



**HAL**  
open science

# Elastographie pour le suivi des thérapies par ultrasons focalisés et nouveau concept de cavité à retournement temporel pour l'histotripsie

Bastien Arnal

► **To cite this version:**

Bastien Arnal. Elastographie pour le suivi des thérapies par ultrasons focalisés et nouveau concept de cavité à retournement temporel pour l'histotripsie. Acoustique [physics.class-ph]. Université Paris-Diderot - Paris VII, 2013. Français. NNT: . pastel-00786523

**HAL Id: pastel-00786523**

**<https://pastel.hal.science/pastel-00786523>**

Submitted on 8 Feb 2013

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

*UNIVERSITE PARIS. DIDEROT (Paris 7)*

*ECOLE DOCTORALE : Matière condensée et interfaces (518)*

DOCTORAT

Acoustique Physique

Bastien Arnal

---

Elastographie pour le suivi des thérapies par ultrasons  
focalisés et nouveau concept de cavité à retournement  
temporel pour l'histotripsie

---

Thèse dirigée par Mickaël Tanter  
et codirigée par Mathieu Pernot

---

Soutenue le 17 janvier 2013

Devant le jury composé de :

Michel Campillo  
Jean-Yves Chapelon  
Mathias Fink  
Mathieu Pernot  
Bruno Quesson  
Philippe Roux  
Mickaël Tanter

Président du jury  
Membre invité  
Encadrant de thèse  
Rapporteur  
Rapporteur  
Directeur de thèse



# *Remerciements*

*Je souhaite remercier Mickaël Tanter qui est un directeur exceptionnel doté d'une générosité et de qualités scientifiques hors-pairs. Je le remercie pour m'avoir passionné et donné autant de confiance dès le début de ma thèse mais aussi pour m'avoir permis d'aller à de nombreux congrès internationaux où nous avons passé des moments inoubliables avec l'équipe.*

*Je remercie également Mathieu Pernot pour son savoir expérimental, sa disponibilité et pour m'avoir si bien conseillé et soutenu tout au long de ces années.*

*Ensuite, je remercie Mathias Fink pour son accueil au laboratoire et pour m'avoir consacré du temps au cours de discussions fructueuses.*

*Je remercie aussi Bruno Quesson et Philippe Roux pour avoir rapporté ma thèse ainsi que Jean-Yves Chapelon et Michel Campillo, membres du jury.*

*Je tiens à remercier Abdelak Souillah pour m'avoir accueilli dans son atelier aussi souvent et pour ses qualités humaines, imaginatives et techniques.*

*J'adresse également mes remerciements aux différents membres de l'Institut Langevin et plus particulièrement à Olivier qui est toujours à l'écoute et pour les discussions et débats politiques..., Gianmarco et Pierre pour avoir pensé à moi à l'obtention du financement Franco-Stanford, Bruno pour ses qualités musicales et humaines ainsi que scientifiques (en souvenir de toutes ces discussions autour de répèts, bières, fromages et saucissons), Arnaud Derode pour les discussions Picard et blagues douteuses du midi, mes collègues de bureau (Jérôme, Alice, Matthieu, Nico, Nicolas V, Camille, Clément, Youliane...) ainsi que mes autres collègues thésards/postdoc (Charlie, Maximin, Heldmuth, Fabien, Thomas, ...).*

*Je tiens à remercier Christelle et Patricia pour leur disponibilité et leur gentillesse.*

*Je salue tous les membres de Supersonic Imagine et en particulier Jérémy Bercoff, Mathieu Couade et Laurent Marsac.*

*Je remercie ma mère et mon père pour leurs conseils et l'éducation qu'ils m'ont apportée puis ma sœur Emilie pour sa complicité et mon frère Julien pour ses conseils.*

*Et enfin, je remercie ma collègue préférée, j'ai nommé Thu-Mai pour son soutien au quotidien.*



# TABLE DES MATIERES

<b>Introduction générale.....</b>	<b>10</b>
-----------------------------------	-----------

<b>Chapitre I. Introduction .....</b>	<b>13</b>
---------------------------------------	-----------

A. Ondes mécaniques dans les tissus biologiques. ....	15
B. L'échographie.....	16
i. La formation d'image classique. ....	16
ii. L'imagerie ultrarapide.....	18
iii. Tavelure et thermométrie ultrasonore.....	19
C. Les différentes techniques d'élastographie.....	19
i. Principe général. ....	19
ii. Elastographie Shear Wave. ....	22
iii. Problème inverse par mesure du temps de vol.....	24
D. Les techniques d'ablation ultrasonore. ....	26
i. Ablation thermique par ultrasons : « HIFU ». ....	26
ii. Ablation mécanique par ultrasons : « L'hystotripsie » .....	29
E. Le retournement temporel : principe et applications. ....	30
i. Principe général. ....	30
ii. Focalisation par RT dans un milieu complexe.....	31
Bibliographie.....	35

<b>Chapitre II. Monitoring des traitements d'hyperthermie ultrasonore : thermométrie par onde de cisaillement. ....</b>	<b>41</b>
---	-----------

A. Etat de l'art en thermométrie.....	43
i. La thermométrie par résonance magnétique.....	43
ii. La thermométrie ultrasonore. ....	44
iii. Le monitoring par élastographie.....	49
B. Mesure des variations du module de cisaillement en bain thermostaté.....	50
i. Matériel et méthodes. ....	50
ii. Muscle.....	51

iii. Foie.....	53
iv. Rein.....	56
C. Evolution de l'élasticité lors d'un traitement HIFU d'hyperthermie réversible. ....	60
i. Dispositif confocal. ....	60
ii. Traitement HIFU sur un phantom de gélatine. ....	61
iii. Mesure du changement de module de cisaillement dans le muscle.....	62
D. Calibration de la dépendance thermique du module de cisaillement à l'aide de la thermométrie US.....	63
i. Combinaison de la thermométrie US et de l'élastographie SSI.....	63
E. Thermométrie par onde de cisaillement. ....	68
F. Robustesse aux mouvements. ....	69
G. Discussion.....	71
H. Conclusion.....	74
Bibliographie.....	75

### **Chapitre III. Monitoring des traitements par ultrasons focalisés : l'imagerie de la formation de lésion**.....

<b>Partie 1. Lésions thermiques</b> .....	81
A. Etat de l'art en imagerie de lésion par ultrasons.....	81
i. Les techniques basées sur la rétrodiffusion ultrasonore. ....	81
ii. Les techniques basées sur les propriétés biomécaniques. ....	82
iii. La rigidité : une dose thermique expérimentale. ....	84
B. Imagerie de formation de lésion en temps réel <i>ex vivo</i> . ....	87
i. Lésion dans le muscle de porc. ....	87
ii. Comparaison avec l'imagerie de déformation ultrasonore. ....	88
iii. Corrélation avec la photographie de la coupe de lésion.....	91
C. Imagerie de formation de lésion en temps réel <i>in vivo</i> . ....	95
D. Combinaison de la thermométrie et de l'imagerie de lésion par onde de cisaillement. ....	97
i. Simulations. ....	97
ii. Résultats expérimentaux. ....	98
E. Conclusion.....	100

<b>Partie 2. Lésions mécaniques.</b>	101
A. L’histotripsie.	101
B. Monitoring de l’histotripsie.	102
i. Matériel et méthode.	102
ii. Monitoring par quantification de la rétrodiffusion.	104
iii. Monitoring par Elastographie Shear Wave.	106
iv. Comparaison de la sensibilité de l’élastographie et de l’imagerie échographique au début du traitement.	108
v. Comparaison de la sensibilité de l’élastographie et de l’imagerie échographique pendant tout le traitement.	111
C. Traitement de la régurgitation mitrale par histotripsie.	115
D. Conclusion.	120
Bibliographie	122

**Chapitre IV. Approche optimale pour l’inversion totale du front d’onde en élastographie transitoire.**..... 127

A. Etat de l’art en inversion.	130
i. L’équation des ondes élastique.	130
ii. L’inversion directe.	132
iii. L’inversion par Temps de Vol.	135
B. La migration en géophysique.	136
C. Inversion totale du front d’onde en élastographie transitoire.	138
i. Démonstration mathématique (Pierre Garapon).	138
ii. Définition du contraste.	144
iii. Définition de l’erreur de quantification.	144
iv. Interprétation physique et algorithme.	144
D. Inversion dans un modèle acoustique.	149
i. Robustesse aux conditions initiales de l’inversion (modèle acoustique).	149
ii. Robustesse à la perte d’information.	151
iii. Conditions pour la super-résolution.	161
E. Inversion optimale de données expérimentales.	164
i. Modèle expérimental simplifié.	164
ii. Les problèmes rencontrés	165



F.	Conclusion .....	167
	Bibliographie.....	169

**Chapitre V. Cavité à retournement temporel réglable pour la génération d'impulsions ultrasonores de forte amplitude. Application à l'histrotripsie.....173**

A.	Les cavités solide et ouverte.....	176
i.	La cavité solide.....	176
ii.	La cavité remplie d'eau.....	177
iii.	Retournement temporel 1-bit.....	178
iv.	Modèle du bruit shot.....	180
B.	Le concept de cavité à coefficient de transmission réglable.....	181
i.	Principe.....	181
ii.	Choix du milieu multi-diffuseur.....	182
iii.	Comparaison des différents concepts (Simulations).....	186
C.	Validation expérimentale de la cavité à RT réglable.....	188
i.	Présentation de la cavité.....	188
ii.	Épaisseur du milieu diffusant dans la configuration A.....	189
iii.	Épaisseur du milieu diffusant optimale et effet de l'angle d'insonification dans les configurations A et B.....	191
iv.	Effet de la largeur des émetteurs.....	191
v.	Angulation du faisceau.....	194
D.	Améliorations de la cavité réglables et mesures de fortes pressions.....	197
i.	Lentille acoustique pour focaliser dans l'élévation.....	197
ii.	Réflecteur parfait : interface eau/air.....	200
iii.	Mesures de pression à forte puissance.....	202
iv.	Conclusions sur le concept de cavité réglable.....	204
E.	La cavité tri-sonde : un premier pas vers le traitement clinique.....	205
i.	Nécessité de la focalisation 3D.....	205
ii.	Présentation de la cavité tri-sonde.....	205
iii.	Lentille acoustique TPX/PDMS.....	207
iv.	Réalisation de la cavité tri-sonde.....	211
v.	Validation de la lentille TPX/PDMS.....	212
vi.	Génération d'impulsions grâce à la cavité tri-sonde.....	213

F. Conclusion.....	214
Bibliographie.....	215
<b>Conclusion générale.....</b>	<b>217</b>
<b>Communications scientifiques.....</b>	<b>220</b>

# INTRODUCTION GENERALE

Le domaine de la médecine est en constant progrès grâce à l'effort cohésif qui est produit mondialement dans le domaine de la recherche. Dans ce contexte, le cancer reste à ce jour la pathologie majeure, pour laquelle l'instrumentation thérapeutique, diagnostique, ou encore de prévention n'apporte que des réponses parcellaires. Pour combattre le cancer, il faut à la fois disposer de meilleurs outils de détection mais aussi disposer de moyens de traitements efficaces. D'un côté, les biologistes, oncologues et autres praticiens tentent d'élucider les mystères du vivant alors que les médecins peuvent leur proposer de nouveaux outils de diagnostic, de mesure, de thérapie qui peuvent rendre l'acte médical plus rapide et moins coûteux tout en améliorant ses performances et sa tolérance par le patient.

Les domaines de la radiologie et la chirurgie profitent grandement de ces avancées technologiques et notamment en techniques d'ablation. Les lasers de puissance ou les électrodes à ablation radiofréquence ou micro-ondes permettent une ablation minimalement invasive. Un apport notable de ces approches minimalement invasives a notamment été constaté en termes de tolérance par le patient et de risque infectieux. Néanmoins, ces techniques endommagent le tissu sain traversé pour atteindre l'organe. Depuis les années 1950, avec les travaux fondateurs de W.J Fry <sup>1</sup>, il existe un moyen de réaliser une ablation complètement non-invasive à partir d'ultrasons focalisés en puissance : les HIFU (High Intensity Focused Ultrasound). Néanmoins, cette technique a mis du temps à se développer à cause d'un manque initial de moyens pour suivre le traitement. En effet, sans contrôle, le médecin peut atteindre les tissus sains et manquer la cible thérapeutique. L'imagerie par résonance magnétique est aujourd'hui reconnue comme fiable pour le suivi du traitement dans le cas d'organes complexes tels que le cerveau ou le sein, alors que le suivi par ultrasons reste aujourd'hui plus limité, malgré de belles réussites notamment dans le domaine de l'ablation thermique de la prostate. Une limitation majeure pour le suivi ultrasonore des traitements thérapeutiques par ablation thermique ou mécanique est le manque de mesures quantitatives de l'état du tissu lors du traitement. L'enjeu de cette thèse est de contribuer à montrer qu'il est possible d'utiliser une telle approche quantitative basée sur les ultrasons pour le suivi des thérapies par ultrasons.

