépasser un certain seuil pour éviter d'endommager la cellule et provoquer une mort instantanée pouvant être nocive < 55°C), soit pour faire de la thermothérapie en vue d'être utilisée en complément de la radiothérapie ou de la chimiothérapie. L'effet de chauffage préalable de la cellule démontrerait un fort avantage dans ces cas là (inhibe les mécanismes de réparation de l'ADN après la radiothérapie, et modifie la micro-circulation locale qui permet à l'oxygène de mieux arriver sur place et donc aux rayonnements ionisants de plus créer de radicaux libres responsables de l'attaque de l'ADN dans les cellules tumorales, sinon la tumeur n'est pas suffisamment perfusée et donc résistante à la

radiothérapie, contrairement aux tissus voisins). Ce traitement peut être utilisé pour détruire des cellules cancéreuses et pour soulager la douleur, notamment dans le cas de métastases osseuses. Le hardware du système a été fourni par IGT, entreprise française et la sonde est en fabrication chez Imasonic en France également.

6. Quels sont les défis techniques et logistiques actuels à la mise en place du MRgHIFU dans un service de radiothérapie pré-existant ?

Texte :

Concernant la mise en place du système, tout sera à régler et à tester dès l'arrivée du HIFU, notamment le générateur, le boîtier d'adaptation d'impédance, l'automatisation du déclenchement des tirs HIFU calé sur la respiration du patient. Avoir une méthode de traitement reproductible et adaptable.

7. Pour quand voyez-vous une mise en place de cette technologie dans un service pré-existant des HUG ?

Tout d'abord, il faut le temps de fabrication de la nouvelle sonde (environ 7-8 mois). Ensuite, le temps de faire les tests, d'effectuer les réglages et de mettre le tout en place. Les tests sur les patients devraient être prévus dans 1 an et demi - 2 ans.

Texte :

Mise en place dans les locaux entre 1 et 2 ans.

8. Savez-vous si cette méthode est déjà utilisée de manière courante à l'étranger ?

- **Si oui, connaissez-vous des physiciens, médecins et/ou TRMs qui pourraient nous renseigner davantage sur le sujet ?**

Cette méthode est utilisée à Bordeaux, Lyon et à Paris.

Sylvain Terra (médecin RO)

Texte :

Les HIFU sont déjà utilisés pour traiter les fibromes utérins et la prostate de manière assez répandue, mais je ne connais pas de médecin le pratiquant.

9. D'après vous, quel est l'intérêt de l'utilisation d'une telle technique en clinique ?

Texte :

L'intérêt de cette technique est qu'elle est non invasive, ne nécessite pas d'hospitalisation longue, précise, sans recommandation de dose ou de traitement maximal puisque ce n'est que du chauffage, pas de risque lié à une infection ou à une cicatrisation difficile, pour une ablation elle est totalement non ionisante.

10. Avec l'arrivée du MR-Linac, cela ne va-t-il pas accélérer le développement de cette méthode?

Je ne pense pas que l'on puisse combiner cette technique avec un MR-Linac. De plus, quand nous associons HIFU et radiothérapie, d'abord nous faisons le HIFU et quelques heures après la radiothérapie. Ce n'est pas quelque chose de simultané.

11. Les traitements sont réalisés sur quel type d'IRM ?

Ici, nous effectuons le MRgHIFU sur une IRM 3T car c'est plus précis (plus de signal). Mais il peut être réalisé également sur une IRM 1,5T.

12. Quelles autres localisations peuvent être traitées à l'aide de cette technique ?

Cette technique peut être utilisée pour tout type de cas, il suffit d'adapter la sonde en fonction de ce dernier. Cependant, la tumeur doit être clairement visible à l'IRM (donc certains cas ne pourront pas être traités) et l'obésité constitue un facteur limitant pour le traitement par HIFU.

13. Voyez-vous d'autres limitations par rapport au patient pour ce genre de traitement ?

Si la tumeur est trop profonde, trop large ou si elle est localisée trop proche du poumon car il faudrait absolument éviter de le toucher. Les sondes sont adaptées afin d'avoir un maximum de balayage, une large fenêtre acoustique afin que les ultrasons ne soient pas focalisés dans une petite zone, ce qui créerait des brûlures.

14. Qu'est-ce qui a été amélioré suite à l'ancienne sonde utilisée ?

Le premier problème a été la fenêtre acoustique qui n'était pas optimale car les ultrasons n'arrivaient pas jusqu'au point focal endommageant les tissus sous-cutanés sans arriver à la

tumeur. Le deuxième est le fait que la sonde était plate et tous les émetteurs d'ultrasons n'avaient pas le point focal au même endroit sans faire un changement de phase. Le fait d'avoir un transducteur courbé, où les transducteurs sont déjà orientés est un meilleur point.

II - Entretien Dr Z. T., chef de clinique du service de radio-oncologie des HUG

1. Est-ce que le MRgHIFU peut être utilisé en association avec la radiothérapie?

- Si oui, dans quel but ?

