



(51) Classification internationale des brevets :
A61N 7/00 (2006.01) A61B 8/08 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2014/052539

(22) Date de dépôt international :
7 octobre 2014 (07.10.2014)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
1359727 8 octobre 2013 (08.10.2013) FR

(71) Déposants : EDAP TMS FRANCE [FR/FR]; 4 - 6 Rue du Dauphiné, Parc d'activité La Poudrette Lamartine, F-69120 Vaulx-en-velin (FR). INSERM (INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RECHERCHE MEDICALE) [FR/FR]; 101 Rue De Tolbiac, F-75654 Paris Cedex 13 (FR).

(72) Inventeurs : MELODELIMA, David; 2 Résidence du Parc, F-38300 Ruy (FR). VINCENOT, Jérémy; 2210 Route de Pélussin, F-69420 Les Haies (FR). BLANC, Emmanuel; 23, route de Champagne, Le Castellard N° 16, F-69370 Saint Didier Au Mont D'or (FR).

(74) Mandataires : THIBAULT, Jean-Marc et al.; Cabinet Beau de Loménie, 51 Avenue Jean Jaurès -, B. P. 7073, F-69301 Lyon Cedex 07 (FR).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), européen (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Suite sur la page suivante]

(54) Title : METHOD FOR CHARACTERISING AN ULTRASOUND WOUND IN ORGANIC TISSUES

(54) Titre : PROCEDE DE CARACTERISATION D'UNE LESION ULTRASONORE DE TISSUS ORGANIQUES

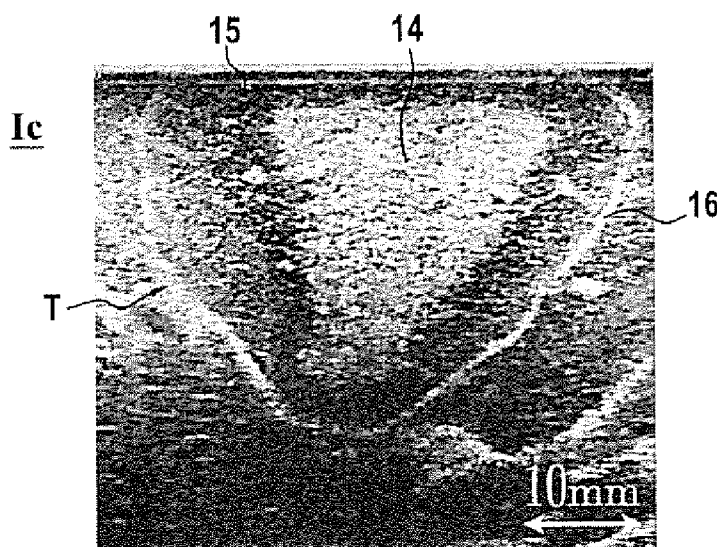


FIG.5

(57) Abstract : The invention relates to a method for characterising an ultrasound wound (T) in organic tissues, caused by the application of focused, high-intensity ultrasounds delivered by a probe having an emission surface with a toric geometry. Said method involves: obtaining, after a delay of at least two days from the end of the application of the ultrasounds, at least one image for characterising (Ic) the organic tissues; detecting the presence of a contrast line (16) in the characterisation image (Ic); and determining the extent of the ultrasound wound on the basis of the contrast line (16).

(57) Abrégé : Le procédé de caractérisation d'une lésion ultrasonore (T) de tissus organiques, réalisée par l'application d'ultrasons focalisés de haute intensité délivrés par une sonde dont la surface d'émission présente une géométrie torique, consiste à acquérir après un délai d'au moins deux jours à compter de la fin de l'application des ultrasons, au moins une image de caractérisation (Ic) des tissus organiques, à détecter dans l'image de caractérisation (Ic) la présence d'un liseré de contraste (16), et à partir du liseré de contraste (16), à déterminer l'extension de la lésion ultrasonore.



Publiée :

— avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))

PROCEDE DE CARACTERISATION D'UNE LESION ULTRASONORE DE TISSUS ORGANIQUES

La présente invention concerne le domaine technique des ultrasons
5 focalisés de haute intensité dits HIFU (acronyme anglais pour High Intensity Focused Ultrasound) et elle vise plus précisément la caractérisation d'une lésion de tissus organiques réalisée par l'application d'ondes ultrasonores focalisées.

Dans le traitement des tumeurs cancéreuses solides localisées,
10 l'exérèse chirurgicale reste le plus souvent la meilleure option thérapeutique. En effet, elle permet de retirer le tissu cancéreux et, sous réserve que les marges chirurgicales soient négatives, de minimiser le risque de récurrence localisée.

Il existe toutefois deux contraintes à cette approche thérapeutique :

- 15 - le geste chirurgical est invasif et peut venir réduire le rapport bénéfice / risque du traitement,
- il convient de s'assurer que les marges chirurgicales sont négatives, c'est-à-dire que la totalité des cellules tumorales ont bien été retirées.

La technologie des ultrasons thérapeutiques HIFU apporte une
20 solution mini invasive intéressante. En effet, le principe consiste à focaliser un faisceau ultrasonore sur la zone tumorale à détruire appelée également zone cible. L'absorption de l'énergie ultrasonore par les tissus biologiques entraîne une importante augmentation de la température qui provoque la nécrose immédiate et irréversible des tissus au point de focalisation du
25 faisceau ultrasonore tout en épargnant les tissus intermédiaires situés entre le transducteur ultrasonore et le point de focalisation.

En revanche, le traitement étant non invasif, le problème du contrôle des marges du traitement est complexe. Lors de l'exérèse, le chirurgien a la possibilité de prélever des tissus biologiques, de les analyser et de vérifier les
30 marges de son geste pour décider de poursuivre ou non l'extension de l'intervention (analyse extemporanée). Ces prélèvements et analyses ne sont plus possibles dans un contexte de traitement non invasif par HIFU.