Dans une première partie, nous introduirons les ondes mécaniques pouvant se propager dans le corps humain. Ces ondes se distinguent en deux types : les ondes de compression, utilisées dans les techniques d'échographie, et les ondes de cisaillement utilisées en

---

<sup>1</sup> W. J. FRY, W. H. MOSBERG Jr, J. W. BARNARD, et F. J. FRY, « Production of focal destructive lesions in the central nervous system with ultrasound », J. Neurosurg., vol. 11, n°. 5, p. 471-478, sept. 1954.

élastographie, qui fournissent un contraste intéressant lié aux propriétés biomécaniques des tissus. Nous expliquerons ensuite les techniques thérapeutiques ultrasonores par hyperthermie et par histotripsie, qui reposent respectivement sur des effets thermiques et des effets mécaniques.

Dans une seconde partie, nous montrerons l'intérêt de suivre finement les changements d'élasticité au cours de l'échauffement modéré des tissus biologiques. Ce principe permettra d'établir une technique de thermométrie par onde de cisaillement qui est insensible aux mouvements.

Dans une troisième partie, nous aborderons la mesure de lésions thermiques irréversibles par élastographie transitoire permettant le suivi en temps réel de la formation de lésion au cours d'un traitement d'hyperthermie. Nous appliquerons ce principe à la mesure de l'élasticité au cours d'un traitement d'histotripsie.

Les mesures dans les lésions presque liquides et peu échogènes devenant problématique, la quatrième partie de cette thèse se concentrera sur une méthode d'inversion optimale inspirée d'une méthode de géophysique appelée migration, appliquée à la cartographie d'élasticité de lésions. Dans la troisième partie, nous présenterons un exemple de thérapie cardiaque basé sur l'histotripsie qui posera certaines problématiques qui pourront être résolues dans la cinquième partie où nous présenterons un nouveau principe de cavité à retournement temporel pour l'émission d'impulsions de forte amplitude de pression en histotripsie donnant accès à une angulation 3D du faisceau considérable avec un nombre limité d'éléments dans la sonde utilisée.



# Chapitre I.

## Introduction

### Sommaire

Chapitre I. Introduction.....	13
A. Ondes mécaniques dans les tissus biologiques. ....	15
B. L'échographie. ....	16
i. La formation d'image classique.....	17
ii. L'imagerie ultrarapide. ....	18
iii. Tavelure et thermométrie ultrasonore.....	19
C. Les différentes techniques d'élastographie. ....	19
i. Principe général. ....	20
<i>Régime statique</i> .....	20
<i>Régime dynamique</i> .....	21
<i>Pression de radiation ultrasonore</i> .....	21
ii. Elastographie Shear Wave.....	23
iii. Problème inverse par mesure du temps de vol.....	24
D. Les techniques d'ablation ultrasonore.....	26
i. Ablation thermique par ultrasons : « HIFU ».....	26
ii. Ablation mécanique par ultrasons : « L'histotripsie ».....	29
E. Le retournement temporel : principe et applications. ....	30
i. Principe général. ....	30
ii. Focalisation par RT dans un milieu complexe. ....	31
Bibliographie .....	35



## A. Ondes mécaniques dans les tissus biologiques.

Les tissus biologiques sont issus d'une différenciation propre à une fonction déterminée. Il en résulte une structure multi-échelle particulière à chaque organe qui conditionne alors des propriétés mécaniques définies. Une pathologie se manifestera souvent comme une modification de la microstructure du tissu induisant des changements de propriétés mécaniques à plus grande échelle et donc observables macroscopiquement. C'est ainsi que dans l'Égypte antique, les médecins pratiquaient déjà la palpation manuelle afin de trouver des anomalies dans les tissus mous.

Pour évaluer les propriétés élastiques des solides, les mécaniciens définissent plusieurs modules élastiques en fonction des contraintes et des déformations appliquées au milieu (cf FIG.I-1). Le module d'Young définit la rigidité d'un matériau. Ce paramètre est largement utilisé en mécanique et en bâtiment. Il est souvent associé au coefficient de Poisson qui est défini par le rapport entre la contrainte et la déformation transverse mesurée [1].

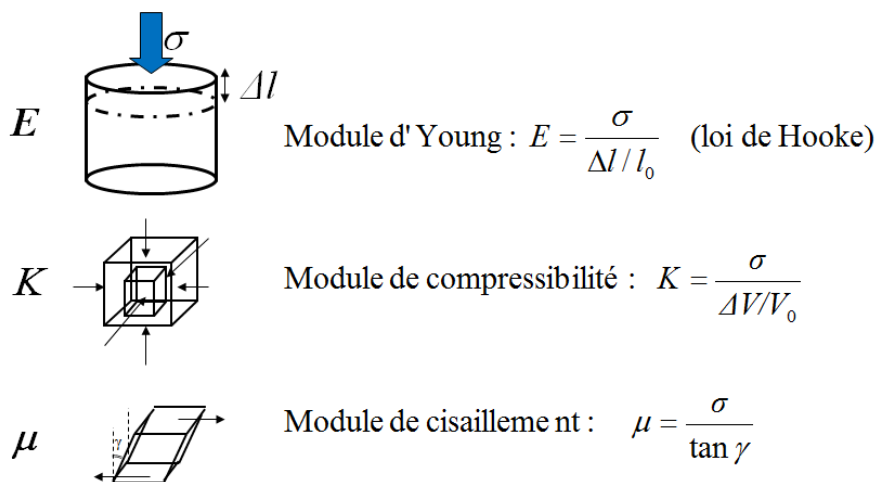


FIG.I-1 Définition des modules élastiques dans les solides.

Le module de compressibilité définit la faculté du matériau à changer de volume sous l'effet d'une compression isostatique. On parle aussi de compressibilité pour les fluides. Par exemple, l'air est compressible et l'eau est quasi-incompressible.

Il est possible de décrire un solide quelconque (par exemple anisotrope) par un ensemble de constantes élastiques, regroupées dans un tenseur qui obéit à la loi de Hooke généralisée. Ici, nous nous placerons dans le cas d'un milieu homogène isotrope. Dans ce cas,



l'expression du tenseur des constantes élastiques peut être simplifiée à deux constantes indépendantes qui sont les coefficients de Lamé  $\lambda$  et  $\mu$  [1]:

	<b>E</b>	<b>K</b>
<b>(<math>\lambda, \mu</math>)</b>	$E = \mu \frac{3\lambda + 2\mu}{\lambda + \mu}$	$\lambda + \frac{2}{3}\mu$

**Table I. Relations entre modules élastiques et coefficient de Lamé.**

Les organes mous du corps humain sont majoritairement constitués d'eau (75-80%). Il en résulte que les tissus mous sont quasi-incompressibles et que le module de compressibilité est très élevé ( $K \gg \mu$ ). Nous en déduisons que pour les tissus mous, le paramètre  $\lambda$  caractérise la compressibilité ( $K \approx \mu$ ) et que le module d'Young peut être approximé par  $E \approx 3\mu$ .

Les modules de cisaillement des tissus mous s'étalent sur une plage très étendue de 1kPa à 100kPa (sein, foie, graisse, muscle, rein ...) alors que les modules de compression restent de l'ordre de celui de l'eau ( $\approx 1$  GPa) avec une variation ne dépassant pas quelques pourcents. Nous verrons que la mesure du module de cisaillement apporte un contraste intéressant pour caractériser des lésions induites par des traitements ultrasonores. Mais nous allons tout d'abord nous intéresser aux ondes de compression utilisées en échographie.

## **B. L'échographie.**

Les ondes de compression peuvent être générées dans un tissu par des transducteurs piézo-électriques qui vibrent à la manière d'un piston. Une onde de type sonore est générée. Dépendamment de la distance de propagation de l'expérience, il est possible de trouver le meilleur compromis résolution/atténuation. Dans l'eau et les tissus biologiques, la faible atténuation des ondes sonores permet d'augmenter les fréquences utilisées jusqu'à plusieurs MHz, domaine des ultrasons. Un autre intérêt des ultrasons est leur très grande longueur de diffusion dans les tissus mous. On peut donc supposer que la propagation est balistique. A l'opposé, en optique, la lumière ne pénètre pas profondément dans les tissus à cause d'une longueur de diffusion millimétrique. Les ultrasons permettent ainsi d'explorer le corps humain de façon relativement simple. Des images peuvent être formées par le principe de l'échographie détaillé ci-dessous.

### i. La formation d'image classique.

L'échographie repose sur l'utilisation d'une barrette composée d'un ensemble d'éléments piézoélectriques disposés classiquement suivant une ligne. La réciprocité de la piézoélectricité permet d'utiliser ces éléments en tant qu'émetteurs et récepteurs. Les ultrasons vont être sensibles au contraste d'impédance acoustique, produit de la densité et de la vitesse du son. Dans le corps, même si les tissus mous ont des propriétés acoustiques très proches de celles de l'eau, les fluctuations de l'impédance en fonction de la structure anatomique vont générer des échos. Il suffit donc de localiser les échos provenant de chaque structure pour obtenir une image. Les images sont obtenues sous l'approximation de diffusion simple.

La formation d'image classique est réalisée en deux étapes : la focalisation en émission puis en réception. La focalisation en émission est réalisée classiquement N fois pour former une image de N lignes (ex : N=128). Une loi de retards cylindrique peut être imposée sur les signaux d'émissions pour focaliser selon une ligne de l'image à une certaine profondeur. Cela permet d'insonifier uniquement la zone d'où les échos sont supposés arriver. Dès que le signal est émis, l'échographe passe en mode réception et enregistre les signaux sur chacun des canaux. Au bout des N étapes d'émission/réception, on dispose d'un ensemble de données radiofréquence (RF) dont les dimensions sont le temps (t), l'axe latéral de la barrette (x) et les N émissions ( $Nt \times N \times N$ ). Pour focaliser en réception, la méthode la plus utilisée est le « *delay and sum* » ou retard et somme. En supposant que les échos proviennent de la ligne où l'on vient de focaliser, des retards sont appliqués sur les données spatio-temporelles. La focalisation en réception peut être dynamique si les retards appliqués sont recalculés pour chaque profondeur. L'image est déformée par ces retards qui ont pour effet de transformer les ondes cylindriques en ondes planes à 0° lorsqu'elles proviennent de la ligne en question. On somme ensuite l'image obtenue suivant l'axe latéral pour obtenir N lignes temporelles. Si un signal provient hors de l'axe, il sera déformé par les retards pour donner une onde très angulée dont la somme latérale sera du bruit. Si un signal provient de l'axe alors la somme latérale donnera un point brillant. Grâce à l'approximation de diffusion simple, la direction axiale peut directement être encodée par le temps :  $z = ct$  (où c est la vitesse du son). Finalement, l'image aura bien les dimensions spatiales recherchées ( $Nz \times Nx$ ).

