

Étude du traitement par électrochimiothérapie d'une tumeur intra vertébrale

Philippe Dessante(1), Frédéric Deschamps(2), Emmanuel Odic(1)

(1) Université Paris-Saclay et Sorbonne Université, CentraleSupélec, CNRS,

Laboratoire de Génie Electrique et Electronique de Paris, 91192 Gif-sur-Yvette, France.

(2) Interventional Radiology Department, Gustave Roussy, 115 rue Edoard Vaillant 94805 Villejuif, France, Hopital Gustave Roussy

RÉSUMÉ

L'électrochimiothérapie repose sur le principe de l'électroporation [1][2], qui consiste à appliquer des impulsions électriques courtes et intenses pour induire des changements dans la différence de potentiel transmembranaire des cellules. Cela permet de créer des pores réversibles dans la membrane cellulaire, facilitant ainsi l'entrée de molécules non perméantes, telles que la bléomycine, à l'intérieur des cellules. Pour optimiser l'ECT, il est essentiel de comprendre la distribution du champ électrique dans la région cérébrospinale. Nous avons utilisé des simulations numériques pour étudier la distribution du champ électrique, du potentiel et du courant dans cette région. Les propriétés des différents tissus, telles que la conductivité non linéaire lors de l'électroporation, a été prise en compte dans l'étude. Les résultats de notre étude montrent que la distribution du champ électrique dans la région cérébrospinale est fortement dépendante des propriétés des tissus. Nous avons observé que le champ électrique dans la configuration étudiée peut être focalisé sur la tumeur, tout en évitant la moelle épinière à proximité. Les résultats de notre étude suggèrent que l'ECT peut être une approche thérapeutique efficace pour le traitement des métastases vertébrales.

1. ÉLECTROCHIMIOTHÉRAPIE UN CAS D'ÉTUDE : LES TUMEURS VERTÉBRALES

L'électrochimiothérapie (ECT) [3] est une thérapie mini-invasive qui peut être utilisée pour le traitement locorégional des métastases vertébrales. L'ECT fait référence à l'application concomitante de l'électroporation réversible et de l'administration intraveineuse de bléomycine, l'ECT améliorant augmentant la concentration intra-cellulaire de bléomycine. L'électroporation est un phénomène qui se produit lorsque les cellules sont exposées à des impulsions électriques courtes et intenses qui induisent des changements dans la différence de potentiel transmembranaire. L'électroporation nécessite l'insertion d'électrodes dans ou autour de la tumeur, et des impulsions électriques sont ensuite délivrées pour induire une perméabilisation réversible de la membrane cellulaire. Le but de l'électroporation est de faciliter le passage de molécules non perméantes à l'intérieur du cytoplasme cellulaire. La bléomycine est la molécule utilisée pour l'ECT en raison de sa capacité à induire la mort des cellules mitotiques. Dans cet article, nous proposons d'étudier la distribution du champ électrique, du potentiel et du courant dans la région cérébrospinale, le champ électrique doit être focalisé sur la tumeur mais éviter la moelle épinière à proximité. Les propriétés des différents tis-

sus (permittivité, conductivité) soumis au champ électrique sont prises en compte dans l'étude.