En terme d'ablation, il ne me semble pas qu'il y ait de projet actuel associant l'HIFU à la radiothérapie. Cela pourrait peut-être permettre un complément ablatif pour traiter la lésion de manière microscopique. Ceci dit, cela reste à discuter et il n'y a pas de projet d'étude sur le sujet, à ma connaissance, étant donné les difficultés géométriques liées à l'utilisation de l'HIFU. Par contre, nous travaillons actuellement avec la technique de l'HIFU avec des doses dites "réchauffées". On cherche à maintenir la lésion à une température entre 41 et 43 °C pour utiliser l'effet de l'hyperthermie. Ainsi, on va essayer de réchauffer une zone correspondant à la lésion suite au traitement de radiothérapie. On entre ainsi dans un concept associant l'hyperthermie et la radiothérapie, ce qui est bien différent de l'ablation et bien validé aujourd'hui. On a des machines dédiées permettant soit une hyperthermie profonde, soit plus superficielle et l'idée est d'essayer d'exploiter au mieux les caractéristiques physiques de cette technique pour une hyperthermie plus stable dans le temps et plus précise. Ceci dans le but, finalement, de combiner, pour divers projets, la radiothérapie standard curative avec de l'hyperthermie faite avec de l'HIFU.

2. Dans quelle mesure apporterait-elle un plus et/ou complément aux méthodes de traitements standards actuels ?

Associer l'hyperthermie à la radiothérapie permet d'augmenter l'index thérapeutique par le biais d'une augmentation nette de l'effet tumoricide comparée à l'utilisation de la radiothérapie seule. Il existe de multiples études randomisées démontrant cela donc nous avons un support de la littérature très solide.

Après, il existe plusieurs techniques déjà sur le marché pour parvenir à chauffer des tissus, notamment par l'utilisation de "micro-waves". Maintenant, l'intérêt de l'HIFU réside dans le guidage de la thermométrie bien contrôlé par l'IRM et très précis.

3. Quels traitements utilisés aujourd'hui en oncologie peuvent-ils être remplacés par le MRgHIFU ? Et pourquoi ?

Je ne parlerais pas de remplacement mais plutôt de complémentarité, dans le cas de l'hyperthermie dans tous les cas. Avec cette technique, on arrive à avoir à parité de dose, un effet tumoricide plus élevé. Ceci dans le but d'améliorer le contrôle local des tumeurs et le pronostic de certaines d'entre-elles. On cherche à utiliser l'effet synergique qu'apporte l'hyperthermie à la radiothérapie pour également éviter une escalade de doses dans les traitements. Pour l'instant, tous les essais à ma connaissance ont gardés les mêmes doses que pour les traitements "classiques" et utilisé l'hyperthermie pour un meilleur contrôle. En somme, l'hyperthermie peut être comparée à un traitement additif de chimiothérapie si l'on veut expliquer son utilité première. L'hyperthermie est donc un radiosensibilisateur, un des plus puissants dont nous disposons d'ailleurs.

4. Biologiquement, comment agissent les ultrasons focalisés au niveau des tissus traités?

On a un système radiobiologique qui met en cause des protéines heat shock qui s'accumulent avec la chaleur. Il y a aussi une question d'oxygénation des tissus, qui sont mieux vascularisés (et donc oxygénés). Ceci augmente l'effet tumoricide de la radiothérapie, par augmentation des lésions de l'ADN. Si vous regardez dans la littérature, il y a différents mécanismes activés à certaines températures qui permettent cette augmentation.

Après c'est autre chose lorsqu'on utilise l'HIFU d'une manière ablative. Dans ce cas là, on monte jusqu'à des températures de 60-65°C. On va plutôt chercher à causer des nécroses coagulatives.

5. Quels critères sont-ils appliqués à la décision d'utiliser ce type de traitement ?

On différencie deux types d'hyperthermie. D'abord, la superficielle qui permet le traitement jusqu'à 3-4 cm de profondeur. Il y a des applicateurs dédiés pour ce type de traitement. On traite surtout les rechutes des cancers mammaires déjà irradiés, les tumeurs de la tête, du cou ou encore les mélanomes. En somme, cela représente des lésions tumorales très en surface, sous la peau. Ensuite, il y a l'hyperthermie profonde, qui demande donc un réchauffement plus en profondeur. Ceci concerne, par exemple, les sarcomes, les cancers du col utérin, de la vessie, du foie ou encore du pancréas. Donc, l'idée de l'HIFU guidé par IRM est de traiter précisément ces pathologies relativement profondes.

Les HUG vont acquérir un appareil dédié à de l'hyperthermie superficielle avec un système de "micro-waves" et utiliser le système MRgHIFU pour l'hyperthermie profonde, une fois développé.

6. Quels effets sur la qualité de vie des patients peut apporter un traitement par MRgHIFU comparé aux traitements utilisés aujourd'hui ?

En terme de qualité de vie, il y a très peu d'impact. C'est un traitement qui n'a pratiquement pas de toxicité. Cependant, c'est tout de même une charge non-négligeable pour les patients, qui doivent rester plus longtemps dans le service. En effet, l'hyperthermie est à faire au minimum deux fois par semaine suite à la séance de traitement, ce qui dure approximativement 1h30. On a environ 30 minutes pour augmenter la température sur la région jusqu'à 41-43°C et ensuite il faut la maintenir pendant 60-90 minutes, à l'aide d'une thermométrie pour la monitorer. Cela demande donc un workflow plus chargé pour le patient et pour le personnel.

7. Concrètement, comment est organisé un tel traitement ?

On commence par la séance de radiothérapie et à la suite de celle-ci, on applique l'hyperthermie. Il y a différents schémas d'hyperthermie, mais on y fait au minimum deux à trois fois par semaine sur un traitement de radiothérapie qui se fait habituellement 5 fois par semaine.