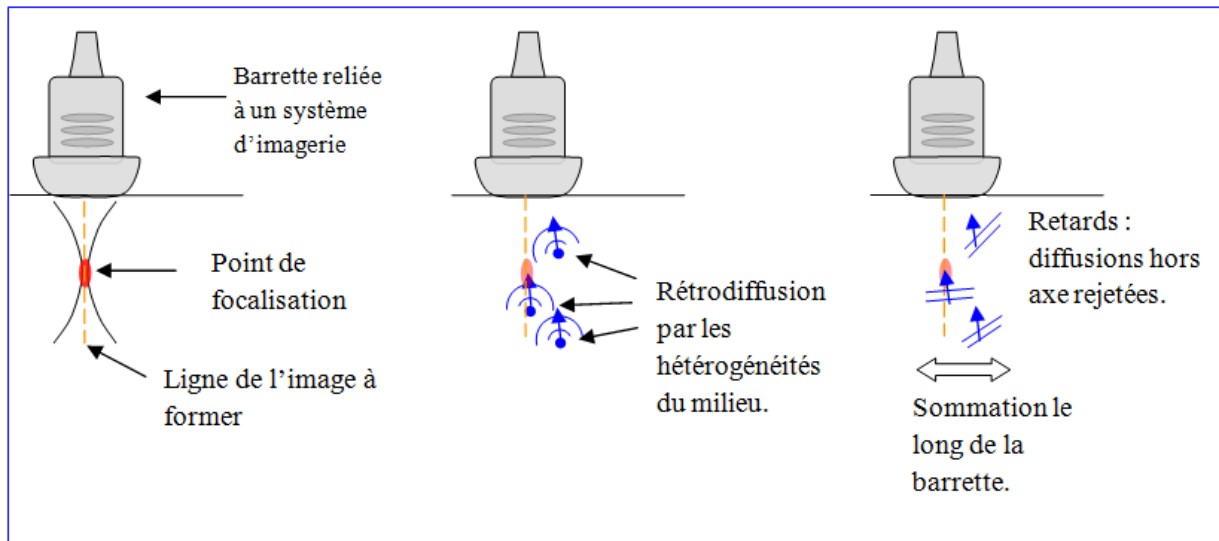


FIG.I-2 Formation d'image en imagerie B-mode conventionnelle.

## ii. L'imagerie ultrarapide.

Nous venons d'expliquer le mode classique d'imagerie utilisant des ondes focalisées. Ce mode, implémenté dans les échographes depuis les années 70 fournit des images à une cadence d'imagerie limitée autour de 100 Hz par le fait que l'on utilise typiquement 128 émissions/réceptions pour former une image.

En 2002, des membres du laboratoire ont introduit une méthode pour acquérir les images plus rapidement. Au lieu d'utiliser des émissions focalisées, il est possible d'insonifier l'ensemble du milieu avec des ondes planes [2]-[4]. La cadence est multipliée par 128 et on peut obtenir des cadences jusqu'à 20 000 Hz. La focalisation en émission devient alors dynamique puisqu'il n'y a pas de profondeur privilégiée. La focalisation en réception se réalise de la même façon, en considérant des sous-ouvertures. Pour compenser les pertes en résolution et en contraste, les ondes planes peuvent être angulées typiquement entre  $-12^\circ$  et  $12^\circ$  avec les barrettes linéaires de transducteurs utilisés habituellement en échographie. On peut alors, pour chaque point de l'image, procéder à la sommation cohérente des signaux rétrodiffusés pour chaque illumination d'angle différent, ce qui permet d'obtenir synthétiquement une focalisation en émission.

### iii. Tavelure et thermométrie ultrasonore.

#### **Principe**

L'imagerie ultrasonore donne l'anatomie du tissu observée. On observe ainsi les vaisseaux sanguins, les fibres musculaires etc... Toutefois, on observe dans la plupart des organes la présence d'une tavelure (*speckle* en anglais) dans les zones ne comportant pas de réflecteur forts ponctuels. Cette tavelure est composée de tâches de positions aléatoires dont la taille est de l'ordre de la longueur d'onde. La somme des signaux provenant d'une multitude de diffuseurs acoustiques au niveau cellulaire et subcellulaire se projette sur les récepteurs pour donner des fluctuations d'intensité. La tavelure, bien qu'aléatoire, est bien connue pour ses propriétés cohérentes et conserve des informations de phase sur l'onde. On peut alors mesurer des déplacements entre deux images par exemple à l'aide de techniques de corrélation ou effectuer des mesures Doppler.

En mesurant ces déplacements à l'aide du *speckle* ultrasonore, il est possible d'observer de nombreux effets dans le corps humain : les déformations des tissus biologiques lorsqu'ils sont soumis à des contraintes externes ou internes (imagerie de déformation utilisée par exemple en échocardiographie du cœur), mais aussi des déplacements apparents dus à des changements de vitesse du son suite à une élévation de température dans le milieu (thermométrie ultrasonore, développée dans le chapitre II), ou encore le passage d'ondes mécaniques basse fréquence qui entraînent une vibration du *speckle* ultrasonore (élastographie dynamique).

Parmi les techniques qui utilisent le *speckle*, j'introduirai dans le chapitre suivant la thermométrie ultrasonore [5][6] que j'ai utilisée pour cartographier la température au cours des traitements par ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU) dans divers tissus.

#### **C. Les différentes techniques d'élastographie.**

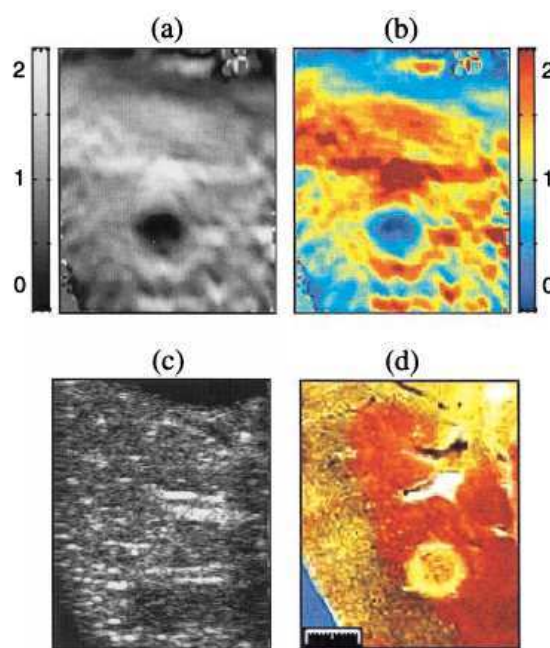
Alors que l'échographie repose sur l'émission d'onde de compression pour sonder le milieu et réaliser une image morphologique, l'élastographie utilise des ondes de cisaillement dont la vitesse de propagation est reliée à l'élasticité des tissus mous.

### i. Principe général.

Les différentes techniques d'élastographie cherchent à estimer le module d'Young du milieu étudié. Depuis la nuit des temps, les médecins réalisent cette mesure qualitativement par la palpation manuelle du patient pour détecter des lésions. A l'application d'une force donnée, c'est le rapport contrainte/déformation qui définit une valeur d'élasticité.

### **Régime statique**

L'élastographie statique, initiée par J. Ophir, consiste à appuyer sur le tissu pour générer une contrainte [11]. La déformation induite en tout point peut être mesurée grâce aux images ultrasonores. Cet élastogramme permet de calculer une estimation du module d'Young *via* la loi de Hooke. Kallel et al. [12] puis Righetti et al.[13] (cf **FIG.I-3**) ont montré que l'élastographie statique permettait d'imager des lésions thermiques dont l'élastogramme donne des déformations moins importantes du fait de l'augmentation du module d'Young dans la lésion. Néanmoins, cette méthode souffre de l'absence de mesure de la contrainte appliquée (souvent approximée comme uniforme) et le résultat n'est pas quantitatif. De plus, la compression d'un organe profond reste impossible.



**FIG.I-3** Images de lésions thermiques par élastographie statique dans un foie canin (Righetti et al.) [13]. a) Elastogramme de la lésion. b) Elastogramme en couleur. c) Image ultrasonore. d) Photographie d'une coupe de tissu.

Le régime dynamique permet de s'affranchir de ces limitations en augmentant notamment la résolution et la pénétration.

## ***Régime dynamique***

L'élastographie dynamique utilise des impulsions brèves (régime transitoire) ou des émissions monochromatiques (régime stationnaire). La propagation des ondes de cisaillement peut être observée en mesurant par ultrasons ou IRM les déplacements dus aux ondes. Les données sont alors entrées dans un algorithme de problème inverse (cf chapitre IV).

Ce régime dynamique génère plus d'informations que le régime statique et il est possible d'obtenir des images quantitatives et de meilleure résolution. L'élastographie par IRM (MRE [14][15]) utilise le régime stationnaire grâce à un vibreur basse fréquence (typiquement 100Hz) excitant la zone d'intérêt. L'IRM n'est pas assez rapide pour capturer le champ de déplacement sur toute une période et ceci pour des raisons physiques : les temps de relaxation de spin des protons. Ainsi, l'acquisition se réalise en stroboscopie (à une cadence de l'ordre du Hz). La MRE a montré un potentiel clinique intéressant [16][17], mais un examen par IRM est long et coûteux.

A l'inverse, l'imagerie ultrasonore permet d'acquérir des images à plus de 10 000 Hz en utilisant le mode d'imagerie ultrarapide. Ainsi, il est possible d'observer, en une unique acquisition, des phénomènes transitoires tels qu'une vibration impulsionnelle induite par un vibreur accroché à la barrette [18] ou des déplacements induits par la pression de radiation.

## ***Pression de radiation ultrasonore***

La pression de radiation provient d'un transfert de quantité de mouvement entre l'onde et le milieu de propagation [19]-[22]. La variation de quantité de mouvement le long de l'axe de propagation induit une force qui est proportionnelle à l'intensité acoustique et à l'atténuation de l'onde :

$$\vec{f}_i = 2\alpha \frac{P_0^2}{\rho \cdot c^2} \vec{u}_i \quad (1)$$

Où  $\alpha$  est le coefficient d'atténuation de l'onde (typiquement 0.3dB/cm/MHz),  $p_0$  est l'amplitude de pression,  $\rho$  et  $c$  étant la densité et la célérité du milieu.

La pression de radiation permet la génération d'une force à distance. En pratique, la force de radiation est appliquée à un point donné en focalisant l'onde ultrasonore de manière à ce que la pression soit assez grande pour générer une perturbation détectable. La force est appliquée pendant une durée typique de 100  $\mu$ s, ce qui laisse au tissu le temps d'accumuler de la quantité de mouvement et de se déplacer localement vers la profondeur. A l'arrêt de l'application de la force, le tissu se relaxe et une onde de cisaillement se propage depuis le point donné.

La pression de radiation est utilisée dans de nombreuses techniques :

- vibroacoustographie (Greenleaf, [23] ): deux ondes de fréquences proches sont mélangées et créent une onde basse fréquence par interférence paramétrique. Les signaux sonores rétrodiffusés sont dus à la pression de radiation mettant en vibration le tissu. Cette technique n'est pas quantitative et la cadence d'imagerie est assez lente puisqu'il faut balayer la zone étudiée en tout point.
- Shear Dispersion Ultrasound Vibrometry (Greenleaf, [24]) : deux faisceaux sont utilisés pour générer des ondes de cisaillement dont la propagation est filmée par ultrasons.
- l'ARFI (Acoustic Radiation Force Imaging, Nightingale [25]): cette technique s'intéresse au profil de déplacements induits par la force de radiation ultrasonore au sein même du foyer de focalisation. L'amplitude des déplacements peut être reliée à l'élasticité sous certaines approximations et une image du module d'Young est réalisée en balayant toute la zone observée. Il en résulte un important dépôt d'énergie ce qui peut provoquer un échauffement conséquent.
- HMI (Harmonic Motion Imaging, Konofagou [26]): cette technique est une variante de l'ARFI et utilise une modulation temporelle basse fréquence de la force de radiation. L'amplitude des déplacements est reliée à l'élasticité et le déphasage entre la réponse des tissus et l'excitation peut être relié à la viscosité. Toutefois, cette technique n'est pas quantitative à moins d'utiliser un problème inverse avancé.
- Elastographie Shear Wave (ou Supersonic Shear Imaging) (Sarvazyan [27], Bercoff [28]): Cette méthode est celle que nous allons utiliser au cours de cette thèse et nous allons détailler son principe.
- Shear Wave Spectroscopy: Basée sur l'utilisation du mode Shear Wave Imaging, cette approche permet d'évaluer la dépendance de la vitesse de l'onde de cisaillement en fonction de la fréquence. (Deffieux et al)

ii. Elastographie Shear Wave.

Cette technique a été développée à l'Institut Langevin par Jérémie Bercoff durant sa thèse (2004). La technique et les premiers résultats sur le diagnostique du cancer du sein ayant suscité beaucoup d'intérêt, la société Supersonic Imagine a été créée pour fabriquer et vendre des échographes destinés aux applications cliniques pour l'élastographie du sein [29][30], du foie [31][32] et bientôt du cœur, de la prostate ainsi que d'autres applications.