Plusieurs solutions sont envisageables pour répondre à ce problème. Toutes supposent en premier lieu une imagerie préopératoire ou peropératoire de qualité qui permettra de visualiser précisément la localisation de la zone de tissus à détruire. A ce stade, sont souvent établies
5 des marges thérapeutiques c'est-à-dire une distance minimum autour de la zone cible à laquelle le traitement doit être étendu. Lors du traitement, des dispositifs d'imagerie temps réel permettent d'imager l'organe à traiter, de visualiser la zone cible et de positionner le dispositif thérapeutique en regard de celle-ci. A l'issue du traitement, plusieurs solutions peuvent alors être
10 proposées pour contrôler les marges thérapeutiques selon que la lésion biologique réalisée est visible ou non avec les moyens d'imagerie embarqués dans le dispositif de traitement.

Lorsque la lésion biologique n'est pas visible (traitement par radiothérapie, traitement par ultrasons focalisés sur certains organes tels que
15 la prostate), des outils informatiques (fusion d'images multimodales) sont souvent utilisés pour confirmer que le positionnement du dispositif thérapeutique a bien été réalisé conformément à la planification préopératoire. Mais, malgré l'utilisation de ces outils de « recalage », il convient de pratiquer des marges thérapeutiques suffisamment larges pour
20 avoir la certitude que la totalité de la zone visée a été traitée.

Lorsque la lésion biologique réalisée est visible, l'observation visuelle des marges est possible et l'opérateur vérifie sur différents plans de coupe que la lésion biologique couvre toujours la totalité de la zone cible. Cependant, il convient encore de vérifier que la lésion biologique, telle que
25 visualisée, est bien représentative de la zone de tissu biologique détruite. L'image de la zone biologique détruite peut, par exemple, reposer sur la dé-vascularisation locale des tissus créée par le principe thérapeutique qui se traduira par un hypo signal sur l'imagerie IRM ou ultrasonore. Toutefois, la dé-vascularisation n'est pas absolument représentative de la mort cellulaire
30 et un risque de récurrence locale ne peut être totalement écarté.

Sauf à disposer d'un moyen d'imagerie strictement représentatif de la mort cellulaire compatible avec un examen non invasif, le problème du

contrôle des marges thérapeutiques lors de traitement mini invasif n'est pas entièrement résolu.

De nouvelles modalités d'imagerie ultrasonore, aussi appelée imagerie échographique, sont aujourd'hui développées pour tenter d'imager des
5 lésions tissulaires non observables en imagerie échographique conventionnelle de type mode B (mode brillance bidimensionnel).

Certaines reposent sur la différence d'élasticité des tissus après leur échauffement par le traitement par ultrasons (imagerie élastographique). Le document « *Performance assessment of HIFU Lesion Detection by Harmonic*
10 *Motion Imaging for Focused Ultrasound (HMIFU) : A 3-D Finite Element-based Framework with experimental Validation, Gary Y Hou et al, Ultrasounds in Medicine and Bioblogy, New York, NY, US, vol.37, n°12, 6 Septembre 2011* » présente une telle méthode. Ces méthodes sont complexes et nécessitent des systèmes d'imagerie spécifiques et coûteux, qui ne sont
15 pas universellement déployés.

Des algorithmes de traitement d'images spécifiques permettent parfois de rehausser les différences de contraste entre des tissus traités et non traités dans une image échographique conventionnelle de type mode B. Ces méthodes sont complexes et manquent souvent de robustesse pour être
20 appliquées en pratique clinique. Le document « *Ultrasound Image Enhancement for HIFU Lesion Detection and Measurement- Sheng Yan et al - 9th International Conference On Electronic Measurement & Instruments, 2009 – 16-19 Aug 2009, Beijing, China - Proceedings, IEEE, pages 4-193 - ISBN : 978-1-4244-3863-1 – section III Experimental result on HIFU monitor*
25 *image* » propose une telle méthode. Si le rehaussement des différences de contraste facilite la différenciation des tissus traités et non traités, ce que l'on appelle segmentation, il est encore nécessaire de recourir à des algorithmes puissants pour permettre une segmentation automatique des contours de la zone traitée. Le document « *Ultrasound Segmentation : A Survey, J. Alison*
30 *Noble, IEEE Transactions on Medical Imaging Vol 25, n°8, August 2006, pages 987-1010* », propose une revue des récents développements dans le

domaine de la segmentation et souligne la difficulté particulière de ce problème dans le domaine de l'imagerie ultrasonore.

Les méthodes de traitement d'image et de segmentation évoquées ci-dessus restent complexes et encore insuffisamment robustes pour être
5 utilisées de manière généralisée. Il apparaît ainsi le besoin de développer un procédé de caractérisation des lésions de tissus organiques traités par des méthodes non invasives ou mini-invasives telles que les traitements HIFU.

L'objet de l'invention vise donc un procédé de caractérisation d'une lésion ultrasonore de tissus organiques, réalisée par l'application d'ultrasons
10 focalisés de haute intensité délivrés par une sonde dont la surface d'émission présente une géométrie torique ou pseudo-cylindrique.

Selon l'invention, le procédé consiste :

- à acquérir après un délai d'au moins deux jours à compter de la fin de l'application des ultrasons, au moins une image de caractérisation des
15 tissus organiques traités,
- à détecter dans l'image la présence d'un liseré de contraste, et
- à partir du liseré de contraste, à déterminer l'extension de la lésion ultrasonore.