Concernant la radiothérapie, le plan de traitement reste identique à celui dit "standard".

Le patient passe tout de même quelques heures de plus à se faire traiter.

8. Quelles sont les difficultés rencontrées dans la mise en place du MRgHIFU ?

Pour l'instant, nous sommes dans une phase expérimentale où l'on utilise principalement des fantômes pour faire des simulations ex-vivo. Mais les limitations principales restent techniques. Il faut avoir des applicateurs qui puissent recouvrir toute la surface et assurer une thermométrie correcte pour la surface tumorale que l'on veut traiter. Je vous laisserai consulter M. R. S. pour tous ces aspects techniques car il pourra vous donner plus de précision sur les applicateurs et leur couverture...

9. Quels sont les besoins réels pour cette technique actuellement à Genève?

Le bénéfice clinique de l'hyperthermie étant clair, je pense que certains cliniciens en feront la demande une fois cette technique développée. On sait que cela fonctionne alors lorsque cela sera bien mis en place, il faudra juste l'infrastructure et le workflow adéquats.

L'hyperthermie est utilisée et remboursée aujourd'hui avec d'autres techniques. Cependant, elle est à ma connaissance uniquement utilisée à Aarau, ce qui limite l'accès pour les patients. J'entrevois donc de réels besoins pour cette technique également, notamment en Suisse romande.

10. Où en sommes-nous actuellement dans l'application du MRgHIFU à la clinique aux HUG? Dans combien de temps verrons-nous les premières applications cliniques ?

Je dirai que cela dépend de l'aspect financier. Nous essayons actuellement de nous incorporer dans des études afin d'obtenir des participations financières. L'avancée de l'étude et la mise en place d'une telle structure demandent d'avoir du personnel à plein temps, des outils technologiques relativement onéreux... Donc le financement influence fortement cela. Mais pour l'instant, il y a des résultats très prometteurs. Si je devais estimer maintenant le temps pour les premières applications, je dirais dans un ou deux ans.

11. Savez-vous si cette méthode est déjà utilisée de manière courante à l'étranger ?

- Si oui, connaissez-vous des physiciens, médecins et/ou TRMs qui pourraient nous renseigner davantage sur le sujet ?

Je sais qu'il y a quelques centres qui commencent à s'y intéresser mais cela reste encore expérimental à ma connaissance.

12. Cette technique devrait-elle être enseignée aux TRMs au cours de leurs formations ? Ajouteriez-vous cette technique dans vos enseignements ?

Sûrement, une fois que la technique sera totalement développée. Nous aurons besoin de TRMs, notamment pour le contrôle de la thermométrie avec l'IRM. Donc, oui bien sûr.

III - Entretien Monsieur O. N., TRM du service de radio-oncologie des HUG

1. Que connaissez-vous du MRgHIFU ? En avez-vous déjà entendu parlé ? Et par qui ?

Absolument pas, mais effectivement délivrer de l'énergie thermique j'en ai entendu parler et il y a d'autres moyens, d'autres machines et équipements qui le permettent.

Je sais que dans notre service il y a quelque chose qui doit se mettre en place. Par contre, je ne sais pas exactement comment cela va se dérouler car nous avons peu d'informations et par fragments. Dans notre service, il y aura un appareil d'hyperthermie qui sera installé dans une des salles et qui va permettre de coupler le dépôt d'énergie thermique et le traitement.

2. Savez-vous que cette technique est actuellement à l'étude afin de pouvoir la mettre en place pour une activité clinique de routine ? Qu'en pensez-vous concernant l'impact que cela peut avoir sur le quotidien des TRM en radio-oncologie ?

C'est difficile de se projeter, après je pense que c'est un appareil qui ne prend pas énormément de place. Mais on est confiné et à l'intérieur de Genève, on a pas la possibilité de s'étendre. On a vraiment un nombre de pièce qui est limité.

C'est difficile de savoir comment cela va se dérouler mais c'est bien qu'il existe cette nouvelle technique qui est très efficace et ça on le sait depuis très longtemps. Ensuite, c'est la mise en oeuvre qui est plus délicate et c'est vrai qu'aujourd'hui si on peut coupler cette technique à l'IRM, on avance dans les thérapies.

3. Qu'en pensez-vous vis-à-vis de l'organisation du service ?

L'organisation, c'est délicat car probablement il y aura une nécessité de techniciens. Je ne sais pas quelle est la place du technicien par rapport à cette technique. Alors est-ce que ce dernier va s'approprier quelque chose ? Je pense car en tout cas en France, il y a des manipulateurs qui sont vraiment spécialisés pour faire des ultrasons. Ici je pense que ça doit être la même chose, mais je ne connais pas suffisamment les établissements et le rôle des techniciens dans ces derniers.

Par contre, je pense que c'est quelque chose que les techniciens peuvent s'approprier avec les médecins. Cela sous-entend qu'il faudra se déplacer, plus de personnel (de ressources

humaines), ce qui est une chose toujours un peu délicate. Si on collabore avec un autre service, il risque d'y avoir des tributaires de l'organisation du service et donc des décalages d'horaire. C'est le côté organisation de chaque service, aller dans un autre service est toujours un peu délicat.