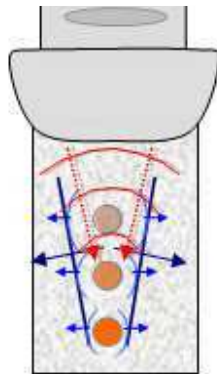
Le principe de cette technique se résume en trois étapes :

***Application de la pression de radiation.***

***Acquisition de l'onde de cisaillement.***

***Inversion pour retrouver le module de cisaillement.***

La pression de radiation appliquée en un point génère une onde de cisaillement cylindrique qui s'atténue par les lois de la diffraction [27]. Pour agrandir la zone d'intérêt, augmenter le rapport signal à bruit et minimiser la diffraction de l'onde, un cône de mach est généré en appliquant la force de radiation (un « push ») à plusieurs profondeurs successives en déplaçant la source de l'onde mécanique à une vitesse plus grande que la vitesse des ondes de cisaillement (cf FIG. I-4).



**FIG. I-4 Principe de la technique Supersonic Shear Imaging : la force de radiation est appliquée avec l'onde ultrasonore (rouge) successivement à trois profondeurs. Des ondes de cisaillement sont générées et interfèrent constructivement formant une onde plane de polarisation axiale.**



On obtient une onde plane, ce qui simplifie le problème inverse. Les algorithmes de problème inverse sont abordés au chapitre IV. Toutefois, nous avons utilisé l'algorithme du temps de vol pour les résultats présentés dans les chapitres II et III. Nous le présentons ci-dessous :

### iii. Problème inverse par mesure du temps de vol.

Le premier algorithme d'inversion introduit par le laboratoire utilisait une inversion directe de l'équation d'onde (cf chapitre IV). Cette inversion trop sensible au bruit n'a pas pu être utilisée *in vivo*. Pour progresser vers des applications cliniques, il a fallu introduire une méthode d'inversion plus robuste au bruit.

L'approche du temps de vol est utilisée dans différentes applications en tomographie, notamment en géophysique où elle est appelée approximation Eikonale [33]. Cela revient à approximer la propagation de l'onde à une dimension. Physiquement, cette approximation suppose alors que l'onde se propage dans un milieu quasi-homogène ou milieu à faible contraste. Nous discuterons de ces aspects dans le chapitre IV. Dans le cadre de cette approximation, le module de cisaillement  $\mu$  (qui est égal au module d'Young divisé par 3) est fonction de la vitesse de groupe de l'onde :

$$\mu = 3\rho.V_g^2$$

La vitesse de groupe est simplement l'inverse du temps de vol estimé par intercorrélation (cf FIG.I-5).

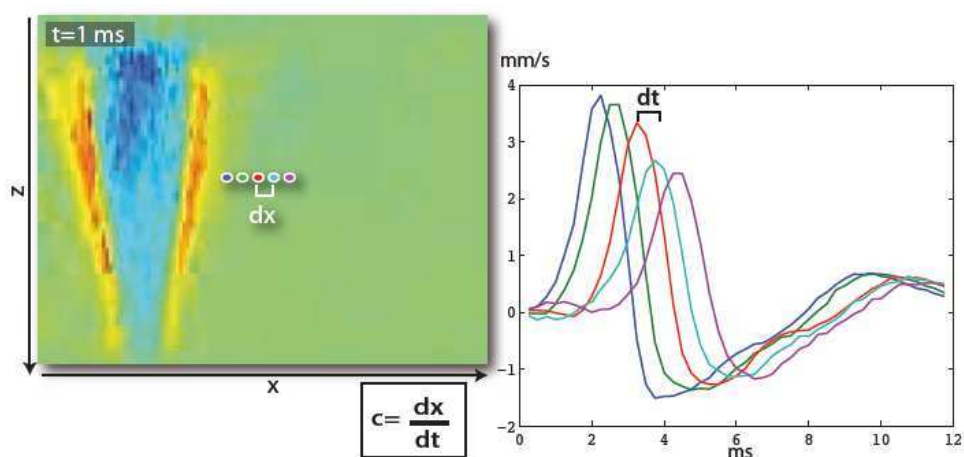


FIG.I-5 La vitesse locale de l'onde est estimée en mesurant le temps dt de propagation entre deux pixels voisins distants de dx. (Source : Thèse T. Deffieux [34])

Cet algorithme a l'avantage d'être stable en fonction du bruit. Cependant, si l'onde rencontre une interface où il existe un contraste en élasticité, l'onde qui est initialement progressive est ajoutée à une onde régressive et la mesure du temps de vol peut être faussée. En 2012, Deffieux et al. ont publié une technique pour diminuer l'effet des réflexions et gagner en précision sur l'estimation du module de cisaillement [35]. La méthode consiste à appliquer un filtre directionnel sur l'onde expérimentale qui aura pour effet de séparer la composante progressive de la composante régressive du signal. On peut alors calculer le temps de vol sur chacune des parties indépendamment.

Pour diminuer la variance d'estimation et améliorer la qualité des images, plusieurs cônes de Mach sont habituellement générés depuis différentes positions latérales et des cartes de temps de vol sont calculées pour chaque cône. Les estimations de temps de vol sont moyennées et superposées avant de calculer le module de cisaillement.

## D. Les techniques d'ablation ultrasonore.

### i. Ablation thermique par ultrasons : « HIFU ».

#### **Principe**

L'ablation thermique des tissus mous est actuellement utilisée dans plusieurs applications thérapeutiques [36]. Plusieurs techniques d'ablation thermique non-invasives ou minimalement invasives ont été développées ces dernières années. L'ablation RF (radiofréquence) est utilisée en clinique pour traiter les carcinomes hépatiques [37], les carcinomes du sein [38], le cancer du poumon [39] ainsi que d'autres maladies cancéreuses ou non-cancéreuses. Les ondes électromagnétiques sont aussi utilisées pour l'ablation thermique en utilisant de petits émetteurs interstitiels implantés dans les organes [40][47].

La thérapie par ultrasons focalisés, appelée HIFU (High Intensity Focused Ultrasound) a l'intérêt d'être complètement non-invasive. Les traitements par HIFU sur le fibrome utérin [41] et sur le cancer de la prostate [42] ont été validés cliniquement et ont montré de nombreux intérêts en termes de coût, de flexibilité, d'absence de cicatrices et de tolérance par le patient. D'autres applications thérapeutiques des HIFU sont en cours de validation [43]-[45]. Alors que l'ablation RF permet de traiter une large zone rapidement, l'HIFU permet de cibler très précisément la zone à traiter avec une largeur focale millimétrique.

Lors d'un traitement HIFU, on focalise un faisceau ultrasonore de haute intensité ( $P \approx 3$  à 20 MPa) et c'est l'absorption du tissu qui convertit l'énergie mécanique en chaleur. Les HIFU sont alors un moyen de déposer de la chaleur de manière locale et non-invasive sur une zone de la taille d'un grain de riz. Pour élargir la zone traitée, on peut anguler mécaniquement ou électroniquement le faisceau si l'on dispose d'un réseau d'émetteurs à phase [46][47]. L'équipe du LabTAU (Laboratoire de Thérapie et Applications Ultrasonores de Lyon) utilise quant à elle des transducteurs de forme torique qui forment des points focaux plus étendus et permettent l'ablation de plus larges zones (jusqu'à 20mm) avec un foyer fixe [51].

#### **La dose thermique**

L'effet biologique d'un échauffement dépend aussi du temps d'exposition. La relation entre la température et le temps d'exposition nécessaire pour induire des dommages thermiques fût investiguée depuis les années 70. Des relations exponentielles de type « Arrhenius » ont été déterminées expérimentalement par plusieurs groupes (Bauer et Henle [48], Connor et al [49]). Le concept de dose thermique fût introduit par Sapareto et Dewey [50]

pour donner une description empirique de la relation entre la température et la durée d'exposition. Ils étudièrent la fraction des cellules vivantes exposées à différentes températures constantes dans la gamme (41,5°C-46,5°C) et dérivèrent l'expression du temps d'exposition équivalent à 43°C pour obtenir la même quantité de mort cellulaire. Cette durée équivalente à 43°C est appelée « dose thermique » (CEM) :

$$CEM_{43^{\circ}C}(t) = \sum_{t_i < t} R^{43-T(i)}(t_i - t_{i-1}) \quad (2)$$

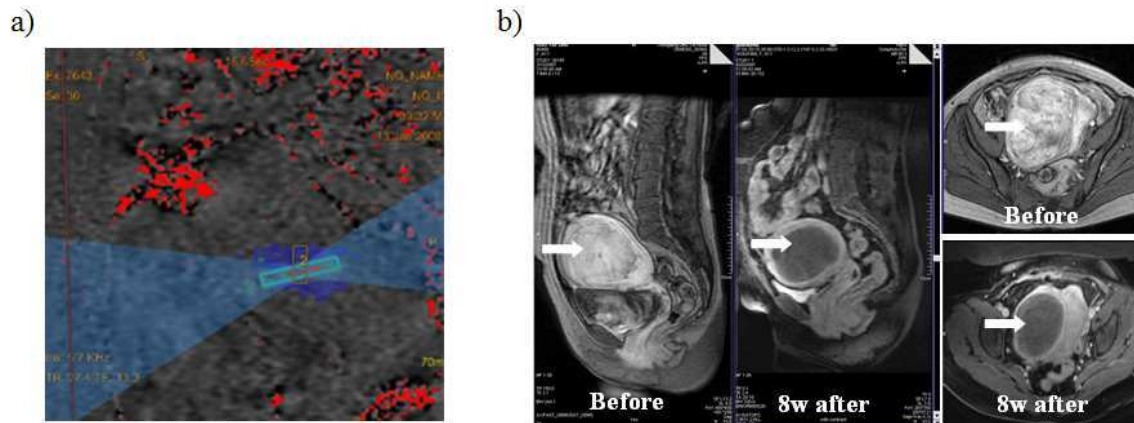
Où  $T(i) = \frac{T_i + T_{i-1}}{2}$  est la moyenne entre les températures aux instants  $t_{i-1}$  et  $t_i$ , et  $R$  est une valeur empirique qui dépend de la température ( $R=0$  pour  $T(i)<39^{\circ}C$ ,  $R=0,25$  pour  $39^{\circ}C<T(i)<43^{\circ}C$ ,  $R=0,5$  pour  $T(i)>43^{\circ}C$ ).

La dose thermique permet d'établir un seuil de dommage thermique pour chaque type de tissu indépendamment des conditions d'expositions. En calculant cette dose équivalente, on peut réaliser la dosimétrie préalablement au traitement ou effectuer la mesure de cette dose pendant le traitement pour déterminer si le seuil a été franchi ou pas.

Un des enjeux de cette thèse est de montrer que l'élasticité permet une mesure expérimentale de la dose thermique sans quantifier directement la température.

## **Monitoring et guidage de la thérapie**

Puisque l'on n'a pas une vue directe de l'organe traité, il est nécessaire de disposer de moyen d'imagerie en temps réel pour le suivi du traitement. Aujourd'hui, l'IRM est reconnue comme la modalité de référence pour le monitoring et le guidage de la thérapie HIFU [52][53]. L'IRM permet la localisation des lésions (guidage et planning, cf FIG. I-8b), l'imagerie robuste de température (monitoring, cf FIG. I-8a) et aussi une évaluation post-traitement grâce au contraste T1 ou T2 [54] (cf FIG. I-8b) .



**FIG.I-6 a) Imagerie de température IRM et représentation du trajet de faisceau. b) Image IRM d'un fibrome utérin sur une patiente: avant et après traitement. (Source : HAIFU, Chine).**

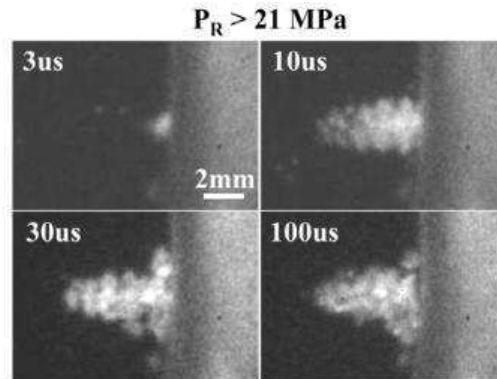
Cependant, l'IRM étant coûteux et entraînant une complexité de l'instrumentation et des procédures de traitement, l'un des objectifs de cette thèse est d'étudier la faisabilité clinique d'une technique de suivi utilisant l'imagerie ultrasonore. Dans les chapitres II et III, je montrerai que l'imagerie d'élasticité permet à fois le suivi en température et le suivi de la formation de lésion.