Selon des modes de réalisation particuliers, le procédé présente une
20 ou plusieurs des caractéristiques additionnelles suivantes, voire toutes ces caractéristiques :

- détecter, dans l'image de caractérisation, la présence d'un liseré de contraste fermé,
- identifier, dans l'image de caractérisation, la lésion ultrasonore à
25 l'intérieur du liseré de contraste,
- acquérir une image de caractérisation de nature ultrasonore et à identifier à l'intérieur du liseré de contraste de l'image de caractérisation ultrasonore, une zone hyperéchogène et une zone hypoéchogène localisée aux abords de la zone hyperéchogène et du liseré de contraste,
- 30 - acquérir une image de référence des tissus organiques avant l'application des ultrasons, pour visualiser la tumeur et à comparer cette

image de référence avec l'image de caractérisation afin de contrôler les marges thérapeutiques,

- traiter les images de référence et de caractérisation pour déterminer l'extension de la lésion ultrasonore,

5 - calculer un rapport entre la surface délimitée par la lésion ultrasonore sur l'image de caractérisation et la surface délimitée par la tumeur sur l'image de référence, pour en déduire un taux de marge d'extension de lésion,

10 - calculer à partir de plusieurs images de caractérisation et plusieurs images de référence, un rapport entre le volume délimité par la lésion ultrasonore sur les images de caractérisation et le volume délimité par la tumeur sur les images de référence pour en déduire un taux de marge d'extension de la lésion ultrasonore,

15 - acquérir l'image de caractérisation dans un délai compris dans une gamme allant de six à trente jours et de préférence de l'ordre de huit jours,

- caractériser la lésion de tissus organiques correspondant aux tissus du foie.

Le procédé de caractérisation défini ci-dessus ne contient pas d'étape visant à appliquer des ultrasons focalisés de haute intensité, et donc exclut
20 toute étape de traitement chirurgical ou thérapeutique du corps humain ou animal. Il ne vise qu'à caractériser une lésion qui aurait été provoquée par un tel traitement. Il peut comprendre une ou plusieurs étapes mises en œuvre avant un tel traitement, sans toutefois inclure le traitement.

Par ailleurs, un autre objet de l'invention est de proposer un procédé
25 de traitement et de caractérisation de tissus biologiques dans un corps humain ou animal, ce procédé comportant une étape de traitement incluant une étape d'application d'ultrasons focalisés de haute intensité, délivrés par une sonde dont la surface d'émission présente une géométrie torique ou pseudo-cylindrique, sur des tissus biologiques dans un corps humain ou
30 animal, et incluant le procédé de caractérisation défini ci-dessus.

Diverses autres caractéristiques ressortent de la description faite ci-dessous en référence aux dessins annexés qui montrent, à titre d'exemples non limitatifs, des formes de réalisation de l'objet de l'invention.

La **Figure 1** représente une sonde de thérapie à ultrasons dont la
5 surface d'émission présente une géométrie torique.

La **Figure 2** représente schématiquement l'utilisation d'une telle sonde pour le traitement de tissus organiques.

La **Figure 3** est une image échographique d'une tumeur avant traitement par HIFU.

10 La **Figure 4** est une image échographique, d'une lésion, acquise à la fin d'une application d'ultrasons.

La **Figure 5** est une image échographique, d'une lésion, acquise après un délai de huit jours à compter de la fin de l'application des ultrasons.

Dans la présente description, l'invention est décrite dans son application
15 à la caractérisation d'une lésion ultrasonore de tissus organiques, réalisée par l'application d'ultrasons focalisés de haute intensité. Ces ultrasons sont délivrés par une sonde de thérapie **1** représentée en **Fig. 1** et dont la surface d'émission présente une géométrie torique. Cette sonde de thérapie **1** est adaptée pour réaliser le traitement de tissus d'un être vivant
20 par l'intermédiaire d'ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU). La sonde de thérapie **1** comporte notamment un transducteur **2** comportant un ou plusieurs émetteurs ultrasonores **3** tels que par exemple des éléments piézoélectriques. Ces émetteurs ultrasonores **3** sont reliés par l'intermédiaire de câbles coaxiaux **5** via, un étage amplificateur **6** à un circuit de
25 commande **7** délivrant des signaux pour activer les émetteurs ultrasonores **3**. Le circuit de commande **7** n'est pas décrit plus précisément car sa réalisation fait partie des connaissances techniques de l'homme du métier. Ce circuit de commande **7** comporte ainsi classiquement un générateur de signal piloté qui est relié aux émetteurs ultrasonores par
30 l'intermédiaire de l'étage amplificateur **6**.

Le transducteur **2** présente une face **8** d'émission d'ondes ultrasonores focalisées sur une zone focale **Z**. Comme illustré plus particulièrement à

la **Fig. 2**, cette face d'émission **8** est une surface de révolution engendrée par la rotation autour d'un axe de symétrie **S** d'un segment de courbe concave ou convexe **9**, de longueur **l** et présentant un centre de courbure **C** qui se trouve à une distance **R** de l'axe de symétrie **S**, avec **R** différent de zéro. La surface de révolution **8** est engendrée par un segment d'arc de cercle de longueur **l**, de rayon **r** et avec un centre **c** qui se trouve à une distance **R** de l'axe de symétrie **S**, avec **R** différent de zéro. La géométrie de cette surface de révolution **8** est considérée comme présentant une géométrie torique.

10 Dans l'exemple illustré à la **Fig. 2**, le centre de courbure **C** et le segment de courbe **9** sont disposés du même côté de l'axe de symétrie **S**. Il est à noter qu'il peut être prévu que le centre de courbure **C** se trouve situé du côté opposé au segment de courbe **9**, par rapport à l'axe de symétrie **S**. Selon cette variante de réalisation, la face d'émission **8** est considérée
15 comme issue d'une géométrie torique croisée.

Selon l'exemple de réalisation illustré à la **Fig. 2**, la surface de révolution **8** est engendrée par un segment d'un arc de cercle dont la concavité est tournée vers l'axe de symétrie **S**. Bien entendu, la surface de révolution **8** peut être engendrée par un segment d'une courbe différente
20 d'un arc de cercle. Ainsi, la surface de révolution **8** peut être engendrée par un segment d'une courbe dont la distance **r** entre chaque point du segment de courbe et le centre de courbure **C** présente une variation continue (sans point d'inflexion) tel qu'un segment de courbe elliptique par exemple.