4. Seriez-vous prêt à être formé à l'utilisation de cette technique au temps voulu?

C'est quelque chose que l'on a jamais discuté au sein du service. Je pense qu'il y a toujours des gens intéressés par des nouvelles technologies, c'est le côté intéressant. C'est ce qui permet justement d'éviter la routine et une opportunité pour essayer de comprendre comment ça fonctionne et de mettre en place les choses. C'est toujours intéressant quand c'est quelque chose de neuf et de le mettre sur pied. Cela permet également de faire des études, des présentations de la technique lors de congrès et d'améliorer l'image du service ainsi que du département.

5. Comment se déroule les formations des TRM au sein de votre service lors de l'arrivée d'un nouvel appareil ?

Généralement c'est à la demande de la hiérarchie, pour la recherche de personnes intéressées afin de mettre en place un groupe de travail. Il y a souvent des volontaires à intégrer ce dernier. Avant d'avoir l'appareil, certaines personnes vont aller dans un centre déjà doté du même appareil afin de voir si ce dernier est approprié au service et voir comment il fonctionne dans le but de transmettre ensuite leur savoir au reste de l'équipe.

6. Dans quelles mesures, ces techniques multimodales modifieraient-elles la pratique des TRMs et leurs formations?

Si je me réfère un peu à ce qu'il se passe aujourd'hui dans le service avec le groupe de techniciens qui se déplacent en médecine nucléaire pour faire des examens chaque semaine, l'impact est surtout organisationnel. Il y a une réduction du nombre de technicien au sein du service pour un certain créneau horaire ce qui peut avoir des répercussion sur le maintien du planning journalier. Mais je pense que cela sera gérable lors de la mise en place de cette nouvelle machine.

Mis à part l'organisation, je pense que c'est un plus pour les techniciens car c'est un savoir et une technologie qu'on s'approprie, ce qui est un bénéfice.

7. Cette technique devrait-elle être enseignée aux TRMs au cours de leurs formations ?

Si c'est quelque chose que l'on utilise quotidiennement, chaque semaine, je pense que ça mérite une transmission à l'école afin de présenter cette technique aux étudiants sans forcément rentrer dans les détails. Mais je pense que ça doit faire partie du programme. Comme toutes les technologies qui sont mises à implémenter dans les différents services.

8. Si on vous annonçait demain la mise en place de cette technique dans votre service, quelles seraient vos craintes ? Les sujets d'inquiétudes principaux ?

Je n'ai pas tellement de craintes, c'est quelque chose qui se mettra en place progressivement, le temps que le médecin puisse maîtriser l'outil. Après, on sait très bien que l'on aura pas énormément d'hyperthermie du jour au lendemain. Cela va demander plus de temps et une implication plus importante de la part de toute l'équipe et des médecins. Quand c'est une technique que l'on découvre, l'implication ne pose généralement pas de problème, on trouve facilement du temps car c'est intéressant. A mon avis tout ce qui n'est pas routinier ne pose pas de problèmes.

La seule crainte c'est le fait que ce soit à l'écart, dans un autre service, il va falloir donc consacrer plus de temps et on sait qu'il a toujours des paramètres inconnus qui vont se greffer. Quand tout n'est pas sur place, on sait que c'est un peu délicat et qu'il y aura des imprévus. Je pense quand dans une situation pareille, les imprévus sont statistiquement plus importants.

9. Pensez-vous que la communication avec les collègues des autres services (comme ceux de la MN) fonctionne bien ?

Je pense qu'il y a toujours un échange assez simple. Je pense que les collègues de MN sont devenus complémentaires, malgré le fait qu'il y a eu des moments où c'était un peu délicat. Surtout quand on met en place les choses, car on arrive dans un service où l'on ne sait pas toujours "qui fait quoi", comment les rôles de chacun sont définis. Dans un premier temps, j'imagine qu'il peut y avoir un espèce de flottement entre les techniciens des différents services car rien n'est protocolé et que les rôles ne sont pas définis.

10. Comment êtes-vous organisé avec le service de MN pour coordonner les centrages avec le planning du PET ?

Généralement, il y a des créneaux par journée qui sont fixés où la radio-oncologie peut demander des centrages en MN. Après il y a toujours des particularités où certains examens nécessitent peut-être une préparation particulière avec le besoin d'un médecin, ce qui peut poser quelques problèmes. Mais globalement, cela se passe très bien.

Le transfert des examens entre les deux services peut être parfois un soucis, si le format de ces derniers n'est pas adéquat par exemple.

IV - Entretien Monsieur A. G., TRM du service de radio-oncologie des HUG

1. Savez-vous ce qui va être mis en place au sein du service de radio-oncologie concernant l'hyperthermie?

Ils ne savent pas encore vraiment quelle machine acheter. J'ai entendu dire que ça allait être sûrement une machine hollandaise. Effectivement, la personne qui va vraiment mettre en place ce projet est hollandaise. Mais c'est à peu près tout ce que je sais. C'est vraiment un début de projet qui est en cours, prévu pour l'année prochaine.

2. De qui est formé le groupe de travail ? Est-ce que vous êtes le seul TRM présent dans ce dernier ?

Pour le moment, il n'y a qu'un seul technicien en radiologie médicale, un collègue qui arrivera prochainement dans le service ainsi qu'un TRM de remplacement. Il y aura également la présence d'un physicien et d'un médecin. Finalement, on m'a informé que ce n'était pas moi qui allais débiter ce projet, donc j'ai un peu décroché de celui-ci pour le moment.