2. GEOMETRIE

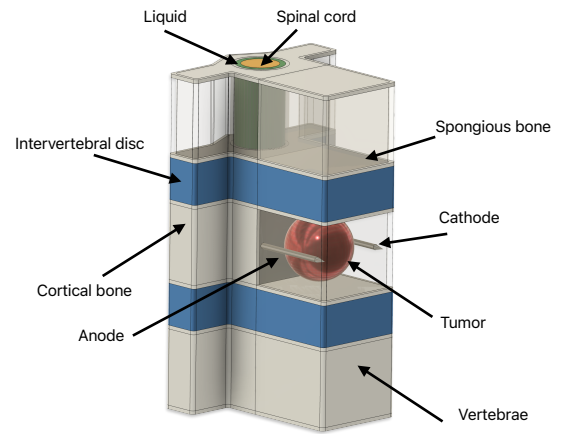


FIG. 1. Modèle 3D des vertèbres utilisé dans la simulation 3D

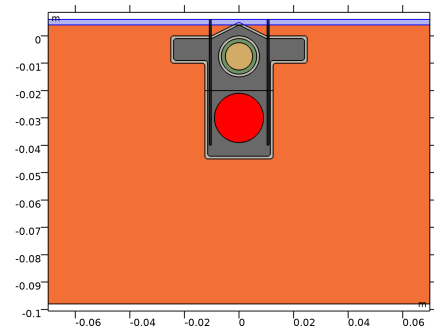


FIG. 2. moelle épinière, vert : liquide cérébrospinal, gris clair : os cortical, gris foncé : os trabéculaire, bleu foncé : disque intervertébral, bleu clair : graisse, orange : muscle, rouge : tumeur, noir : électrodes

Pour créer un champ électrique à l'intérieur de la tumeur il est nécessaire d'appliquer une différence de potentiel au moyen d'au moins deux électrodes. Les appareils utilisés en clinique appliquent souvent des trains d'impulsions de tension entre deux aiguilles conductrices dont l'aplitude est ajustée en fonction de la distance inter-électrodes. Toutefois, le champ électrique est fortement hétérogène. Dans le modèle, une électrode est portée à un

potentiel positif positif (anode) alors que la seconde est mise à la terre (cathode).

Cette étude utilise un modèle géométrique tridimensionnel (3D), représenté sur la figure 1. Le modèle se compose de trois vertèbres, avec une géométrie simplifiée par rapport à la réalité. Ce modèle est néanmoins complet au niveau physiologique et il nous permet d'étudier en détail le rôle de chaque composant et tissus autour des vertèbres et de la tumeur. Pour une clarification supplémentaire, un plan de coupe bidimensionnel est proposée sur la Figure 2. Dans la littérature, plusieurs simulations ont été présentées, sur des modèles de tumeurs sous-cutanées [4][5] ou sur des tumeurs intervertébrales [6].

3. MODÉLISATION ÉLECTRIQUE

Au niveau macroscopique, le phénomène d'électroporation est traduit par un changement de conductivité électrique, car les liquides et les charges électriques peuvent traverser les cellules plus facilement. Ce comportement non linéaire est caractéristique du comportement de la conductivité électrique des milieux biologiques, qui est exprimée en fonction de la norme du champ électrique [7] :

$$\sigma \left(\|\vec{E}\| \right) = \sigma_2 + \frac{\sigma_1 - \sigma_2}{2} \cdot \left(1 + \tanh \left(k \cdot \left(\|\vec{E}\| - E_{th} \right) \right) \right) \quad (1)$$

où $\vec{E}$ désigne le champ électrique, σ représente la conductivité, E_{th} est le champ seuil électrique au-dessus duquel l'électroporation se produit, et k est un coefficient qui représente la largeur de la transition entre les états σ_1 et σ_2 , qui sont respectivement les conductivités sans et avec électroporation. Une variation typique de la conductivité σ en fonction du champ électrique est représentée dans la Figure 3.

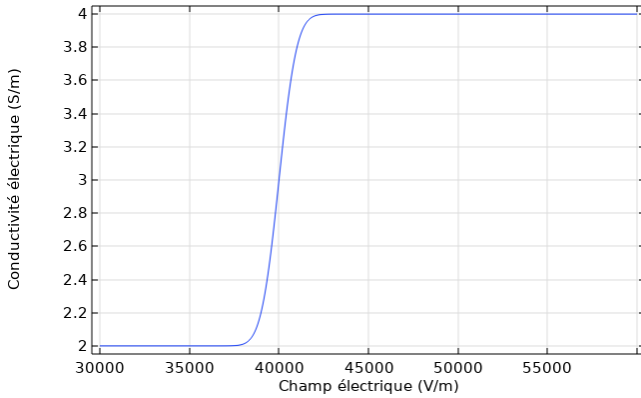


FIG. 3. Comportement typique de la conductivité σ en fonction du champ électrique. Le seuil est à 40000V/m, $\sigma_1 = 2S$, $\sigma_2 = 4S$ et $k = 10^3$

