



## HABILITATION A DIRIGER DES RECHERCHES

Date de la soutenance : **11 février 2022**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Monsieur DUPRE Aurélien**

Titre de la thèse : « *Traitement des métastases hépatiques d'origine colorectale et du cancer du pancréas par ultrasons focalisés de haute intensité per-opératoires* »

### Résumé



Mon activité clinique se résume à la prise en charge onco-chirurgicale des patients atteints de cancers digestifs. Mon activité de recherche est en lien avec mon activité clinique et repose sur 2 grands axes.

**Mon premier axe de recherche** est un axe de recherche clinique sur la prise en charge onco-chirurgicale des patients atteints de métastases hépatiques d'origine colorectale.

Le cancer colorectal est la seconde cause de décès par cancer. Près de la moitié des patients développent des métastases hépatiques, qui peuvent être accessible à une chirurgie, seul traitement potentiellement curatif. L'objectif de mes travaux de recherche est d'améliorer les résultats de la chirurgie.

Par le biais de 2 essais cliniques prospectifs (HEPATOFLUO et ULIIS), nous avons montré que l'imagerie par fluorescence et l'échographie de contraste améliorait la détection des métastases hépatiques et modifiait la stratégie chirurgicale chez 10% des patients.

La chirurgie hépatique en 2 temps (2 hépatectomies consécutives) permet la résection de métastases hépatiques bilobaires initialement non résécables. Cette stratégie chirurgicale est techniquement complexe et repose notamment sur les capacités de régénération, parfois insuffisantes, du foie. Par le biais de 2 études cliniques (Septra-C2T et APEAL), dont un essai randomisé multicentrique, nous avons montré que la prévention des adhérences facilitait la réalisation de la seconde hépatectomie et que la ligature artérielle concomitante à une embolisation de la veine porte augmentait les capacités de régénération hépatique.

La sélection des patients est un élément primordial en cancérologie lorsqu'une chirurgie est programmée, d'autant plus quand il s'agit de patients métastatiques. Mes travaux ont porté sur la recherche de nouveaux facteurs pronostiques, comme la localisation de la tumeur colique primitive (impact péjoratif des cancers du colon droit), la réponse inflammatoire de l'hôte à la tumeur, les altérations génomiques de la tumeur et la création de scores pronostiques.

Mes travaux sur cet axe ont fait l'objet de 15 publications.

**Mon second axe de recherche** est un axe de recherche pré-clinique et transrationnelle sur la destruction par HIFU (ultrasons focalisés de haute intensité) des tumeurs solides.

Les HIFU sont une technique émergente de destruction focalisée, ils permettent la destruction thermique de tissus par le biais d'ondes mécaniques. Ils sont utilisés dans le traitement de certains cancers, comme celui de la prostate. C'est dans l'unité INSERM où je suis rattaché qu'a été développé le premier traitement par HIFU des cancers de prostate il y a plus d'une dizaine d'année. L'inconvénient majeur des HIFU est la petite taille des destructions (de la taille d'un grain de riz), ce qui rend difficile le traitement de tumeurs de plusieurs dizaines de cm<sup>3</sup>. Une nouvelle technologie HIFU, d'utilisation per-opératoire, a été développée au laboratoire avec l'objectif de pouvoir détruire des métastases hépatiques. Des essais concluants ont été réalisés sur le porc avant mon arrivée au laboratoire. Nous avons alors réalisé une étude clinique pour démontrer que les résultats observés chez le porc étaient applicables à l'homme. Le principe de l'étude était de réaliser des tirs HIFU sur une zone de foie qui devait être réséquée, afin qu'il n'y ait pas de perte de chance pour le patient. Nous avons pu obtenir des destructions du parenchyme hépatique en toute sécurité. Les ablation obtenues pouvaient aller de 7 cm<sup>3</sup> en 40 secondes à 50 cm<sup>3</sup> en 6 minutes, avec une précision de 1-2 mm et un contrôle en temps réel de la zone détruite.

De manière parallèle, nous avons souhaité utiliser cette nouvelle technologie HIFU en vue de la destruction de tumeurs pancréatiques. Le rationnel est basé sur le fait que près d'un tiers des cancers du pancréas ne sont pas résecables bien que non métastatiques, par envahissement des gros vaisseaux artériels péri-pancréatiques. De par la brièveté de l'augmentation de température et donc de la destruction, les HIFU peuvent détruire les tissus au contact des vaisseaux et pourraient être utiles dans le traitement des cancers du pancréas localement avancés. La difficulté principale est liée à la fragilité du parenchyme pancréatique, dont la destruction thermique pourrait entraîner des complications mettant en jeu le pronostic vital. Nos essais sur modèle porcin ont permis de développer une séquence de tir HIFU qui était reproductible et n'entraînait pas de complications graves. Une autre difficulté est la proximité des vaisseaux mésentériques supérieurs au contact du pancréas. Une thrombose vasculaire secondaire à une destruction par HIFU serait dramatique. Nous avons montré chez le porc qu'il était possible de réaliser une destruction du parenchyme pancréatique tout autour de l'artère mésentérique supérieure en ajustant les paramètres de tirs HIFU. En vue d'un passage en clinique et pour renforcer la sécurité du dispositif, nous avons développé un algorithme de détection des sténoses artérielles, basé sur le doppler. L'ensemble de ces travaux nous a permis de mettre en place une étude clinique de phase I-II dans le traitement par HIFU des cancers du pancréas localement avancés, financée par un PHRC inter-régional.

Mes travaux sur cet axe ont fait l'objet de 6 publications et 1 brevet.