3. Quelles difficultés au quotidien pourraient apporter cette nouvelle technique pour un TRM une fois installée ?

Ce sont des examens très long, c'est un peu près tout ce que j'ai appris de cette technique. Après nous pouvons nous poser la question de quoi faire pendant ce temps pour combler ces trous. Comme c'est un projet, je pense qu'il y aura beaucoup de choses à mettre en place. Au début, j'imagine qu'il y aura assez de choses à faire. Par la suite, est-ce qu'on arrivera pas à une certaine routine ?

Quand on sait que c'est une nouvelle technologie, on est assez content et on met tout en oeuvre, comme par exemple les différents protocoles. Je pense que cette mise en place prendra un temps considérable. Une autre difficulté qui peut être rencontrée au début est certainement le positionnement du patient.

4. Pensez-vous qu'il n'y aura qu'un seul TRM dédié pour cette machine ?

Oui, en tout cas, c'est ce qui a été décidé. Voir un deuxième TRM afin de remplacer le premier lors des vacances ou la participation à certains congrès. Après la question que je me suis posée, est-ce que les autres TRMs du service vont être formés à cette technique afin de mettre en place un tournus ? Malheureusement, je ne sais pas encore la réponse à cette question.

5. A priori, le fait qu'un seul TRM soit formé à l'utilisation d'HIFU ne poserait donc pas de problème avec le fonctionnement du service ?

Non, car nous avons quatre nouveaux TRMs et un nouveau chef qui sera lié à ce projet. Donc, je pense qu'il y aura assez de monde au sein du service pour pouvoir tourner.

6. Savez-vous s'il y aura des traitements couplés à la radiothérapie ou uniquement dans le but de faire de la thermo-ablation ?

On ne sait pas encore vers quoi on se dirige réellement. Comme il reste une bonne année avant la mise en service, j'en sais pas plus.

7. Quel délai est-il prévu pour la mise en place de cette machine ?

Si j'ai bien compris, au début de l'année prochaine.

8. Comment pensez-vous que la formation des autres TRM du service se déroulera ?

Il y a une équipe de base ou principale qui sera chargée de former les autres TRMs. Si par la suite il y a des soucis ou des questions particulières, c'est l'équipe de base qui doit intervenir. Cette dernière est généralement formée ailleurs, dans d'autres centres, pour aller voir comment la machine fonctionne.

9. Cette technique devrait-elle être enseignée aux TRMs au cours de leurs formations ?

Bien entendu, étant donné que nous avons des stagiaires qui viennent chez nous, ils vont être probablement formés pour l'hyperthermie. Effectuer un cours sur le sujet peut être intéressant afin que les étudiants ne soient pas surpris quand ils arriveront dans le service. De toute façon, toute nouvelle technologie devrait être effectivement enseignée.

10. Est-ce récurrent d'avoir peu et tardivement les informations lors de la mise en place d'une nouvelle machine ?

Le problème est que le chef concerné n'est pas encore arrivé. On pensait avoir ce nouvel appareillage déjà cette année et cela a été repoussé à l'année prochaine. Cela dépend également du budget, comme par exemple pour l'hyperthermie, il y a plusieurs choix au niveau des machines. On va essayer de comparer les prix et les différentes possibilités que nous pouvons avoir au niveau de la salle.

11. Est-ce que l'avis du TRM est pris en compte lors du choix d'une nouvelle machine ?

Oui, nous avons le droit de donner notre avis. Car c'est quand même nous qui allons utiliser cette machine mais après ça reste un choix commun avec les physiciens et les médecins. Des réunions sont généralement organisées afin de prendre les décisions.

12. Quelles seraient les sujets d'inquiétudes principaux à la mise en place de cette technique ?

C'est surtout de savoir combien de temps prendra la réalisation des examens, le nombre de patient que nous allons avoir, quels bénéfices nous allons avoir par rapport aux traitements et enfin, est ce que tous les TRMs du service pourront utiliser cette technique.

13. Comment les premiers patients sont-ils informés sur le fait que ce soit une nouvelle machine qui est utilisée ?

Au début, c'est souvent des études qui sont réalisées. Lors de la première consultation avec le médecin et l'infirmière, les patients sont informés sur le déroulement de l'examen ainsi que des éventuels effets secondaires. Les patients sont prévenus qu'ils sont les premiers à être traités avec cette nouvelle machine.

14. Si cette technique devait être couplée à l'IRM, que voyez-vous comme problèmes potentiels ?

Nous faisons déjà des centrages PET-IRM donc je pense que ça ne poserait pas de problèmes particuliers. C'est plutôt un inconvénient, un encombrement de temps pour les patients, le fait qu'ils doivent changer de service et moins pour les TRMs.

Après avoir un IRM dans le service est quelque chose de compliqué. Notamment pour l'achat, les travaux à effectuer afin de moduler une salle compatible avec l'IRM.

Rapport-Gratuit.com

V - Formulaire de consentement éclairé et libre

h e d s

Haute école de santé
Genève

Filière Technique en radiologie médicale

Formulaire de consentement éclairé et libre

La loi fédérale sur la protection des données (LPD) du 19 juin 1992, protège la personnalité et les droits fondamentaux des personnes qui font l'objet d'un traitement de données (art.1).