Les divers matériaux biologiques considérés dans cette étude présentent des conductivités électriques variables qui sont issues de la littérature. Une valeur seuil commune E_{th} pour l'électroporation et un coefficient k ont été supposés pour tous les composants biologiques du modèle. Les valeurs des conductivités hautes et basses sont présentées dans le tableau 1 [8].

L'équation de Poisson utilisée ici est :

$$-\vec{\nabla} \left(\sigma \left(\|\vec{E}\| \right) \vec{\nabla} V \right) = 0 \quad (2)$$

TABLEAU 1. Valeur de conductivité pour les tissus biologiques. Colonne 1 : Tissu biologique, colonne 2 : conductivité sans champ électrique (bc), colonne 3 : conductivité après électroporation (ec) S/m, colonne 4 : coefficient multiplicateur (cc) S/m

Tissu	bc (S/m)	ec	cc (S/m)
Tumeur	0.3	0.84	2.8
Os Cortical	0.02	.06	3
Os trabéculaire	0.07	0.203	2.9
Moelle	0.23	0.46	3
Liquide cérébrospinal	1.5	1.5	1
Disque intervertébral	1	3	3
Muscle	0.02	.06	3

où $\sigma \left(\|\vec{E}\| \right)$ est la conductivité en fonction du champ électrique $\vec{E}$.

Nous appliquons une différence de potentiel de 2kV entre les électrodes pour une distance inter-électrodes de 2cm.

3.1. Cas d'une tumeur osseuse

La résolution numérique de ce problème électrostatique 3D par la méthode des éléments finis fournit des informations complètes sur le potentiel électrique, le champ électrique, le courant et la distribution de l'électroporation dans tout le domaine.

3.1.1. Potentiel électrique

La figure 4b présente la cartographie du potentiel électrique sur un plan vertical median et 9 plans verticaux. Les électrodes anode (rouge) et cathode (bleue) sont associées à des potentiels maximum (2 kV) et minimum (0 V), respectivement.

Un examen détaillé du gradient de potentiel électrique est fourni par la représentation des lignes iso-potentiels sur un plan de coupe parallèle aux électrodes (Figure 4a). Cette figure révèle que les lignes de potentiel électrique présentent un gradient significatif entre les deux électrodes et les tissus environnants. La représentation 3D de ces lignes iso-potentiels (Figures 4b et 4a) confirme la création d'un champ électrique à l'intérieur des tissus biologiques.

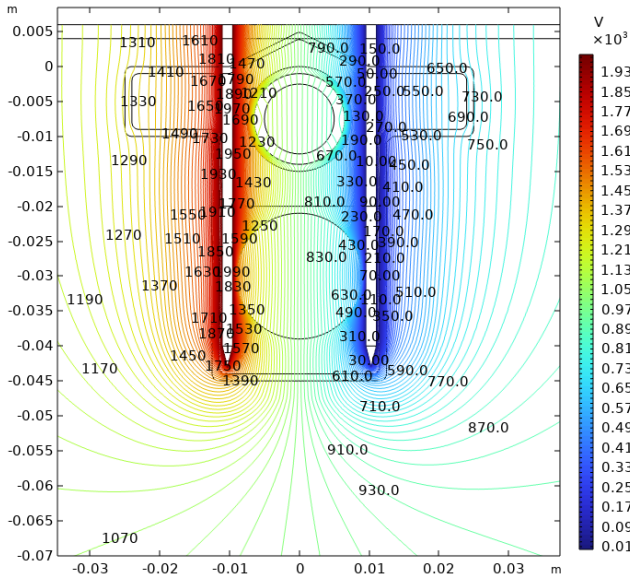
L'étude se concentre sur deux régions d'intérêt : la tumeur et la moelle épinière. La région de la moelle épinière (cercle supérieur intérieur dans la Figure 4a) présente une concentration plus faible de lignes iso-potentiels par rapport aux autres parties biologiques (dans ce plan et entre les électrodes), ce qui peut être attribué à la présence de liquide cérébrospinal et d'os cortical.