Tel que cela ressort de la description ci-dessus, la face d'émission **8**
25 du transducteur est de géométrie torique. D'une manière générale, la face d'émission **8** du transducteur présente une forme qui est fonction de la géométrie du segment de courbe engendrant la surface émettrice d'ultrasons par rotation autour d'un axe de symétrie, le segment de courbe pouvant présenter des formes diverses. Ainsi, par exemple, la face d'émission **8** peut
30 être engendrée par la translation de deux segments de courbe symétriques, selon une direction perpendiculaire au plan de profil contenant les deux segments de courbe. Chaque segment de courbe est de forme concave et de

longueur finie. Selon cette variante de réalisation, la face d'émission **8** présente une géométrie pseudo-cylindrique.

De manière connue, cette sonde ultrasonore **1** est positionnée par
abord extracorporel, peropératoire ou endocavitaire, de manière que la zone
5 focale **Z** des ondes ultrasonores ait pour effet de créer une lésion ultrasonore
des tissus organiques au niveau de la zone cible ou de traitement **T**
correspondant à la tumeur à traiter. La **Fig. 3** est un exemple d'image **Ir**
d'une zone cible **T** correspondant à la tumeur à traiter. Cette image dite de
référence **Ir** est une image préopératoire ou peropératoire de la zone cible **T**
10 réalisée avant le traitement HIFU.

Classiquement, la zone focale **Z** des ondes ultrasonores est déplacée
pour traiter l'ensemble de la zone cible **T**, afin d'obtenir une lésion
ultrasonore dans cette zone cible **T** c'est-à-dire une nécrose des tissus dans
cette zone. Un tel déplacement est obtenu par le déplacement de la sonde
15 ultrasonore **1** ou par le pilotage électronique des émetteurs ultrasonores **3**.
Cette phase d'application des ondes ultrasonores par la sonde **1** ne sera pas
décrite plus en détail car elle est bien connue de l'homme du métier et ne
fait pas partie de l'objet de l'invention.

Le procédé selon l'invention vise donc à caractériser une telle lésion
20 ultrasonore de tissus organiques dans la zone cible **T**, réalisée par
l'application d'ultrasons focalisés de haute intensité délivrés par la sonde
dont la surface d'émission présente une géométrie torique ou pseudo-
cylindrique. L'invention sera décrite dans la suite de la description dans son
application à l'exemple du foie. Nonobstant, elle peut s'appliquer aussi à
25 d'autres tissus organiques du corps humain comme par exemple, le
pancréas, les seins, l'utérus, les reins ou le placenta.

La **Fig. 4** représente une image de caractérisation dite initiale **Ici** de
la lésion ultrasonore, acquise dès la fin de l'application des ultrasons. Selon
l'exemple de réalisation décrit, la **Fig. 4** est une image échographique de la
30 zone cible **T** acquise à l'aide d'un système d'imagerie ultrasonore.
Nonobstant, il est bien entendu que l'invention ne se limite pas à des images

échographiques mais comprend également les images obtenues par IRM ou par scanner.

Il apparaît sur cette **Fig. 4**, une zone hyperéchogène **14**, caractéristique de la lésion ultrasonore. En effet, lors de l'échauffement par focalisation des ultrasons, les hépatocytes ou cellules du foie de la zone focale sont détruits. Dans cette zone nécrosée, de nombreuses cavités apparaissent. Chaque cavité est localisée au centre d'un lobule hépatite et coïncide avec la veine centrale. La présence de ces cavités ou espaces tissulaires explique l'aspect hyperéchogène de cette zone de lésion ultrasonore **14**.

Par ailleurs, l'image de caractérisation **Ici** montre également une zone hypoéchogène **15** localisée aux abords de la zone hyperéchogène **14**, et soumise, lors de l'application des ondes ultrasonores, à une élévation de température inférieure à la température de la zone hyperéchogène **14**. Dans cette zone hypoéchogène **15**, le traitement ultrasonore entraîne une lyse cellulaire, destruction des organites cytoplasmiques initialement présents dans les hépatocytes. La disparition de ces organites explique l'aspect hypoéchogène de cette zone de lésion **15** entourant la zone nécrosée **14**.

L'objet de l'invention est donc de caractériser la lésion ultrasonore **T** correspondant à la zone hyperéchogène **14** et à la zone hypoéchogène **15**. A cet effet, le procédé selon l'invention consiste tout d'abord à acquérir après un délai d'au moins deux jours à compter de la fin de l'application des ultrasons, au moins une image de caractérisation **Ic** des tissus organiques. Préférentiellement, le délai d'au moins deux jours est compris dans la gamme allant de six à trente jours et typiquement de l'ordre de huit jours. Cette image de caractérisation **Ic**, représentée en **Fig. 5**, est une image échographique de la zone traitée réalisée par un système d'imagerie ultrasonore mais il est clair qu'une telle image de caractérisation peut être obtenue par des systèmes d'imagerie de type différent.

Selon une caractéristique essentielle, le procédé consiste ensuite à détecter sur cette image de caractérisation **Ic**, la présence d'un liseré de contraste **16** en vue de déterminer l'extension de la lésion. Par liseré de

contraste, il est compris une ligne plus ou moins continue, de largeur faible et présentant une intensité lumineuse supérieure à celle des tissus environnants correspondant à un hyper signal. Le liseré de contraste **16** apparaît clair dans l'exemple illustré à la **Fig. 5**. Avantageusement, le
5 procédé consiste à détecter sur cette image, la présence d'un liseré de contraste **16** présentant un contour fermé.

Avantageusement, il apparaît que ce liseré peut aisément être détecté sur une image obtenue par imagerie ultrasonore conventionnelle, c'est-à-dire de type mode B (mode brillance bidimensionnel), largement disponible
10 aujourd'hui et à faible coût, sans nécessiter de recourir à des algorithmes complexes de traitement d'image visant à rehausser les contrastes insuffisants entre les zones traitées et non traitées. En effet, le procédé permet de détecter un liseré de contraste par détection d'une rupture d'impédance acoustique dans les tissus analysés, rupture d'impédance
15 acoustique qui est directement détectée et visible dans l'imagerie ultrasonore conventionnelle de type mode B sans nécessiter de traitement additionnel particulier.