En hyperthermie par ultrasons, le dépôt d'énergie a lieu en continu pendant des temps de l'ordre de la dizaine de secondes. Une autre technique consiste à exploiter la nature mécanique des ultrasons pour effectuer une ablation de type mécanique.

## ii. Ablation mécanique par ultrasons : « L'histotripsie »

Depuis quelques années, une équipe du département de Biomedical Engineering de l'Université du Michigan (dir : Charles A. Cain) a développé une nouvelle technique, appelée « histotripsie ». L'histotripsie réalise la fragmentation de la structure du tissu en utilisant un certain nombre d'impulsions ultrasonores à très haute intensité [55]-[56]. Cette technique s'apparente à la lithotripsie qui vise à casser les calculs rénaux grâce à des ondes de choc à basse fréquence ( $f=300\text{kHz}$ ). Néanmoins, l'histotripsie peut utiliser de plus hautes fréquences (ex :  $1\text{MHz}$ ) qui permettent une localisation et une définition des limites de la lésion très précises. Cette technique s'est montrée efficace pour l'ablation d'une partie du rein [57]- [59], pour perforer des membranes cardiaques [60][61], et pour le traitement de l'hypertrophie prostatique bénigne [62].

L'histotripsie repose sur le phénomène de cavitation. La cavitation est la formation d'une cavité au sein d'un liquide ou d'un solide mou [63]. Celle-ci est souvent générée par un changement brutal de pression, notamment lors d'une phase de dépression pendant laquelle la pression prend une valeur inférieure au seuil de cavitation du tissu. Le gaz dissous dans le liquide est alors rassemblé sous forme de bulles, dont les propriétés acoustiques diffèrent beaucoup de celles de l'eau. La cavitation peut être présente en hyperthermie sous forme de « *boiling* » et utilisée pour accélérer l'échauffement du tissu [64]. Par ailleurs, on peut s'intéresser à la formation d'une bulle unique pour s'en servir d'étoile acoustique, par exemple pour la correction d'aberrations [65] ou pour la mesure du seuil de cavitation en condition variable [66][67]. Si l'histotripsie génère une bulle unique au début du premier tir de la phase d'initiation, un nuage de bulles va rapidement apparaître (cf FIG.1-7) si l'impulsion est suffisamment longue ou si une autre impulsion est émise après un temps inférieur au temps de dissolution des bulles résiduelles ( $\approx$ quelques ms) [68]. En pratique, les impulsions à très haute pression ( $+100\text{MPa}$  /  $-20\text{MPa}$ ) sont envoyées à une fréquence de répétition de  $20\text{Hz}$  à  $1\text{kHz}$ . Le nuage de bulles formé est donc excité en permanence et les bulles oscillent en se réarrangeant de manière erratique. Même si cette activité énergétique paraît aléatoire, il est tout de même possible de réaliser des lésions de taille reproductible avec des frontières bien définies (jusqu'à  $20\text{nm}$  entre le tissu sain et lésé à l'histologie). Ceci est rendu possible par la protection active [69][70] qui consiste à pré-conditionner la zone autour du focus. Les bulles ne peuvent être générées que dans un périmètre bien défini par la tâche focale du transducteur et son champ de pression rayonné.



**FIG.I-7 Image d'un nuage de bulle généré à une interface eau/gel grâce à une impulsion de 10 cycles à  $P_R > 21\text{MPa}$  à la fréquence 750Hz. (Source : University of Michigan)**

Après l'émission de milliers de cycles, le tissu est totalement fractionné en fragments de taille inférieure à  $40\mu\text{m}$  et se présente sous une forme quasi-liquide et homogène. Au cours du traitement, le suivi est réalisé par imagerie échographique standard où il est possible de quantifier la rétrodiffusion de la zone lésée. De fait, la lésion atteignant un stade avancé devient hypoéchogène et apparaît clairement sur l'image.

Dans le chapitre III, nous nous intéresserons à la mesure des propriétés biomécaniques pendant le traitement améliorant la sensibilité de la détection de la lésion au début du traitement. Dans le chapitre V, nous étudierons un nouveau dispositif capable d'émettre de très hautes pressions basé sur le principe de la cavité à retournement temporel dont nous allons énoncer le principe.

## **E. Le retournement temporel : principe et applications.**

### **i. Principe général.**

Le retournement temporel (RT) est un procédé physique qui permet de réémettre une onde vers sa source initiale en faisant parcourir à l'onde le chemin qu'elle a parcouru en sens inverse. Ce principe repose sur l'invariance par renversement du temps de l'équation d'onde. Depuis 1992, Mathias Fink s'est beaucoup intéressé au RT [71] et a étudié de nombreuses applications en électromagnétisme [72], en acoustique [73][74] et en optique. Ce concept a donné de nombreuses applications dans les domaines du contrôle non destructif, du diagnostic et de la thérapie médicale, de la domotique et des télécommunications. Contrairement à d'autres procédés, le RT profite du caractère désordonné d'un milieu de propagation.

Une expérience de RT se réalise grâce à un réseau d'émetteurs/récepteurs et d'un émetteur ou récepteur (ex : un hydrophone en acoustique) reliés à un miroir à retournement temporel (MRT). Un MRT dispose d'électroniques d'émission/réception multivoies permettant l'enregistrement et la réémission de longs signaux. L'expérience de RT consiste à :

- 1. Enregistrer le champ incident émis depuis une source acoustique émettant une impulsion ou un réseau de transducteurs.**
- 2. Retourner temporellement les signaux et renvoyer le champ retourné temporellement depuis le réseau de transducteurs.**
- 3. Recevoir le champ à la position de la source initiale et autour pour quantifier la pression et la résolution spatio-temporelle.**

## ii. Focalisation par RT dans un milieu complexe.

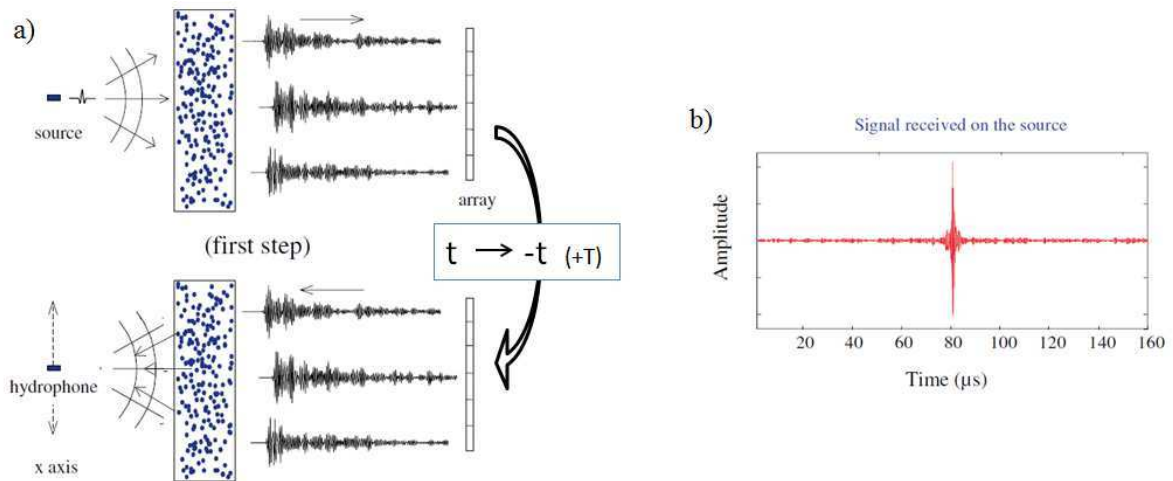
Le principe de focalisation par retournement temporel provient de l'invariance par renversement du temps de l'équation d'onde linéaire en milieu fluide hétérogène non dissipatif [71]. L'équation d'onde est déduite des trois équations linéarisées de la conservation de la masse, de l'équation d'Euler et de l'équation d'état :

$$\rho_0(\vec{r}) \cdot \nabla \left( \frac{1}{\rho_0(\vec{r})} p(\vec{r}, t) \right) = \frac{1}{c_0(\vec{r})^2} \frac{\partial^2 p(\vec{r}, t)}{\partial t^2} \quad (3)$$

Si on change  $t$  en  $-t$ ,  $p(\vec{r}, -t)$  reste solution de la même équation. Si le milieu n'est pas fluide mais constitué de matériaux solides, les ondes acoustiques peuvent être converties en ondes élastiques de polarisation transverse. Ceci ne change en rien les propriétés de réciprocity de l'opérateur de propagation. Derode et al. ont réalisé des expériences de focalisation à travers un milieu multiplement diffuseur à ordre élevé [75], constitué d'une forêt de tiges d'acier de positions aléatoires et inconnues comme montré sur la FIG. I-8. Si l'échantillon diffuseur possède une ouverture plus grande que le réseau de capteurs, il est possible d'améliorer la résolution de la focalisation ( $f/D$  plus petit). De plus, Derode et al. ont montré la robustesse du retournement temporel 1-bit (RT-1bit) [76], qui consiste à réémettre les signaux réverbérés (phase 2 ci-dessus) en les encodant sur 1 bit. Cela signifie que seule l'information de phase suffit à la focalisation. Durant une expérience de RT-1bit, l'amplitude des signaux retournés temporellement est imposée à  $\pm 1$  dépendamment du signe des signaux reçus. Les propriétés de focalisation spatio-temporelles ainsi que le rapport signal sur bruit sont comparables à une expérience de RT classique. Néanmoins, la focalisation par RT-1bit permet d'envoyer beaucoup



plus d'énergie et d'amplifier la focalisation d'un facteur 3 à 6. Nous détaillerons dans le chapitre V le modèle du bruit shot établi par Derode et al. [76] pour quantifier ce gain. Il sera aussi montré que l'on ne peut pas obtenir une pression supérieure à celle générée par le RT-1bit.



**FIG. I-8 a) Schéma d'une expérience de RT à travers un milieu complexe. b) Signal de focalisation reçu.**

La dispersion temporelle des signaux obtenus à travers un milieu complexe entraîne souvent une diminution d'amplitude des signaux. Cependant, le signal renvoyé peut être 1000 fois plus long que l'impulsion initiale et, en renormalisant les signaux avant l'émission, on peut alors envoyer beaucoup plus d'énergie. Ainsi, une cavité ou un milieu complexe peuvent être utilisés pour amplifier des ondes par recompression temporelle d'énergie, ce qui peut être utile dans le contexte de thérapie médicale mais aussi dans d'autres domaines comme le contrôle non destructif et des applications militaires utilisant des ondes électromagnétiques. Des tentatives d'utiliser ce concept de milieu complexe pour l'imagerie ont été réalisées d'une part en utilisant les milieux multidiffuseurs [77] et d'autre part les cavités réverbérantes [78][79]. Nous nous proposons de coupler ces deux approches pour obtenir des performances optimales de recompression temporelle.

Dans cette thèse, nous allons donc nous baser sur tous ces principes déjà établis et bien connus pour étudier des phénomènes jusqu'alors jamais observés, qui présenteront peut-être un impact clinique important dans le futur. En profitant de la rupture technologique que représente l'échographe ultrarapide Aixplorer (Supersonic Imagine, Aix-en-Provence), nous allons tout d'abord appliquer la mesure d'élasticité des tissus mous aux faibles élévations de température en vue de réaliser la première mesure de température quantitative et insensible aux mouvements, basée sur l'imagerie ultrasonore. Ensuite, grâce à la même technique, nous étudierons la dynamique de formation de lésion avec une résolution temporelle jamais atteinte jusqu'à présent. Ceci permettra de poser de nouvelles bases dans le suivi des thérapies par ultrasons focalisés. Ensuite, nous appliquerons le même concept à l'imagerie de formation de lésion au cours des traitements d'histotripsie pour montrer une fois de plus que l'imagerie ultrasonore seule n'apporte que peu d'information et de sensibilité par rapport à l'élastographie Shear Wave quantitative. L'algorithme d'inversion de l'onde de cisaillement donnant la carte du module de cisaillement est certes simple et robuste mais nous nous proposons d'étudier l'intérêt et la faisabilité d'une approche variationnelle globale dans le chapitre IV. Enfin, une partie de cette thèse concerne la construction d'un nouveau type d'émetteur d'onde de choc pour la thérapie d'histotripsie combinant à la fois les propriétés du retournement temporel dans les milieux multidiffuseurs et dans les cavités réverbérantes. Nous verrons comment construire la cavité à retournement temporel optimale à deux dimensions.