À l'intérieur de la tumeur (cercle inférieur dans la Figure 4a), le gradient est plus faible que dans le tissu musculaire, mais il reste relativement élevé.

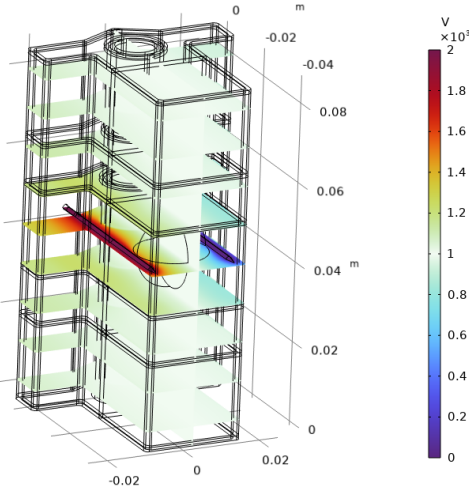
3.1.2. Champ électrique

La distribution du potentiel électrique dans les tissus induit un champ électrique, qui peut être visualisé en trois dimensions sur la Figure 5a qui présente la norme du champ électrique le long de plans de coupe (un vertical et neuf horizontaux), fournissant une vue complète de sa distribution spatiale.

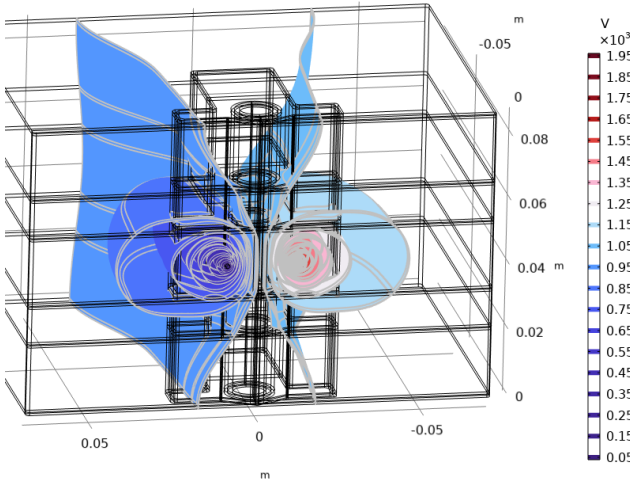
Comme prévu, le champ électrique est concentré à l'intérieur des vertèbres où les électrodes sont insérées, avec l'os cortical sur les surfaces supérieure et inférieure de la vertèbre médiane



(a) Iso potentiel électrique sur un plan horizontal passant par les électrodes



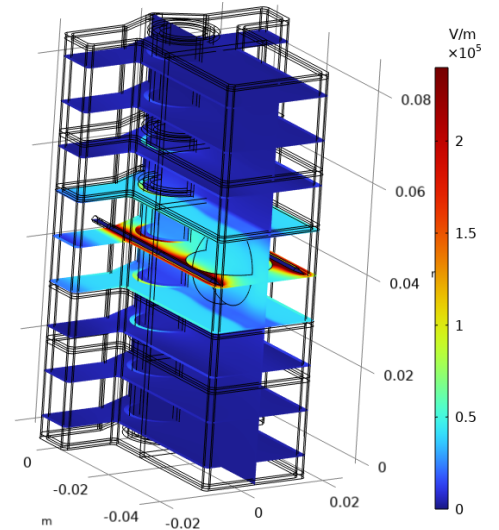
(b) Cartographie du potentiel électrique sur des plans verticaux et horizontaux