Il doit être compris que lors du traitement HIFU, la chaleur apportée par l'émission ultrasonore entraîne une fragilisation de la membrane
20 plasmique des cellules périphériques. Cette membrane altérée devient alors poreuse. Par effet d'osmose, une forte quantité de calcium pénètre dans le cytoplasme. Si la cellule est toujours fonctionnelle, la régulation de la concentration intracellulaire en calcium est alors prise en charge par les mitochondries. Lorsque la concentration ionique augmente, la mitochondrie
25 convertit le calcium dissous en un précipité solide. Ce phénomène étant permanent, chaque mitochondrie devient alors un germe minéral permettant l'initialisation d'une croissance cristalline. Par la suite, une multitude de grains de calcium sont ainsi formés entraînant la formation du liseré **16**.

Typiquement, sur l'image échographique, le liseré **16** est
30 hyperéchogène. De manière plus précise, le liseré **16** se trouve formé par des précipités d'hydroxyapatite. En effet, sur l'image de caractérisation, apparaissent comme expliqué ci-dessus, de nombreux ilots de matière solide

correspondant à des amas de calcium précipités. Entre l'application des ultrasons et la prise de l'image de caractérisation, l'organisme a créé une enveloppe de calcium autour de la lésion proprement dite. La rupture d'impédance acoustique, provoquée lors du passage des ultrasons depuis le
5 tissu hépatique vers le milieu calcifié entraîne la création d'un signal hyperéchogène sur l'image de caractérisation **1c** qui prend la forme de ce liseré de contraste.

L'apparition de ce liseré **16** au cours du temps après un délai d'au moins deux jours et typiquement d'au moins six jours, permet de contrôler
10 les zones détruites à la suite du traitement ultrasonore. En effet, les hépatocytes situés au-delà du liseré **16**, ne sont pas détruits de manière irréversible et présentent un fonctionnement normal sans précipitation de calcium. Inversement, les hépatocytes situés en-deçà du liseré **16** ont été soumis aux échauffements dus au traitement HIFU et sont caractérisés par
15 une nécrose de coagulation irréversible. Leur fonctionnement étant totalement altéré, les hépatocytes ne précipitent pas de calcium. Les hépatocytes situés dans la zone de transition entre tissus sains et détruits sont seulement fragilisés et conservent une activité suffisante pour précipiter du calcium et former le liseré de contraste. Le liseré **16** permet donc de
20 caractériser l'extension de la lésion ultrasonore **T**.

La formation des zones hyperéchogène **14** et hypoéchogène **15** ainsi que la formation du liseré **16** résultent de la géométrie torique ou pseudo-cylindrique du transducteur ultrasonore **2** utilisé. En comparaison aux technologies actuelles (géométrie sphérique) focalisant les ondes
25 ultrasonores dans de petits volumes juxtaposés les uns aux autres, les géométries toriques ou pseudo-cylindriques permettent de déposer l'énergie ultrasonore de manière massive, dans un volume important créant une vaste zone centrale soumise à une insonification intense dans laquelle se forment des cavités donnant l'aspect hyperéchogène. En périphérie de cette zone,
30 l'insonification est moins intense et provoque une simple lyse cellulaire apparaissant sous la forme d'une image hypoéchogène. Le liseré de

contraste **16** se forme à partir des cellules situées dans la fine zone de transition entre les cellules lysées et les cellules saines.

Tel que cela apparaît plus précisément sur la **Fig. 5**, le liseré **16** entoure la zone hypoéchogène **15** qui elle-même comme expliqué précédemment, entoure la zone hyperéchogène **14**. La zone hypoéchogène **15** et la zone hyperéchogène **14** restent présentes dans cette image de caractérisation **1c**. L'invention permet avantageusement d'identifier, une fois le liseré **16** détecté dans l'image de caractérisation **1c**, la lésion ultrasonore **T** à savoir, la zone hyperéchogène **14** et la zone hypoéchogène **15** localisée aux abords de la zone hyperéchogène **14** et du liseré de contraste **16**.

Ainsi, selon l'invention, il suffit d'identifier la présence de ce liseré **16** dans l'image de caractérisation **1c** pour déterminer l'extension de la lésion. Cette identification de ce liseré **16** pour déterminer l'extension de la lésion ultrasonore peut selon l'invention être exécutée visuellement ou selon un traitement d'image numérique. Typiquement, la détection du liseré **16** consiste par traitement d'images à détecter un liseré fermé ou une boucle fermée, formé d'un ensemble de points.

Selon un exemple préféré de mise en œuvre de l'invention, le procédé consiste à acquérir une image de référence **1r** des tissus organiques avant l'application des ultrasons pour visualiser la tumeur comme par exemple dans une image illustrée à la **Fig. 3**. Le procédé consiste à comparer cette image de référence **1r** avec l'image de caractérisation **1c** afin de contrôler les taux de marge et de confirmer la présence de marges négatives.

De plus, la comparaison entre les images de référence **1r** et de caractérisation **1c** permet de déduire un taux de marge d'extension de la lésion. Pour cela, il suffit, selon l'invention, de calculer un rapport entre la surface délimitée par la lésion ultrasonore sur l'image de caractérisation **1c** et la surface délimitée par la tumeur sur l'image de référence **1r** afin d'en déduire un taux de marge d'extension de lésion ultrasonore. Selon un mode de réalisation avantageux, l'invention consiste à réaliser plusieurs images de référence **1r** ainsi que plusieurs images de caractérisation **1c**. Cela permet

ainsi, de déterminer d'une part un volume délimité par la lésion ultrasonore sur les images de caractérisation **Ic** et d'autre part le volume délimité par la tumeur sur les images de référence **Ir**, puis d'en déduire un taux de marge d'extension de la lésion ultrasonore en fonction des volumes.

- 5 L'invention n'est pas limitée aux exemples décrits et représentés car diverses modifications peuvent y être apportées sans sortir de son cadre.