# BIBLIOGRAPHIE

- [1] D. Royer and E. Dieulesaint, *Elastic Waves in Solids I : Free and Guided Propagation*. 2000.
- [2] M. Fink, L. Sandrin, M. Tanter, S. Catheline, S. Chaffai, J. Bercoff, et J.-L. Gennisson, « Ultra high speed imaging of elasticity », in *2002 IEEE Ultrasonics Symposium, 2002. Proceedings, 2002*, vol. 2, p. 1811 - 1820 vol.2.
- [3] M. Tanter, J. Bercoff, L. Sandrin, et M. Fink, « Ultrafast compound imaging for 2-D motion vector estimation: application to transient elastography », *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control*, vol. 49, n°. 10, p. 1363 -1374, oct. 2002.
- [4] G. Montaldo, M. Tanter, J. Bercoff, N. Benech, et M. Fink, « Coherent plane-wave compounding for very high frame rate ultrasonography and transient elastography », *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control*, vol. 56, n°. 3, p. 489 -506, mars 2009.
- [5] R. Seip, P. VanBaren, C. A. Cain, et E. S. Ebbini, « Noninvasive real-time multipoint temperature control for ultrasoundphased array treatments », *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control*, vol. 43, n°. 6, p. 1063–1073, 1996.
- [6] C. Simon, P. VanBaren, et E. S. Ebbini, « Two-dimensional temperature estimation using diagnostic ultrasound », *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control*, vol. 45, n°. 4, p. 1088–1099, 1998.
- [7] C. Le Floch, M. Tanter, et M. Fink, « Self-defocusing in ultrasonic hyperthermia: Experiment and simulation », *Applied Physics Letters*, vol. 74, p. 3062, 1999.
- [8] M. Pernot, M. Tanter, J. Bercoff, K. R. Waters, et M. Fink, « Temperature estimation using ultrasonic spatial compound imaging », *IEEE Transactions on Ultrasonics Ferroelectrics and Frequency Control*, vol. 51, n°. 5, p. 606–615, 2004.
- [9] A. Oppenheim and R. Schafer, *Discrete-Time Signal Processing*. Englewood Cliffs, NJ: Prentice-Hall, 1989
- [10] A. Casper, D. Liu, et E. S. Ebbini, « Realtime Control of Multiple-focus Phased Array Heating Patterns Based on Noninvasive Ultrasound Thermography », *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 59, n°. 1, p. 95 -105, janv. 2012.
- [11] J. Ophir, I. Céspedes, H. Ponnekanti, Y. Yazdi, et X. Li, « Elastography: A quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues », *Ultrasonic Imaging*, vol. 13, n°. 2, p. 111-134, avr. 1991.
- [12] F. Kallel, R. J. Stafford, R. E. Price, R. Righetti, J. Ophir, et J. D. Hazle, « The feasibility of elastographic visualization of HIFU-induced thermal lesions in soft tissues », *Ultrasound in Medicine & Biology*, vol. 25, n°. 4, p. 641-647, mai 1999.
- [13] R. Righetti, F. Kallel, R. J. Stafford, R. E. Price, T. A. Krouskop, J. D. Hazle, et J. Ophir, « Elastographic characterization of HIFU-induced lesions in canine livers », *Ultrasound in Medicine & Biology*, vol. 25, n°. 7, p. 1099-1113, sept. 1999.
- [14] S. A. Kruse, J. A. Smith, A. J. Lawrence, M. A. Dresner, A. Manduca, et J. F. Greenleaf, « Tissue characterization using magnetic resonance elastography: preliminary results\* », *Physics in Medicine and Biology*, vol. 45, n°. 6, p. 1579-1590, juin 2000.

- [15] R. Muthupillai, D. J. Lomas, P. J. Rossman, J. F. Greenleaf, A. Manduca, et R. L. Ehman, « Magnetic resonance elastography by direct visualization of propagating acoustic strain waves », *Science*, vol. 269, n° 5232, p. 1854-1857, sept. 1995.
- [16] O. Rouvière, M. Yin, M. A. Dresner, P. J. Rossman, L. J. Burgart, J. L. Fidler, et R. L. Ehman, « MR Elastography of the Liver: Preliminary Results<sup>1</sup> », *Radiology*, vol. 240, n° 2, p. 440-448, janv. 2006.
- [17] R. Sinkus, M. Tanter, T. Xydeas, S. Catheline, J. Bercoff, et M. Fink, « Viscoelastic shear properties of in vivo breast lesions measured by MR elastography », *Magnetic Resonance Imaging*, vol. 23, n° 2, p. 159-165, févr. 2005.
- [18] L. Sandrin, M. Tanter, S. Catheline, et M. Fink, « Shear modulus imaging with 2-D transient elastography », *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control*, vol. 49, n° 4, p. 426-435, avr. 2002.
- [19] R. Beyer. "Radiation pressure in a sound wave". *American Journal of Physics*, vol. 18, no. 1, pp. 25–29, 1950.
- [20] P. Westervelt. "Acoustic radiation pressure". *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 29, no. 1, pp. 26–29, 1957.
- [21] J. Rooney and W. Nyborg. "Acoustic radiation pressure in a traveling plane wave". *American Journal of Physics*, vol. 40, no. 12, pp. 1825–1830, 1972.
- [22] B. Chu and R. Apfel. "Acoustic radiation pressure produced by a beam of sound". *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 72, no. 6, pp. 1673–1687, 1982.
- [23] M. Fatemi et J. F. Greenleaf, « Vibro-acoustography: An imaging modality based on ultrasound-stimulated acoustic emission », *PNAS*, vol. 96, n° 12, p. 6603-6608, août 1999.
- [24] S. Chen, M. Fatemi, et J. F. Greenleaf, « Quantifying elasticity and viscosity from measurement of shear wave speed dispersion », *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 115, n° 6, p. 2781-2785, 2004.
- [25] K. Nightingale, M. S. Soo, R. Nightingale, et G. Trahey, « Acoustic radiation force impulse imaging: in vivo demonstration of clinical feasibility », *Ultrasound in Medicine & Biology*, vol. 28, n° 2, p. 227-235, févr. 2002.
- [26] E. E. Konofagou et K. Hynynen, « Localized harmonic motion imaging: theory, simulations and experiments », *Ultrasound in Medicine & Biology*, vol. 29, n° 10, p. 1405-1413, oct. 2003.
- [27] A. P. Sarvazyan, O. V. Rudenko, S. D. Swanson, J. B. Fowlkes, et S. Y. Emelianov, « Shear wave elasticity imaging: a new ultrasonic technology of medical diagnostics », *Ultrasound in medicine & biology*, vol. 24, n° 9, p. 1419–1435, 1998.
- [28] J. Bercoff, M. Tanter, et M. Fink, « Supersonic shear imaging: a new technique for soft tissue elasticity mapping », *IEEE Transactions on Ultrasonics Ferroelectrics and Frequency Control*, vol. 51, n° 4, p. 396–409, 2004.
- [29] M. Tanter, J. Bercoff, A. Athanasiou, T. Deffieux, J.-L. Gennisson, G. Montaldo, M. Muller, A. Tardivon, et M. Fink, « Quantitative Assessment of Breast Lesion Viscoelasticity: Initial Clinical Results Using Supersonic Shear Imaging », *Ultrasound in Medicine & Biology*, vol. 34, n° 9, p. 1373-1386, sept. 2008.
- [30] A. Athanasiou, A. Tardivon, M. Tanter, B. Sigal-Zafrani, J. Bercoff, T. Deffieux, J.-L. Gennisson, M. Fink, et S. Neuenschwander, « Breast Lesions: Quantitative Elastography with Supersonic Shear Imaging—Preliminary Results<sup>1</sup> », *Radiology*, vol. 256, n° 1, p. 297-303, janv. 2010.
- [31] M. Muller, J. L. Gennisson, T. Deffieux, M. Tanter, et M. Fink, « Quantitative Viscoelasticity Mapping of Human Liver Using Supersonic Shear Imaging: Preliminary In Vivo Feasibility Study », *Ultrasound in Medicine & Biology*, vol. 35, n° 2, p. 219–229, 2009.
- [32] É. Bavu, J.-L. Gennisson, M. Couade, J. Bercoff, V. Mallet, M. Fink, A. Badel, A. Vallet-Pichard, B. Nalpas, M. Tanter, et S. Pol, « Noninvasive In Vivo Liver Fibrosis Evaluation Using Supersonic Shear

- Imaging: A Clinical Study on 113 Hepatitis C Virus Patients », *Ultrasound in Medicine & Biology*, vol. 37, n° 9, p. 1361-1373, sept. 2011.
- [33] J. H. Rose et B. Defacio, « Eikonal approximation in elastic-wave-scattering theory », Presented at the AF/DARPA Rev. of Progress in Quantitative NDE, Boulder, Colo., 2-7 Aug. 1981, vol. -1, p. 2-7, 1981.
- [34] T. Deffieux, « Palpation par force de radiation ultrasonore et échographie ultrarapide : Applications à la caractérisation tissulaire in vivo. », Université Paris-Diderot - Paris VII, 2008.
- [35] T. Deffieux, J.-L. Gennisson, J. Bercoff, et M. Tanter, « On the effects of reflected waves in transient shear wave elastography », *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control*, vol. 58, n° 10, p. 2032 -2035, oct. 2011.
- [36] G. ter Haar, « Therapeutic applications of ultrasound », *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, vol. 93, n° 1-3, p. 111-129, janv. 2007.
- [37] T. Livraghi, S. Lazzaroni, et F. Meloni, "Radiofrequency thermal ablation of hepatocellular carcinoma," *European Journal of Ultrasound*, vol. 13, Juin. 2001, p. 159-166.
- [38] A.H. Hayashi, S.F. Silver, N.G. van der Westhuizen, J.C. Donald, C. Parker, S. Fraser, A.C. Ross, et I.A. Olivotto, "Treatment of invasive breast carcinoma with ultrasound-guided radiofrequency ablation," *The American Journal of Surgery*, vol. 185, Mai. 2003, p. 429-435.
- [39] S.C. Rose, P.A. Thistlethwaite, P.E. Sewell, et R.B. Vance, "Lung Cancer and Radiofrequency Ablation," *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, vol. 17, Juin. 2006, p. 927-951.
- [40] F. Izzo, "Other Thermal Ablation Techniques: Microwave and Interstitial Laser Ablation of Liver Tumors," *Annals of Surgical Oncology*, vol. 10, Juin. 2003, p. 491-497.
- [41] E.A. Stewart, J. Rabinovici, C.M. Tempany, Y. Inbar, L. Regan, B. Gastout, G. Hesley, H.S. Kim, S. Hengst, et W.M. Gedroye, "Clinical outcomes of focused ultrasound surgery for the treatment of uterine fibroids," *Fertility and Sterility*, vol. 85, Jan. 2006, p. 22-29.
- [42] L. Poissonnier, J. Chapelon, O. Rouvière, L. Curiel, R. Bouvier, X. Martin, J.M. Dubernard, et A. Gelet, "Control of Prostate Cancer by Transrectal HIFU in 227 Patients," *European Urology*, vol. 51, Fév. 2007, p. 381-387.
- [43] G. Ter Haar. *Acoustic Surgery*, *Physics Today*, Vol 54(12), 2001.
- [44] M. Pernot, J.-F. Aubry, M. Tanter, A.-L. Boch, F. Marquet, M. Kujas, D. Seilhean and M. Fink . In vivo transcranial brain surgery with an ultrasonic time reversal mirror. *Journal of NeuroSurgery*, June 2007.
- [45] M.Tanter, M. Pernot, J.-F. Aubry, G. Montaldo, F. Marquet, M. Fink. Compensating for bone interfaces and Respiratory motion in High Intensity Focused Ultrasound. *Journal of Hyperthermia*, March 2007, 23(2), 141-151.
- [46] M. Pernot, J.-F. Aubry, M. Tanter, J.-L. Thomas, et M. Fink, « High power transcranial beam steering for ultrasonic brain therapy », *Phys Med Biol*, vol. 48, n° 16, p. 2577-2589, août 2003.
- [47] F. Marquet, M. Pernot, J.-F. Aubry, M. Tanter, G. Montaldo, et M. Fink, « In-vivo non-invasive motion tracking and correction in High Intensity Focused Ultrasound therapy », in 28th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, 2006. EMBS '06, 2006, p. 688 - 691.
- [48] Kenneth D. Bauer and Kurt J. Henle (1979) Arrhenius Analysis of Heat Survival Curves from Normal and Thermotolerant CHO Cells. *Radiation Research*: May 1979, Vol. 78, No. 2, pp. 251-263.
- [49] W. G. Connor, E. W. Gerner, R. C. Miller, et M. L. M. Boone, « Prospects for Hyperthermia in Human Cancer Therapy Part II: Implications of Biological and Physical Data for Applications of Hyperthermia to Man », *Radiology*, vol. 123, n° 2, p. 497-503, janv. 1977.