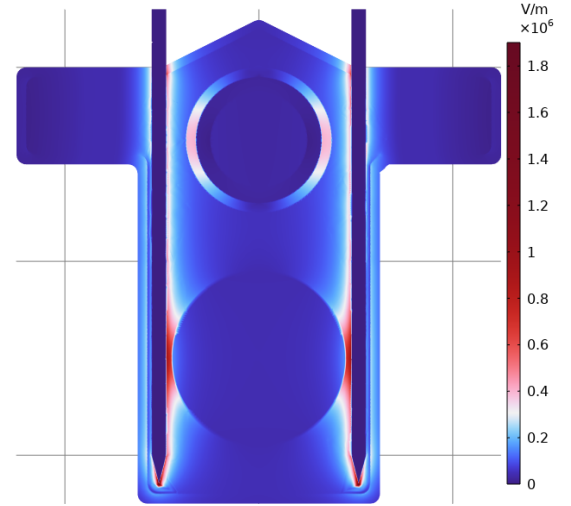
(c) Iso potentielles électriques en 3 dimensions
FIG. 4. Potentiel électrique, simulation 3D

protégeant le disque intervertébral et les vertèbres adjacentes.

Cet effet de protection peut être observé dans le plan de coupe parallèle à l'électrode (Figure 5b), qui passe par le centre de la tumeur.



(a) Cartographie du champ électrique en 3 dimensions sur des plans intervertébraux horizontaux et verticaux



(b) Champ électrique sur la coupe horizontale passant par les électrodes

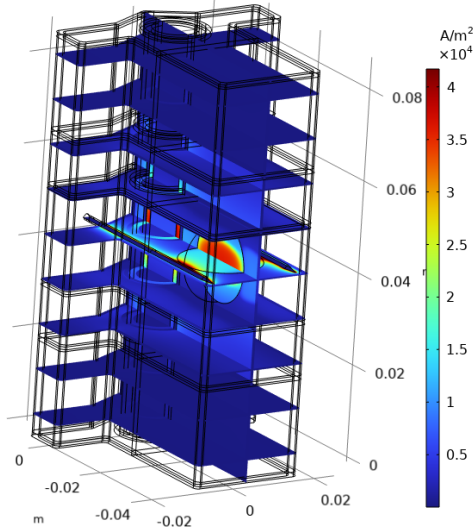
FIG. 5. champ électrique, simulation 3D

Dans le plan de coupe parallèle à l'électrode (figure 5b) qui passe par le centre de la tumeur, la norme du champ électrique reste élevée et au-dessus du seuil d'électroporation à l'intérieur de la tumeur.

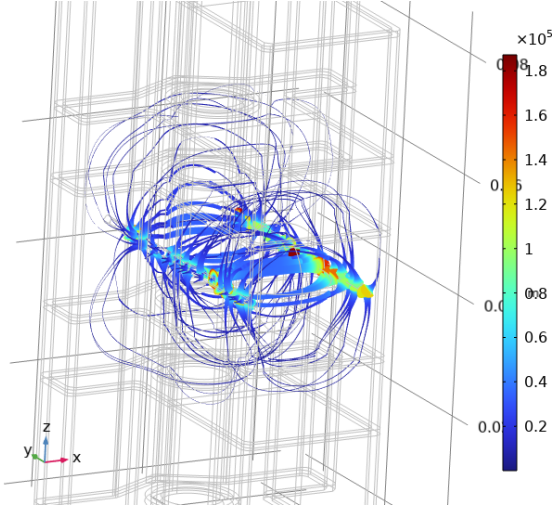
En revanche, à l'intérieur de la colonne vertébrale corticale, la norme du champ électrique est relativement faible, car la majorité du champ est absorbée ou protégée par l'os cortical. Cela suggère que l'os cortical pourrait fournir une protection au liquide cérébrospinal et à la moelle épinière contre le champ électrique.