REVENDICATIONS

1 - Procédé de caractérisation d'une lésion ultrasonore (**T**) de tissus organiques, réalisée par l'application d'ultrasons focalisés de haute intensité délivrés par une sonde (**2**) dont la surface d'émission présente une
5 géométrie torique, ou pseudo-cylindrique caractérisé en ce qu'il consiste :

- à acquérir après un délai d'au moins deux jours à compter de la fin de l'application des ultrasons, au moins une image de caractérisation (**Ic**) des tissus organiques,

- à détecter dans l'image de caractérisation (**Ic**) la présence d'un
10 liseré de contraste (**16**), et

- à partir du liseré de contraste (**16**), à déterminer l'extension de la lésion ultrasonore.

2 - Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il consiste à détecter, dans l'image de caractérisation (**Ic**), la présence d'un liseré de
15 contraste fermé (**16**).

3 - Procédé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce qu'il consiste à identifier, dans l'image de caractérisation (**Ic**), la lésion ultrasonore à l'intérieur du liseré de contraste (**16**).

4 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé en ce qu'il
20 consiste à acquérir une image de caractérisation (**Ic**) de nature ultrasonore et à identifier à l'intérieur du liseré de contraste (**16**) de l'image de caractérisation ultrasonore (**Ic**), une zone hyperéchogène (**14**) et une zone hypoéchogène (**15**) localisée aux abords de la zone hyperéchogène (**14**) et du liseré de contraste (**16**).

5 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisé en ce qu'il
25 consiste :

- à acquérir une image de référence (**Ir**) des tissus organiques avant l'application des ultrasons, pour visualiser la tumeur et à comparer cette image de référence (**Ir**) avec l'image de caractérisation afin de contrôler les

30 marges thérapeutiques.

6 - Procédé selon la revendication 5, caractérisé en ce qu'il consiste à traiter les images de référence (**Ir**) et de caractérisation (**Ik**) pour déterminer l'extension de la lésion ultrasonore.

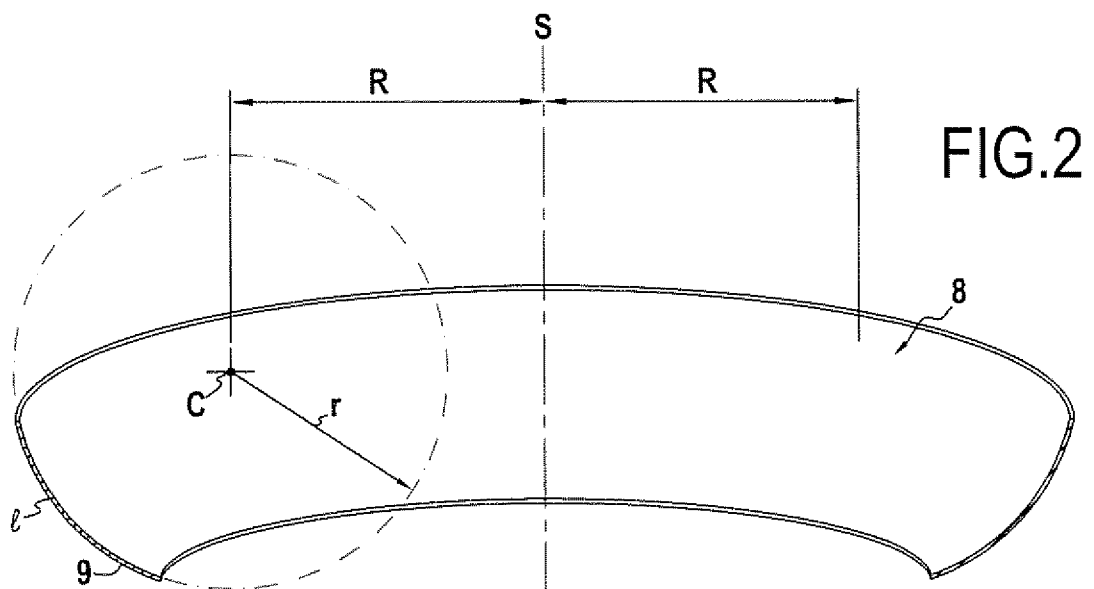
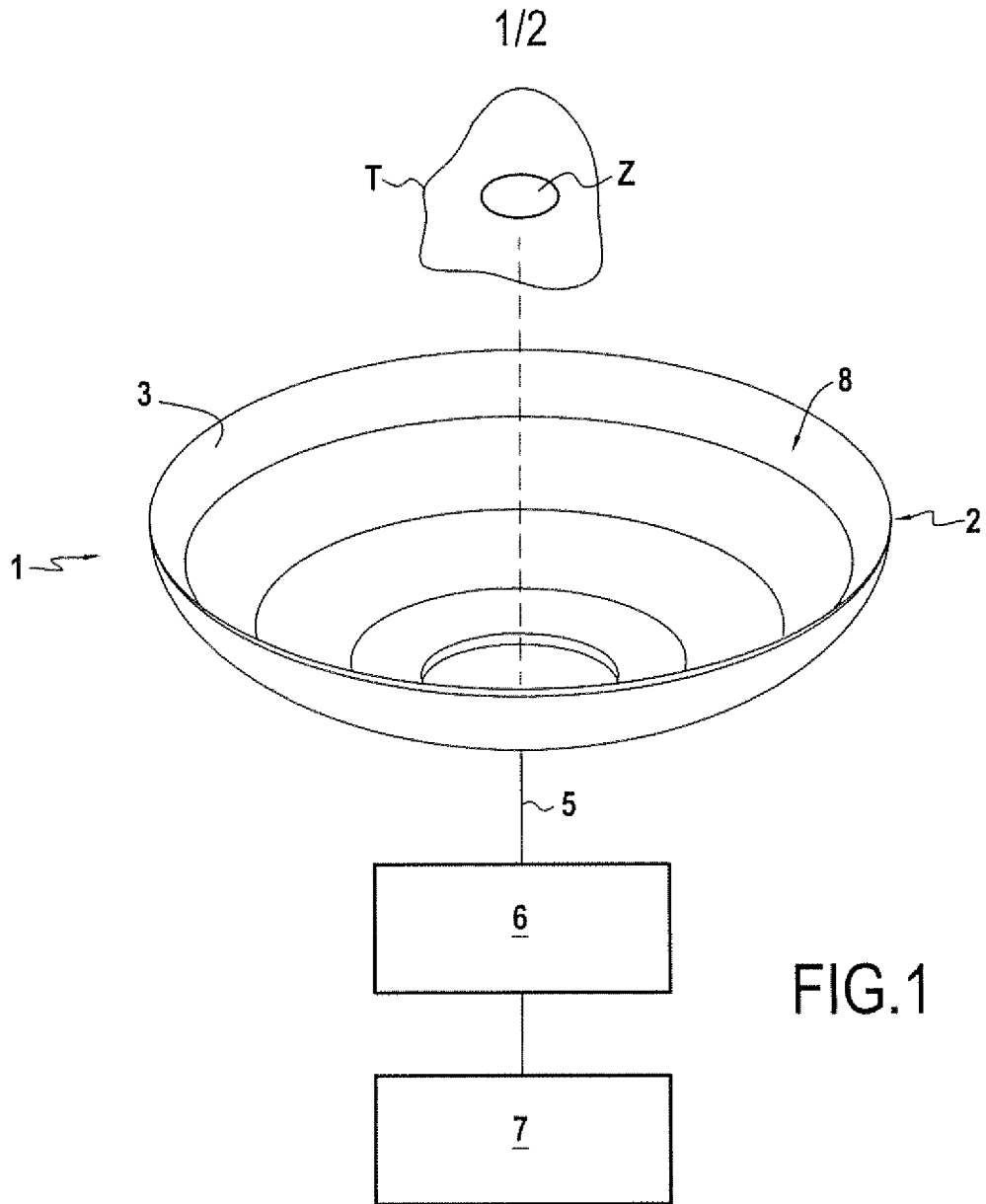
5 **7** - Procédé selon la revendication 4 ou 5, caractérisé en ce qu'il consiste à calculer un rapport entre la surface délimitée par la lésion ultrasonore sur l'image de caractérisation (**Ik**) et la surface délimitée par la tumeur sur l'image de référence (**Ir**), pour en déduire un taux de marge d'extension de lésion.