- [50] S. A. Sapareto et W. C. Dewey, « Thermal dose determination in cancer therapy », *International Journal of Radiation Oncology\*Biography\*Physics*, vol. 10, n° 6, p. 787-800, avr. 1984.
- [51] D. Melodelima, W. A. N'Djin, H. Parmentier, S. Chesnais, M. Rivoire, et J.-Y. Chapelon, « Thermal Ablation by High-Intensity-Focused Ultrasound Using a Toroid Transducer Increases the Coagulated Volume. Results of Animal Experiments », *Ultrasound in Medicine & Biology*, vol. 35, n° 3, p. 425-435, mars 2009.
- [52] J. D. Poorter, C. D. Wagter, Y. D. Deene, C. Thomsen, F. Ståhlberg, et E. Achten, « Noninvasive MRI Thermometry with the Proton Resonance Frequency (PRF) Method: In Vivo Results in Human Muscle », *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 33, n° 1, p. 74-81, 1995.
- [53] B. Quesson, C. Laurent, G. Maclair, B. D. de Senneville, C. Mougenot, M. Ries, T. Carteret, A. Rullier, et C. T. W. Moonen, « Real-time volumetric MRI thermometry of focused ultrasound ablation in vivo: a feasibility study in pig liver and kidney », *NMR in Biomedicine*, vol. 24, n° 2, p. 145-153, 2011.
- [54] C. Damianou, M. Pavlou, O. Velev, K. Kyriakou, et M. Trimikliniotis, « High intensity focused ultrasound ablation of kidney guided by MRI », *Ultrasound in Medicine & Biology*, vol. 30, n° 3, p. 397-404, mars 2004.
- [55] Z. Xu, A. Ludomirsky, L. Y. Eun, T. L. Hall, B. C. Tran, J. B. Fowlkes, et C. A. Cain, « Controlled ultrasound tissue erosion », *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control*, vol. 51, n° 6, p. 726-736, juin 2004.
- [56] J. E. Parsons, C. A. Cain, G. D. Abrams, et J. B. Fowlkes, « Pulsed cavitation ultrasound therapy for controlled tissue homogenization », *Ultrasound in Medicine & Biology*, vol. 32, n° 1, p. 115-129, janv. 2006.
- [57] W. W. Roberts, T. L. Hall, K. Ives, J. S. Wolf Jr, J. B. Fowlkes, et C. A. Cain, « Pulsed Cavitation Ultrasound: A Noninvasive Technology for Controlled Tissue Ablation (Histotripsy) in the Rabbit Kidney », *The Journal of Urology*, vol. 175, n° 2, p. 734-738, févr. 2006.
- [58] K. Kieran, T. L. Hall, J. E. Parsons, J. S. Wolf Jr., J. B. Fowlkes, C. A. Cain, et W. W. Roberts, « Refining Histotripsy: Defining the Parameter Space for the Creation of Nonthermal Lesions With High Intensity, Pulsed Focused Ultrasound of the In Vitro Kidney », *The Journal of Urology*, vol. 178, n° 2, p. 672-676, août 2007.
- [59] Y. Kim, S. K. Gelehrter, C. G. Fifer, J. C. Lu, G. E. Owens, D. R. Berman, J. Williams, J. E. Wilkinson, K. A. Ives, et Z. Xu, « Non-invasive pulsed cavitation ultrasound for fetal tissue ablation: feasibility study in a fetal sheep model », *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, vol. 37, n° 4, p. 450-457, 2011.
- [60] Z. Xu, G. Owens, D. Gordon, C. Cain, et A. Ludomirsky, « Noninvasive Creation of an Atrial Septal Defect by Histotripsy in a Canine Model », *Circulation*, vol. 121, n° 6, p. 742-749, févr. 2010.
- [61] G. E. Owens, R. M. Miller, G. Ensing, K. Ives, D. Gordon, A. Ludomirsky, et Z. Xu, « Therapeutic ultrasound to noninvasively create intracardiac communications in an intact animal model », *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, vol. 77, n° 4, p. 580-588, 2011.
- [62] A. M. Lake, T. L. Hall, K. Kieran, J. B. Fowlkes, C. A. Cain, et W. W. Roberts, « Histotripsy: Minimally Invasive Technology for Prostatic Tissue Ablation in an In Vivo Canine Model », *Urology*, vol. 72, n° 3, p. 682-686, sept. 2008.
- [63] « The dynamics of cavitation bubbles », M.S. Plesset, *Journal of Applied Mechanics*, vol. 16, n° 3, p. 227, janv. 1949.
- [64] V. A. Khokhlova, M. R. Bailey, J. A. Reed, B. W. Cunitz, P. J. Kaczkowski, et L. A. Crum, « Effects of nonlinear propagation, cavitation, and boiling in lesion formation by high intensity focused ultrasound in a gel phantom », *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 119, n° 3, p. 1834, 2006.

- [65] J. Gateau, L. Marsac, M. Pernot, J.-F. Aubry, M. Tanter, et M. Fink, « Transcranial Ultrasonic Therapy Based on Time Reversal of Acoustically Induced Cavitation Bubble Signature », *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 57, n° 1, p. 134 -144, janv. 2010.
- [66] J. Gateau, J.-F. Aubry, M. Pernot, M. Fink, et M. Tanter, « Combined passive detection and ultrafast active imaging of cavitation events induced by short pulses of high-intensity ultrasound », *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control*, vol. 58, n° 3, p. 517-532, mars 2011.
- [67] J. Gateau, J.-F. Aubry, D. Chauvet, A.-L. Boch, M. Fink, et M. Tanter, « In vivo bubble nucleation probability in sheep brain tissue », *Physics in Medicine and Biology*, vol. 56, n° 22, p. 7001-7015, nov. 2011.
- [68] Z. Xu, M. Raghavan, T. L. Hall, C.-W. Chang, M. A. Mycek, J. B. Fowlkes, et C. A. Cain, « 1D-4 High Speed Imaging of Bubble Clouds in Pulsed Cavitation Ultrasound Therapy - Histotripsy », in *IEEE Ultrasonics Symposium, 2006, 2006*, p. 293 -296.
- [69] T.-Y. Wang, Z. Xu, T. L. Hall, J. B. Fowlkes, W. W. Roberts, et C. A. Cain, « Active focal zone sharpening for high-precision treatment using histotripsy », *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control*, vol. 58, n° 2, p. 305 -315, févr. 2011.
- [70] T.-Y. Wang, Z. Xu, T. L. Hall, J. B. Fowlkes, W. W. Roberts, et C. A. Cain, « Active protection in pulse cavitation ultrasound therapy (histotripsy) », in *Ultrasonics Symposium (IUS), 2009 IEEE International, 2009*, p. 212 -215.
- [71] M. Fink, « Time reversal of ultrasonic fields. I. Basic principles », *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control*, vol. 39, n° 5, p. 555 -566, sept. 1992.
- [72] G. Lerosey, J. de Rosny, A. Tourin, A. Derode, G. Montaldo, et M. Fink, « Time Reversal of Electromagnetic Waves », *Phys. Rev. Lett.*, vol. 92, n° 19, p. 193904, mai 2004.
- [73] M. Fink, G. Montaldo, et M. Tanter, « Time reversal acoustics », in *2004 IEEE Ultrasonics Symposium, 2004*, vol. 2, p. 850 - 859 Vol.2.
- [74] J.-F. Aubry, M. Tanter, M. Pernot, J.-L. Thomas, et M. Fink, « Experimental demonstration of noninvasive transskull adaptive focusing based on prior computed tomography scans », *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 113, n° 1, p. 84-93, 2003.
- [75] A. Derode, P. Roux, et M. Fink, « Robust Acoustic Time Reversal with High-Order Multiple Scattering », *Phys. Rev. Lett.*, vol. 75, n° 23, p. 4206-4209, déc. 1995.
- [76] A. Derode, A. Tourin, et M. Fink, « Ultrasonic pulse compression with one-bit time reversal through multiple scattering », *Journal of Applied Physics*, vol. 85, n° 9, p. 6343-6352, mai 1999.
- [77] P. Roux, A. Derode, A. Peyre, A. Tourin, et M. Fink, « Acoustical imaging through a multiple scattering medium using a time-reversal mirror », *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 107, n° 2, p. L7-L12, 2000.
- [78] G. Montaldo, D. Palacio, M. Tanter, et M. Fink, « Building three-dimensional images using a time-reversal chaotic cavity », *Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control, IEEE Transactions on*, vol. 52, n° 9, p. 1489 -1497, sept. 2005.
- [79] G. Montaldo, D. Palacio, M. Tanter, et M. Fink, « Time reversal kaleidoscope: A smart transducer for three-dimensional ultrasonic imaging », *Applied Physics Letters*, vol. 84, n° 19, p. 3879-3881, avr. 2004.





# Chapitre II.

## Monitoring des traitements d'hyperthermie ultrasonore : thermométrie par onde de cisaillement.

### Sommaire

Chapitre II. Monitoring des traitements d'hyperthermie ultrasonore : thermométrie par onde de cisaillement. ....	41
A. Etat de l'art en thermométrie. ....	43
i. La thermométrie par résonance magnétique. ....	43
ii. La thermométrie ultrasonore. ....	44
iii. Le monitoring par élastographie. ....	49
B. Mesure des variations du module de cisaillement en bain thermostaté. ....	50
i. Matériel et méthodes. ....	50
ii. Muscle. ....	51
iii. Foie. ....	53
iv. Rein. ....	56
C. Evolution de l'élasticité lors d'un traitement HIFU d'hyperthermie réversible. ....	60
i. Dispositif confocal. ....	60
ii. Traitement HIFU sur un phantom de gélatine. ....	61
iii. Mesure du changement de module de cisaillement dans le muscle. ....	62
D. Calibration de la dépendance thermique du module de cisaillement à l'aide de la thermométrie US. ....	63
i. Combinaison de la thermométrie US et de l'élastographie SSI. ....	63
E. Thermométrie par onde de cisaillement. ....	68
F. Robustesse aux mouvements. ....	69
	41

G. Discussion.....	71
H. Conclusion. ....	74
Bibliographie .....	75

Dans ce chapitre, les techniques de thermométrie existantes seront abordées. Ensuite, nous présenterons des mesures de rigidité en fonction de la température ce qui nous permettra d'envisager un suivi de la température au cours du traitement basé sur les changements de rigidité. Nous présenterons le nouveau concept de thermométrie par onde de cisaillement ainsi que sa robustesse aux mouvements.

## A. Etat de l'art en thermométrie.

### i. La thermométrie par résonance magnétique.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) permet la mesure en quasi-temps réel de l'élévation de température et dans un volume donné avec une très bonne localisation de la zone chauffée [10][11]. Les traitements par ultrasons focalisés suivis par IRM sont étudiés par de nombreuses équipes. Il a été montré que la thermométrie IRM permettait de calculer la dose thermique déposée lors du traitement [12], et d'autre part que la thermométrie IRM était suffisamment robuste aux mouvements du patient (respiratoires, pulsatiles et cardiaques) grâce à des séquences de correction dédiées [13]. Cependant, l'IRM est complexe à utiliser, nécessite un environnement dédié et s'avère très coûteux [14]. Quelque soit le prix d'achat d'un scanner IRM, le temps de prise en charge du patient restera assez long à cause des contraintes matérielles et du protocole d'imagerie. De plus, les scanners IRM ne sont pas accessibles aux patients possédant des pacemakers, à certains obèses, aux claustrophobes... La cadence de l'imagerie IRM ne pourra pas être augmentée au-delà de quelques images par secondes à cause des lois de la physique.