Dans le cadre de leur formation et de la réalisation de leur travail de bachelor, les étudiant-e-s de la Haute école de santé de Genève sont appelé-e-s à travailler avec des données personnelles et sensibles qui touchent à la santé et/ou à la sphère privée des personnes interrogées.

En référence à la LPD, les personnes doivent donner leur consentement libre et éclairé par écrit pour la récolte et le traitement anonyme des données les concernant.

Ainsi, la personne soussignée :

- certifie avoir été informée sur les objectifs et la procédure de l'étude (feuille d'information) ;
- affirme avoir lu attentivement et compris les informations écrites fournies, informations à propos desquelles elle a pu poser toutes les questions qu'elle souhaitait ;
- atteste qu'un temps de réflexion suffisant lui a été accordé ;
- a été informée qu'elle pouvait interrompre à tout instant sa participation à cette étude sans préjudice d'aucune sorte ;
- consent à ce que les données recueillies pendant l'étude puissent être transmises à des personnes extérieures, elles-mêmes tenues de respecter la confidentialité de ces informations.

Madame / Monsieur

Nom ...LORTON..... Prénom ...Orane.....

autorise l'étudiant-e ou les étudiants

Nom ...Cristina..... Prénom ...Rita.....

Nom ...Silvia..... Prénom ...Leticia.....

à travailler avec les données sensibles qu'il-elle-s lui-leur a livré.

Fait à ...Genève..... le ...21.10.17.....

Signature de la personne concernée :



Formulaire de consentement éclairé et libre

La loi fédérale sur la protection des données (LPD) du 19 juin 1992, protège la personnalité et les droits fondamentaux des personnes qui font l'objet d'un traitement de données (art.1).

Dans le cadre de leur formation et de la réalisation de leur travail de bachelor, les étudiant-e-s de la Haute école de santé de Genève sont appelé-e-s à travailler avec des données personnelles et sensibles qui touchent à la santé et/ou à la sphère privée des personnes interrogées. En référence à la LPD, les personnes doivent donner leur consentement libre et éclairé par écrit pour la récolte et le traitement anonyme des données les concernant.

Ainsi, la personne soussignée :

- certifie avoir été informée sur les objectifs et la procédure de l'étude (feuille d'information) ;
- affirme avoir lu attentivement et compris les informations écrites fournies, informations à propos desquelles elle a pu poser toutes les questions qu'elle souhaitait ;
- atteste qu'un temps de réflexion suffisant lui a été accordé ;
- a été informée qu'elle pouvait interrompre à tout instant sa participation à cette étude sans préjudice d'aucune sorte ;
- consent à ce que les données recueillies pendant l'étude puissent être transmises à des personnes extérieures, elles-mêmes tenues de respecter la confidentialité de ces informations.

Madame / Monsieur

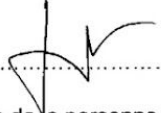
Dr Thomas Zilli
Médecin adjoint agréé
Service de radio-oncologie
HUG

Nom Prénom

autorise l'étudiant-e ou les étudiants

Nom *Cuata* Prénom *Perle*
Nom *Sime* Prénom *Helena*

à travailler avec les données sensibles qu'il-elle-s lui-leur a livré.

Fait à *Genève*, le *30/03/2017* le


Signature de la personne concernée :

Formulaire de consentement éclairé et libre

La loi fédérale sur la protection des données (LPD) du 19 juin 1992, protège la personnalité et les droits fondamentaux des personnes qui font l'objet d'un traitement de données (art. 1).

Dans le cadre de leur formation et de la réalisation de leur travail de bachelor, les étudiant-e-s de la Haute école de santé de Genève sont appelé-e-s à travailler avec des données personnelles et sensibles qui touchent à la santé et/ou à la sphère privée des personnes interrogées. En référence à la LPD, les personnes doivent donner leur consentement libre et éclairé par écrit pour la récolte et le traitement anonyme des données les concernant.

Ainsi, la personne soussignée :

- certifie avoir été informée sur les objectifs et la procédure de l'étude (feuille d'information) ;
- affirme avoir lu attentivement et compris les informations écrites fournies, informations à propos desquelles elle a pu poser toutes les questions qu'elle souhaitait ;
- atteste qu'un temps de réflexion suffisant lui a été accordé ;
- a été informée qu'elle pouvait interrompre à tout instant sa participation à cette étude sans préjudice d'aucune sorte ;
- consent à ce que les données recueillies pendant l'étude puissent être transmises à des personnes extérieures, elles-mêmes tenues de respecter la confidentialité de ces informations.

Madame / Monsieur

Nom NOUVEAU..... Prénom Olivier.....

autorise l'étudiant-e ou les étudiants

Nom Cusola..... Prénom Perle.....

Nom Simeon..... Prénom Helena.....

à travailler avec les données sensibles qu'il-elle-s lui-leur a livré.

Fait à Genève HEG..... le 16.06.2017.

Signature de la personne concernée :



Formulaire de consentement éclairé et libre

La loi fédérale sur la protection des données (LPD) du 19 juin 1992, protège la personnalité et les droits fondamentaux des personnes qui font l'objet d'un traitement de données (art.1).

Dans le cadre de leur formation et de la réalisation de leur travail de bachelior, les étudiant-e-s de la Haute école de santé de Genève sont appelé-e-s à travailler avec des données personnelles et sensibles qui touchent à la santé et/ou à la sphère privée des personnes interrogées. En référence à la LPD, les personnes doivent donner leur consentement libre et éclairé par écrit pour la récolte et le traitement anonyme des données les concernant.