3.1.3. Courant électrique

L'application d'une différence de potentiel électrique entre les deux électrodes entraîne l'émergence d'un courant électrique dans les différents tissus simulés dans notre étude. La Figure 7 fournit des représentations visuelles de la densité de courant à l'intérieur des corps vertébraux considérés. Notamment, la majorité du courant électrique tend à suivre un chemin qui fait un compromis entre les milieux les plus conducteurs présents et la plus petite distance.



(a) Norme de la densité de courant 3D sur des coupes horizontales et verticales



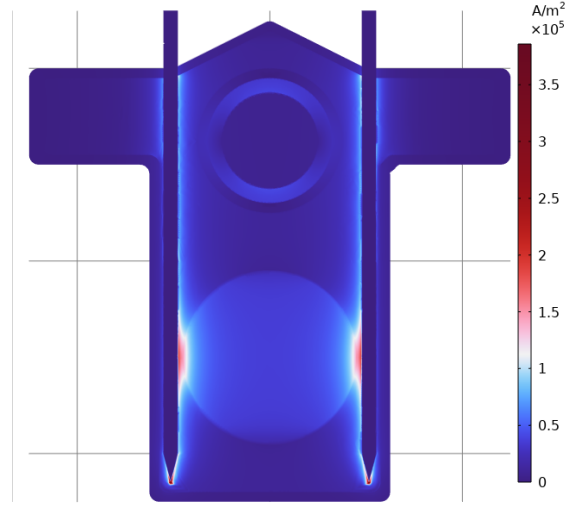
(b) Lignes de courant dans le modèle intervertébral

À partir de la Figure 6b, qui représente les lignes de courant et les chemins associés, le courant reste principalement dans le plan horizontal défini par les deux électrodes. Inversement, l'os cortical, qui présente une conductivité minimale, sert de barrière qui empêche le courant de sortir de l'espace vertical enfermé entre les vertèbres supérieure et inférieure.

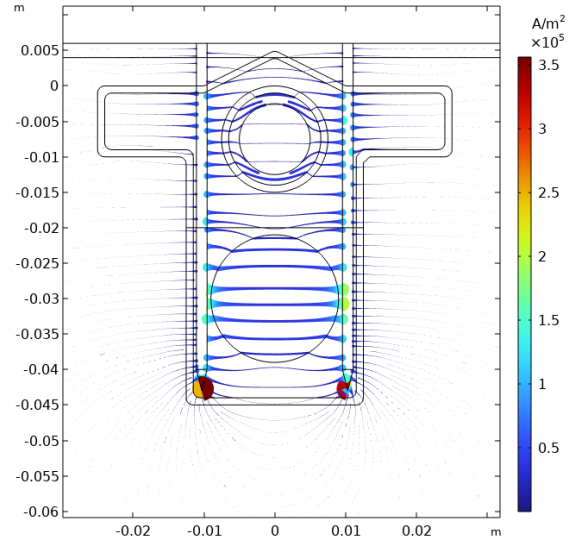
Les données révèlent également qu'une partie importante du courant électrique est interceptée par la tumeur (Figures 6a et 7a). De plus, le courant semble contourner la moelle épinière, préférant traverser le liquide cébrospinal en raison de sa conductivité plus élevée (Figures 7b représentant les lignes de courant sur le plan de coupe passant par les électrodes).

3.1.4. Électroporation

L'électroporation permet le passage de molécules de médicaments à l'intérieur des cellules. L'électroporation de zones tumorales non traitées n'est pas un problème en soi ; cependant, il est essentiel de minimiser l'exposition aux champs électriques ou courants dans la moelle épinière. La valeur seuil pour la sécurité des champs électriques n'est pas parfaitement connue, mais notre étude sera basée sur le seuil de tension d'électroporation (E_{th}).