10 **8** - Procédé selon la revendication 5 ou 6, caractérisé en ce qu'il consiste à calculer à partir de plusieurs images de caractérisation (**Ik**) et plusieurs images de référence (**Ir**), un rapport entre le volume délimité par la lésion ultrasonore sur les images de caractérisation (**Ik**) et le volume délimité par la tumeur sur les images de référence (**Ir**) pour en déduire un taux de marge d'extension de la lésion ultrasonore.

15 **9** - Procédé selon les revendications 1 à 8, caractérisé en ce qu'il consiste à acquérir l'image de caractérisation (**Ik**) dans un délai compris dans une gamme allant de six à trente jours et de préférence de l'ordre de huit jours.

10 - Procédé selon les revendications 1 à 9, caractérisé en ce qu'il consiste à caractériser la lésion de tissus organiques correspondant aux
20 tissus du foie.

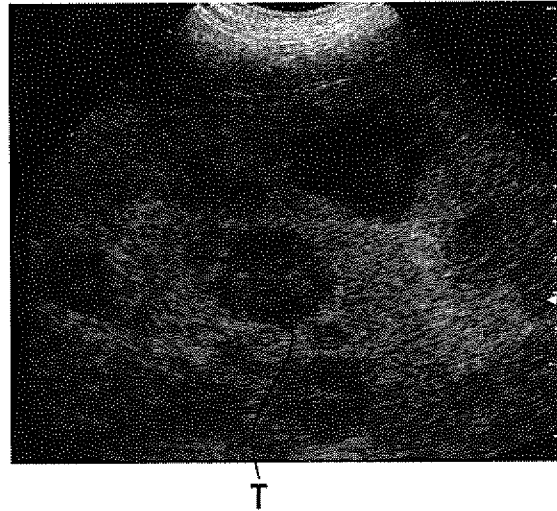
11 - Procédé de traitement et de caractérisation de tissus biologiques dans un corps humain ou animal, ce procédé comportant une étape de traitement incluant une étape d'application d'ultrasons focalisés de haute intensité, délivrés par une sonde dont la surface d'émission présente une
25 géométrie torique ou pseudo-cylindrique, sur des tissus biologiques dans un corps humain ou animal, et incluant le procédé de caractérisation selon l'une quelconque des caractéristiques ci-dessus.



2/2

Ir

FIG.3



Ici

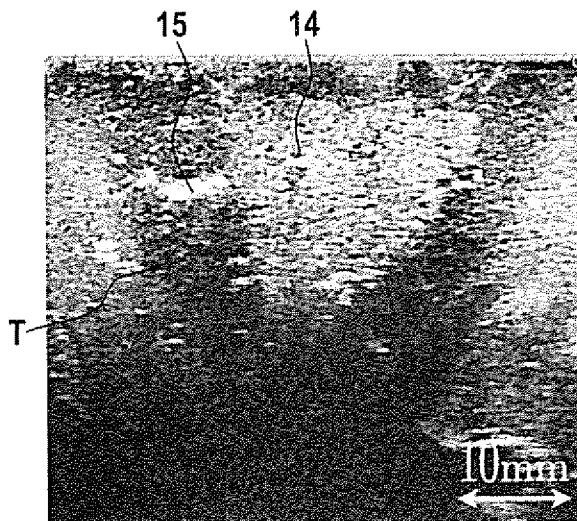
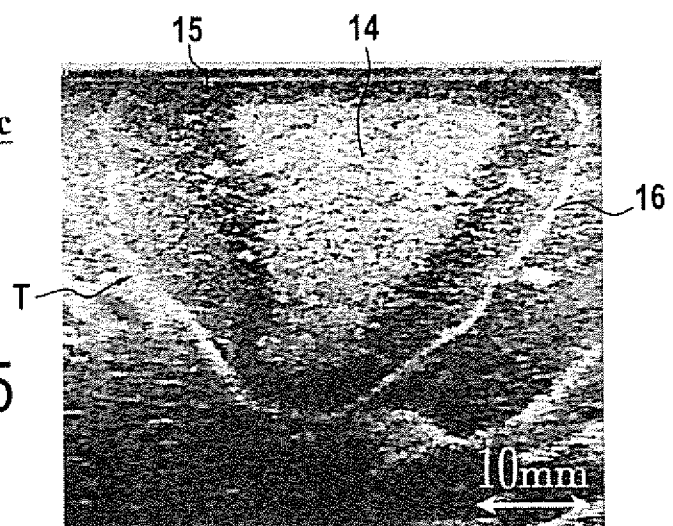