Ainsi, la personne soussignée :

- certifie avoir été informée sur les objectifs et la procédure de l'étude (feuille d'information) ;
- affirme avoir lu attentivement et compris les informations écrites fournies, informations à propos desquelles elle a pu poser toutes les questions qu'elle souhaitait ;
- atteste qu'un temps de réflexion suffisant lui a été accordé ;
- a été informée qu'elle pouvait interrompre à tout instant sa participation à cette étude sans préjudice d'aucune sorte ;
- consent à ce que les données recueillies pendant l'étude puissent être transmises à des personnes extérieures, elles-mêmes tenues de respecter la confidentialité de ces informations.

Madame / Monsieur

Nom Guerreiro Prénom Alexandre

autorise l'étudiant-e ou les étudiants

Nom Frank Prénom Perle

Nom Sime Prénom Helena

à travailler avec les données sensibles qu'il-elle-s lui-leur a livré.

Fait à Genève le 22.6.2017

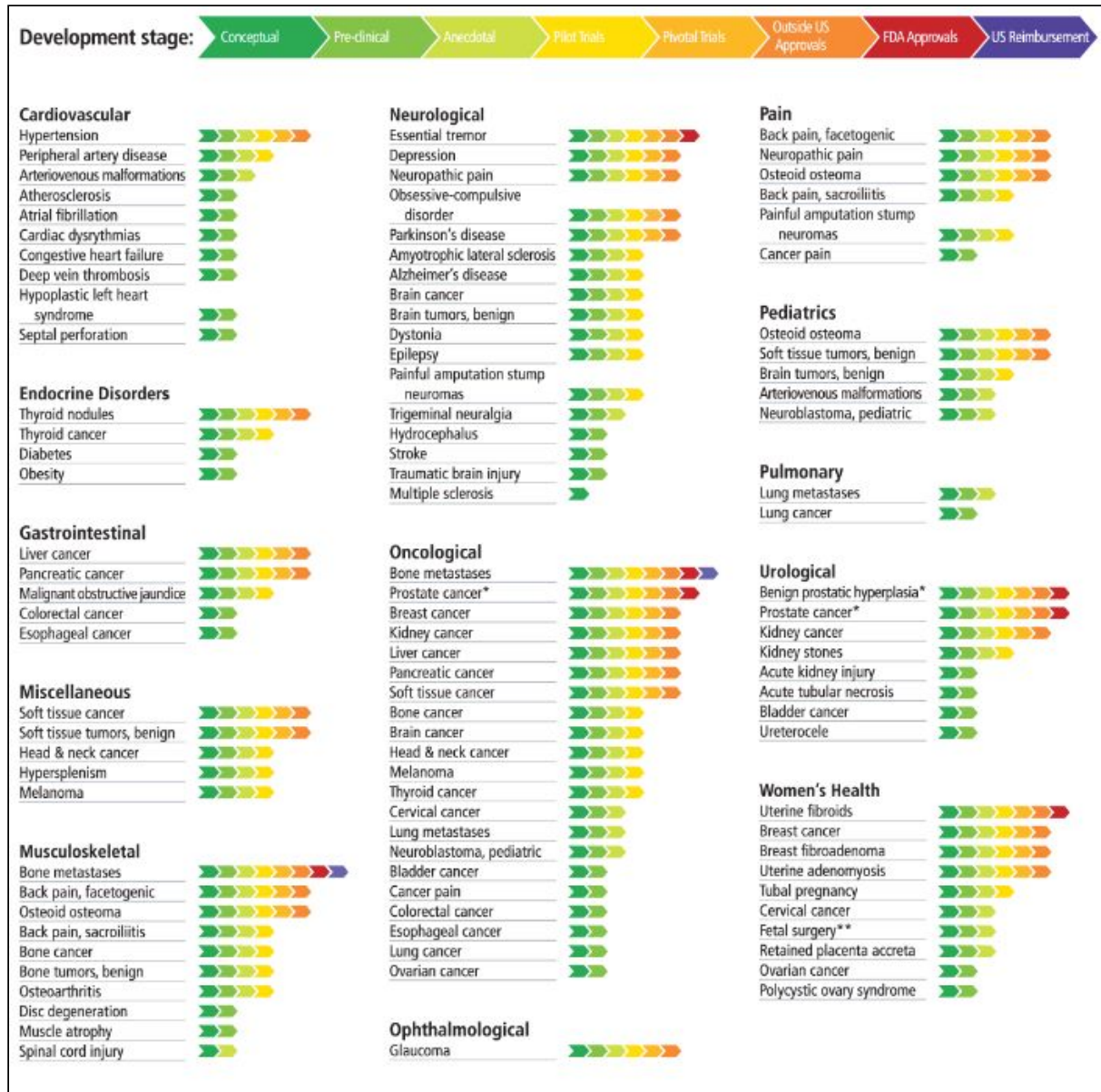
Signature de la personne concernée :

E. Guerreiro

VI - Annexe 1 de l'OPAS p. 104 (du 29 septembre 1995, etat le 1er juillet 2017)