(a) Norme de la densité de courant sur le plan de coupe horizontal passant par les électrodes

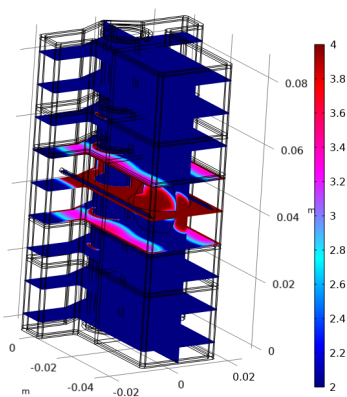


(b) Lignes de courant électriques sur le plan de coupe horizontal passant par les électrodes

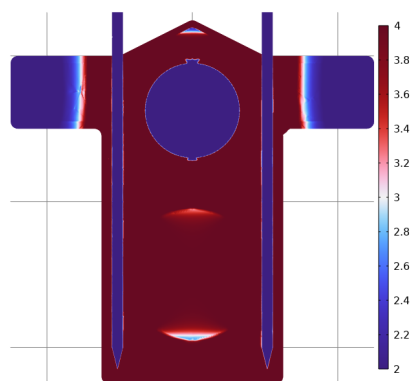
FIG. 7. Densité de courant électrique, simulation 3D

Pour visualiser l'efficacité de l'électroporation, nous avons tracé une cartographie de conductivité normalisée dans la Figure 8, qui suit la courbe de la Figure 3 avec $\sigma_1 = 2$ lorsque le champ est en dessous de la valeur seuil E_{th} , et $\sigma_2 = 4$ lorsque le champ est au-dessus de E_{th} . Sur les Figures 8, cela correspond à une coloration rouge indiquant l'électroporation et bleue indiquant une intensité de champ électrique insuffisante pour l'électroporation.

Sur la Figure 8a, nous observons que l'électroporation a bien eu lieu dans la tumeur, et donc le mécanisme a traité efficacement cette dernière. La F 8b, qui montre une coupe horizontale contenant les électrodes, confirme que l'électroporation a eu lieu à l'intérieur de la tumeur, mais que les valeurs de champ dans la moelle épinière sont en dessous de la valeur seuil E_{th} . L'os cortical entourant les vertèbres ayant un faible conductivité l'ensemble du champ électrique est crée dans celui-ci, le liquide cébrospinal ayant lui une forte conductivité il permet de créer un canal conducteur pour le courant autour de la moelle épinière. Ces deux tissus entourant la moelle épinière permettent par leur caractéristiques d'avoir des niveaux de courant et de champ électrique faible



(a) Électroporation sur des plans de coupe horizontaux et verticaux, simulation 3D



(b) Électroporation sur le plan de coupe horizontal passant par les électrodes

FIG. 8. Electroporation : en bleu la valeur du champ est inférieure au seuil d'électroporation E_{th} , en rouge l'électroporation à lieu

dans celle-ci. Une étude plus approfondie du rôle de ces deux tissus sera présenté dans une étude ultérieure.

4. CONCLUSION

Dans cette étude nous nous sommes intéressé au traitement par électrochimiothérapie des tumeurs intra vertébrales. Nous avons réalisé des simulations en trois dimensions permettant de déterminer les zones où le champ électrique est suffisant pour atteindre le champ seuil d'électroporation. Une étude de la répartition du courant et du champ électrique dans les tissus autour de la tumeur et dans la vertèbre ont permis de démontrer que la tumeur était majoritairement, mais pas en totalité traitée par l'imposition du champ électrique. Lors du traitement des patients, le chirurgien place plusieurs électrodes autour de la tumeur qui seront activées en couple afin d'avoir une répartition de la zone électroporée la plus large possible dans la tumeur. Par ailleurs, les faibles densités de courant et champ électrique dans la moelle épinière sont a priori dus à une protection de l'os cortical et du liquide céphalorachidien autour de celle-ci. De plus amples études sont nécessaires pour valider ce point et seront présentées avec un travail d'optimisation du placement des électrodes dans un article à suivre.