FIG.4

Ic

FIG.5



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/FR2014/052539

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61N7/00 A61B8/08
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61N A61B

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	GARY Y HOU ET AL: "Performance Assessment of HIFU Lesion Detection by Harmonic Motion Imaging for Focused Ultrasound (HMIFU): A 3-D Finite-Element-Based Framework with Experimental Validation", ULTRASOUND IN MEDICINE AND BIOLOGY, NEW YORK, NY, US, vol. 37, no. 12, 6 September 2011 (2011-09-06), pages 2013-2027, XP028118768, ISSN: 0301-5629, DOI: 10.1016/J.ULTRASMEDBIO.2011.09.005 [retrieved on 2011-09-10] section "Introduction" section "Results - Experiments" section "Discussion - Experiments" tables 4,5 ----- -/--	1-11



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 December 2014

Date of mailing of the international search report

05/01/2015

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Montes, Pau

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/FR2014/052539

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	SHENG YAN ET AL: "Ultrasound image enhancement for HIFU lesion detection and measurement", 9TH INTERNATIONAL CONFERENCE ON ELECTRONIC MEASUREMENT & INSTRUMENTS, 2009 : ICEMI '09 ; 16 - 19 AUG. 2009, BEIJING, CHINA ; PROCEEDINGS, IEEE, PISCATAWAY, NJ, USA, 16 August 2009 (2009-08-16), pages 4-193, XP031537114, ISBN: 978-1-4244-3863-1 section "III. Experimental result on HIFU monitor image" figure 3 -----	1-11
Y	NOBLE J A ET AL: "Ultrasound image segmentation: a survey", IEEE TRANSACTIONS ON MEDICAL IMAGING, IEEE SERVICE CENTER, PISCATAWAY, NJ, US, vol. 25, no. 8, 1 August 2006 (2006-08-01), pages 987-1010, XP008085509, ISSN: 0278-0062, DOI: 10.1109/TMI.2006.877092 page 989, column 1, paragraph 6 - column 2, paragraph 1 page 991, column 2, paragraph 5 -----	1-11

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2014/052539

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
INV. A61N7/00 A61B8/08
ADD.

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
A61N A61B

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)
EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	GARY Y HOU ET AL: "Performance Assessment of HIFU Lesion Detection by Harmonic Motion Imaging for Focused Ultrasound (HMIFU): A 3-D Finite-Element-Based Framework with Experimental Validation", ULTRASOUND IN MEDICINE AND BIOLOGY, NEW YORK, NY, US, vol. 37, no. 12, 6 septembre 2011 (2011-09-06), pages 2013-2027, XP028118768, ISSN: 0301-5629, DOI: 10.1016/J.ULTRASMEDBIO.2011.09.005 [extrait le 2011-09-10] section "Introduction" section "Results - Experiments" section "Discussion - Experiments" tableaux 4,5 ----- -/-	1-11



Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents



Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

17 décembre 2014

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

05/01/2015

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Montes, Pau

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	SHENG YAN ET AL: "Ultrasound image enhancement for HIFU lesion detection and measurement", 9TH INTERNATIONAL CONFERENCE ON ELECTRONIC MEASUREMENT & INSTRUMENTS, 2009 : ICEMI '09 ; 16 - 19 AUG. 2009, BEIJING, CHINA ; PROCEEDINGS, IEEE, PISCATAWAY, NJ, USA, 16 août 2009 (2009-08-16), pages 4-193, XP031537114, ISBN: 978-1-4244-3863-1 section "III. Experimental result on HIFU monitor image" figure 3 -----	1-11
Y	NOBLE J A ET AL: "Ultrasound image segmentation: a survey", IEEE TRANSACTIONS ON MEDICAL IMAGING, IEEE SERVICE CENTER, PISCATAWAY, NJ, US, vol. 25, no. 8, 1 août 2006 (2006-08-01), pages 987-1010, XP008085509, ISSN: 0278-0062, DOI: 10.1109/TMI.2006.877092 page 989, colonne 1, alinéa 6 - colonne 2, alinéa 1 page 991, colonne 2, alinéa 5 -----	1-11

专利名称(译)	表征有机组织中的超声波的方法		
公开(公告)号	EP3055026A1	公开(公告)日	2016-08-17
申请号	EP2014790228	申请日	2014-10-07
[标]申请(专利权)人(译)	EDAP TMS法国 法国国家健康医学研究院		
申请(专利权)人(译)	EDAP TMS法国 INSERM - INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RECHERCHE MEDICALE		
当前申请(专利权)人(译)	EDAP TMS法国 INSERM - INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RECHERCHE MEDICALE		
[标]发明人	MELODELIMA DAVID VINCENOT JEREMY BLANC EMMANUEL		
发明人	MELODELIMA, DAVID VINCENOT, JÉRÉMY BLANC, EMMANUEL		
IPC分类号	A61N7/00 A61B8/08		
优先权	2013059727 2013-10-08 FR		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

本发明涉及一种表征有机组织中的超声伤口 (T) 的方法，该方法由应用由具有复曲面几何形状的发射表面的探针传递的聚焦的高强度超声波引起。所述方法包括：在超声波施加结束后延迟至少两天后，获得至少一个用于表征 (le) 有机组织的图像;检测表征图像 (le) 中对比线 (16) 的存在;并且基于对比线 (16) 确定超声波伤口的程度。