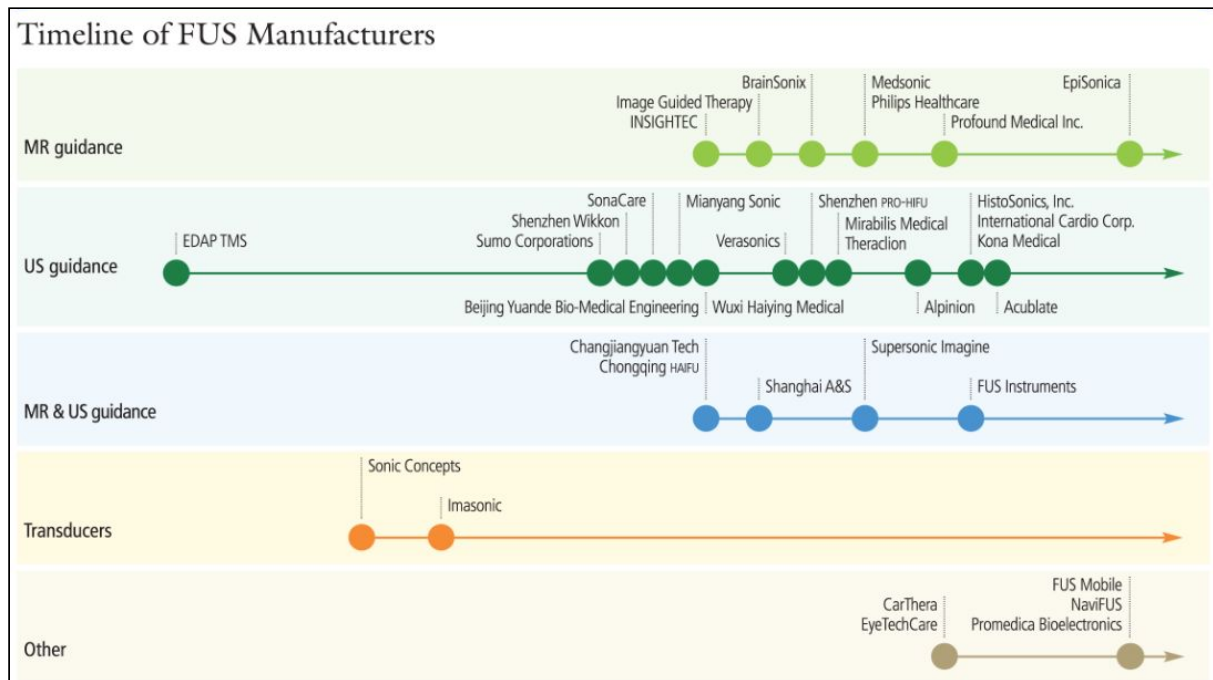
832.112.31		Assurance en cas de maladie et d'accidents	
Mesure	Obligatoire- ment à la charge de l'assurance	Conditions	Décision valable à partir du
Dissectomie percutanée par fluoroscopie et contrôle CT	Non		1.1.2014
Implantation transpérinéale d'un ballon biodégradable	Non	Dispositif d'écartement entre la prostate et le rectum en cas d'irradiation percutanée de la prostate.	1.1.2015
Hyperthermie superficielle régionale lors de traitement antitumoral combiné avec une radiothérapie externe ou une brachythérapie	Oui	Pour les indications suivantes: – Récidive d'un carcinome mammaire à la poitrine/paroi thoracique inopérable, dans une zone déjà irradiée – Métastases ganglionnaires liées à une tumeur ORL inopérable, dans une zone déjà irradiée – Métastases ganglionnaires superficielles et récurrence locale en cas de mélanome malin – Récidive locale de tumeur avec symptômes de compression dans les situations palliatives Les traitements se font dans une clinique rattachée au Swiss Hyperthermia Network. Indications par son <i>tumorboard</i> .	1.1.2017
Hyperthermie profonde régionale lors de traitement tumoral combiné avec une radiothérapie externe ou une brachythérapie	Oui	Pour les indications suivantes: – Cancer du col de l'utérus, en cas de contre-indications pour une chimiothérapie ou dans une zone déjà irradiée – Carcinome de la vessie (maintien des fonctions), en cas de contre-indications pour une chimiothérapie ou dans une zone déjà irradiée – Cancer du rectum (maintien des fonctions), en cas de contre-indications pour une chimiothérapie ou en cas de récurrence dans une zone déjà irradiée – Sarcome des tissus mous (maintien des fonctions), en cas de contre-indications pour une chimiothérapie – Cancer du pancréas, tumeur locale primaire, inopérable, à un stade avancé Les traitements se font dans une clinique rattachée au Swiss Hyperthermia Network. Indications par son <i>tumorboard</i> .	1.1.2017 jusqu'au 31.12.2018
10 Médecine complémentaire			
Acupuncture	Oui	Pratiquée par des médecins titulaires d'une attestation de formation complémentaire en acupuncture délivrée conformément au programme de formation complémentaire du 1 ^{er} juillet 2015 «Acupuncture et pharmacothérapie chinoise – MTC (ASA)» ³⁰⁰ .	1.7.1999/ 1.1.2012/ 1.8.2016
³⁰⁰ Le document peut être consulté à l'adresse suivante: www.bag.admin.ch/ref .			

VII - Illustration de l'avancées des études en fonction des pathologies traitées



Tiré de : Focused Ultrasound Foundation, S. d.

VIII - Illustration répertoriant les différents constructeurs impliqués dans la production d'équipements HIFU



Tiré de : Focused Ultrasound Foundation, S. d.