[1] M. Marty, G. Sersa, J. R. Garbay, J. Gehl, C. G. Collins, M. Snoj, V. Billard, P. F. Geertsens, J. O. Larkin, D. Miklavcic, I. Pavlovic, S. M. Paulin-Kosir, M. Cemazar, N. Morsli, D. M. Soden, Z. Rudolf, C. Robert, G. C. O'Sullivan, L. M. Mir, "Electrochemotherapy – An easy, highly effective and safe treatment of cutaneous and subcutaneous metastases : Results of ESOP (European Standard Operating Procedures of Electrochemotherapy) study", *European Journal of Cancer Supplements* **4** (2006), no. 11,

p. 3-13, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1359634906001868> (accessed 2025-05-13).

- [2] E. J. Lafarge, P. Muller, A. P. Schroder, E. Zaitseva, J. C. Behrends, C. M. Marques, "Activation energy for pore opening in lipid membranes under an electric field", *Proceedings of the National Academy of Sciences* **120** (2023), no. 11, p. e2213112120, <https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.2213112120> (accessed 2025-05-13), Publisher : Proceedings of the National Academy of Sciences.
- [3] N. Esmacili, M. Friebe, "Electrochemotherapy : A Review of Current Status, Alternative IGP Approaches, and Future Perspectives", *Journal of Healthcare Engineering* **2019** (2019) (en), p. e2784516, <https://www.hindawi.com/journals/jhe/2019/2784516/> (accessed 2021-08-11), Publisher : Hindawi.
- [4] G. Sersa, J. Teissie, M. Cemazar, E. Signori, U. Kamensek, G. Marshall, D. Miklavcic, "Electrochemotherapy of tumors as in situ vaccination boosted by immunogene electrotransfer", *Cancer Immunology, Immunotherapy* **64** (2015), no. 10 (en), p. 1315-1327, <https://doi.org/10.1007/s00262-015-1724-2> (accessed 2021-08-11).
- [5] S. Corovic, I. Lackovic, P. Sustaric, T. Sustar, T. Rodic, D. Miklavcic, "Modeling of electric field distribution in tissues during electroporation", *BioMedical Engineering OnLine* **12** (2013), no. 1 (en), p. 1-27, <https://biomedical-engineering-online.biomedcentral.com/articles/10.1186/1475-925X-12-16> (accessed 2023-04-20), Number : 1 Publisher : BioMed Central.
- [6] H. Cindrič, D. Miklavčič, F. H. Cornelis, B. Kos, "Optimization of Transpedicular Electrode Insertion for Electroporation-Based Treatments of Vertebral Tumors", *Cancers* **14** (2022), no. 21 (en), p. 5412, <https://www.mdpi.com/2072-6694/14/21/5412> (accessed 2023-05-17), Number : 21 Publisher : Multidisciplinary Digital Publishing Institute.
- [7] M. Leguèbe, A. Silve, L. M. Mir, C. Poinard, "Conducting and permeable states of cell membrane submitted to high voltage pulses : Mathematical and numerical studies validated by the experiments", *Journal of Theoretical Biology* **360** (2014) (en), p. 83-94, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022519314003701> (accessed 2023-06-21).
- [8] H. Cindrič, B. Kos, G. Tedesco, M. Cadossi, A. Gasbarrini, D. Miklavčič, "Electrochemotherapy of Spinal Metastases Using Transpedicular Approach—A Numerical Feasibility Study", *Technology in Cancer Research & Treatment* **17** (2018) (en), p. 1533034618770253, <https://doi.org/10.1177/1533034618770253> (accessed 2023-06-16), Publisher : SAGE Publications Inc.