En revanche, des méthodes de suivi ultrasonore seraient facilement implantables dans des systèmes HIFU ou d'ablation RF avec un coût relativement faible et une grande portabilité. L'estimation de la température par des techniques ultrasonores a été largement étudiée pendant les deux dernières décennies. Il existe différentes approches qui se basent sur l'estimation de l'atténuation ultrasonore et du coefficient d'absorption [15][16], ou sur l'analyse des signaux rétrodiffusés [17] et la dépendance en température de la vitesse du son. Cette dernière technique, connue sous le nom de thermométrie ultrasonore, fut implémentée par Seip *et al.* [17] dans le but de fournir des cartographies de température bidimensionnelles pendant les traitements HIFU. Cette technique est basée sur l'imagerie échographique standard.

## ii. La thermométrie ultrasonore.

### Principe

Lorsqu'un tissu biologique est soumis à une élévation de température, les signaux ultrasonores rétrodiffusés par le milieu sont légèrement modifiés. Deux effets physiques sont responsables de ce changement : la variation de vitesse du son et la dilatation thermique du tissu. Ces deux effets sont respectivement responsables d'un déplacement virtuel et d'un déplacement physique sur l'image échographique. En considérant une ligne de l'image échographique et en considérant que la propagation de l'onde ultrasonore n'est fonction que de la vitesse du son du milieu, on peut écrire le temps d'aller-retour de l'onde jusqu'à un diffuseur situé à la profondeur  $z$  [18]:

$$t_c(z) = 2 \int_0^z \frac{d\xi}{c(\xi, T(\xi))} \quad (1)$$

où  $T(\xi) = T_0 + \delta T(\xi)$  est la température à la profondeur  $\xi$ ,  $c(\xi, T(\xi))$  est la vitesse du son à la profondeur  $\xi$  et à la température  $T(\xi)$ . Si maintenant la dilatation thermique du tissu est prise en compte, le chemin élémentaire  $d\xi$  devient  $(1 + \alpha(\xi) \delta T(\xi)) d\xi$ , où  $\alpha(\xi)$  est le coefficient linéaire de dilatation thermique du milieu à la profondeur  $\xi$ . Le temps de propagation aller-retour devient alors :

$$t(z) = 2 \int_0^z \frac{1 + \alpha(\xi) \delta T(\xi)}{c(\xi, T(\xi))} d\xi \quad (2)$$

A l'instant initial, la distribution de température est uniforme et égale à  $T_0$ , et le temps de propagation vaut :

$$t_0(z) = 2 \int_0^z \frac{d\xi}{c(\xi, T_0)} \quad (3)$$

Quand la température change, un décalage temporel  $\delta t(z)$  apparaît dans le signal ultrasonore :

$$\delta t(z) = t(z) - t_0(z) = 2 \int_0^z \left[ \frac{1 + \alpha(\xi) \delta T(\xi)}{c(\xi, T(\xi))} - \frac{1}{c(\xi, T_0)} \right] d\xi \quad (4)$$

En dérivant l'équation par rapport à la variable  $z$ , on obtient :

$$\frac{\partial}{\partial z} (\delta t(z)) = 2 \left[ \frac{1 + \alpha(z) \delta T(z)}{c(z, T(z))} - \frac{1}{c(z, T_0)} \right] \quad (5)$$

La variation de la vitesse du son avec la température peut être considérée comme linéaire. Cette approximation est valable sur un domaine limité en température, typiquement jusqu'à 50°C [18]. La vitesse du son peut alors s'écrire :

$$c(z) = c_0(z)(1 + \beta(z)\delta T(z)) \quad (6)$$

A partir des équations, et en considérant que  $\beta(z)\delta T(z) \ll 1$ , on obtient la variation de température  $\delta T(z) = T(z) - T_0$  :

$$\delta T(z) = \frac{c_0(z)}{2} \left( \frac{1}{\alpha(z) - \beta(z)} \right) \cdot \frac{\partial}{\partial z} (\delta \mathcal{I}(z)) \quad (7)$$

Enfin, en introduisant le paramètre  $k(z) = \frac{1}{\alpha(z) - \beta(z)}$ , ne dépendant que du milieu, on obtient finalement la relation suivante :

$$\delta T(z) = \frac{c_0 \cdot k}{2} \cdot \frac{\partial}{\partial z} (\delta \mathcal{I}(z)) \quad (8)$$

### Algorithme

Il faut tout d'abord mesurer les déplacements entre deux images consécutives. Pour cela, nous avons utilisé un algorithme de corrélation sur les données IQ démodulées. Ces données sont complexes et décimées par rapport aux données brutes, ce qui permet un traitement plus rapide du calcul. Pour comparer deux images  $IQ_1$  et  $IQ_2$ , les signaux sont découpés en petites fenêtres temporelles équivalentes à environ 8 longueurs d'onde. Pour chaque fenêtre, le décalage temporel  $\tau$  est évalué en calculant l'argument du coefficient de corrélation en approximation monochromatique à la fréquence  $f$  de l'émission ultrasonore :

$$C(x, z) = \int_z^{z+\Delta z} IQ_1(x, z) \cdot IQ_2(x, z)^* dz \quad \text{Coefficient de corrélation.}$$

Si  $IQ_2$  ne diffère de  $IQ_1$  que d'un faible décalage, on peut supposer que :

$$IQ_2(x_0, z_0) = IQ_1(x_0, z_0) \cdot e^{2\pi \cdot f \cdot \tau} \quad \text{où } \tau \text{ est le déphasage entre les 2 signaux :}$$

$$\tau(x, z) = \frac{1}{2\pi \cdot f} \text{Arg}(C(x, z)) \quad (9)$$

Pour avoir un indice de qualité sur la comparaison, on peut estimer la valeur du coefficient de corrélation :

$$\overline{C}_{12}(x, z) = \frac{C_{12}(x, z)}{\sqrt{\int_z^{z+\Delta z} IQ_1(x, z) \cdot IQ_1(x, z)^* dz \cdot \int_z^{z+\Delta z} IQ_2(x, z) \cdot IQ_2(x, z)^* dz}} = \frac{C_{12}(x, z)}{\sqrt{C_{11}(x, z) \cdot C_{22}(x, z)}} \quad (10)$$

où  $\overline{C}_{12}(x, z)$  est le coefficient de corrélation entre le signal 1 et 2, normalisé entre 0 et 1.  $C_{11}(x, z)$  et  $C_{22}(x, z)$  sont respectivement les coefficients d'autocorrélation des signaux 1 et 2.

L'argument de la corrélation donne donc le déphasage local induit par l'élévation de température. Ce déphasage est dérivé suivant la profondeur puis multiplié par le coefficient de calibration  $c_0 \cdot k / 2$  (cf (8)). La qualité de l'estimation (cf (9)) peut être utilisée pour réaliser une moyenne pondérée des estimations pour différentes transmissions, notamment pour gommer des artéfacts.

### **Artéfacts de lentille thermique**

Cet effet provient des différences de vitesse du son sous l'effet de l'échauffement. Mis en évidence par Simon *et al.* et par le Floch *et al.* [20], cet effet est analogue à l'effet Mirage en optique. Les rayons acoustiques sont déviés par les gradients de température latéraux et l'image formée en arrière de la zone chaude n'est pas correctement formée, ce qui entraîne une décorrélation du speckle et des erreurs d'estimation.

Ces artéfacts peuvent atteindre plusieurs degrés. En mode focalisé, ces artéfacts peuvent atteindre 60% de la valeur maximale en température et l'écart type des artéfacts derrière la tâche focale est de l'ordre de 16% (normalisé par rapport au maximum en température).

Il faut donc un moyen pour réduire des artéfacts sans modifier les valeurs numériques d'estimation à la tâche focale. Ainsi, un simple filtre ne sera pas suffisant. Pernot *et al.* [21] proposèrent d'utiliser 11 ondes planes angulées entre  $-10^\circ$  et  $10^\circ$ , espacées de  $2^\circ$ . Pour chaque angle, une estimation de température est calculée puis une moyenne pondérée par le facteur de qualité de l'estimation (coefficient de corrélation normalisé) est réalisée :

$$\Delta T(t, x, z) = \frac{\sum_{\theta} \Delta T_{\theta}(t, x, z) \cdot c_{\theta}(t, x, z)}{\sum_{\theta} c_{\theta}(t, x, z)} \quad (11)$$

L'équation (11) correspond à une sommation incohérente des estimations en température. L'intérêt est que la formation d'image à chaque angle d'onde plane n'est pas affectée de la même façon par la lentille thermique. Les artéfacts sont donc moyennés. Une calibration de  $k=1405^{\circ}\text{C}$  ( $r^2=0.96$ ) (cf (7)) a été réalisée en bain thermostaté dans le muscle bovin pour obtenir les cartes de température suivantes pendant un traitement d'hyperthermie HIFU (cf FIG.II-1). Ces cartes sont obtenues avec 13 ondes planes entre  $-12^{\circ}$  et  $12^{\circ}$  et avec des transmissions à ouverture complète. Chaque carte de déplacements est filtrée à 2 dimensions en utilisant deux filtres 1D FIR calculés par l'algorithme Remez [22].

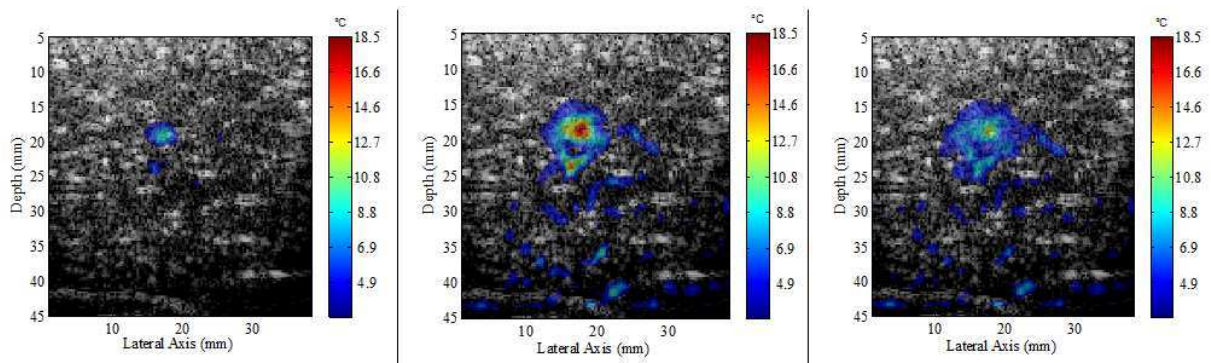
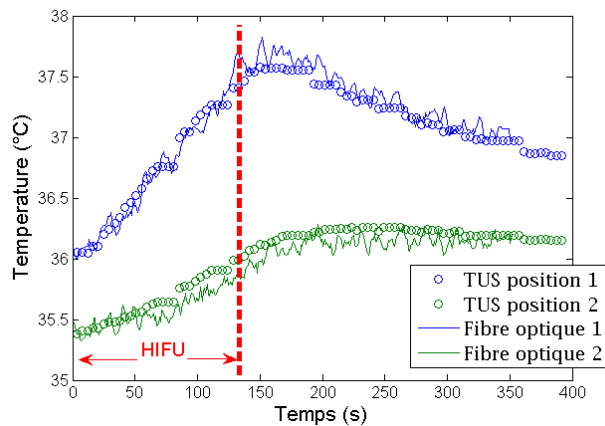


FIG.II-1 Résultats de thermométrie ultrasonore dans le muscle bovin à différents temps : 5.2s, 31.2s et 57.2s au cours d'un traitement HIFU. La carte en température est superposée à l'image B-mode.

Pour vérifier l'aspect quantitatif de la thermométrie ultrasonore, une expérience HIFU dans le muscle bovin a été réalisée en implantant des thermomètres à fibre optique à deux positions proches du centre de point de chauffe (cf FIG.II-2).





**FIG.II-2 Thermométrie ultrasonore et mesures de température par thermomètres à fibre optique.**

La thermométrie US et les valeurs données par les fibres optiques sont en très bon accord pour différents échantillons avec le paramètre  $k=1405^{\circ}\text{C}$ . Cette valeur est cohérente avec la littérature dans les échantillons de muscle bovin [19][21]. L'écart-type des estimations est de  $0.10^{\circ}\text{C}$  ce qui est inférieur à l'incertitude des thermomètres. La thermométrie US étant bien corrélée avec des mesures par thermomètres, nous considérerons la thermométrie US comme moyen de mesure de référence dans un milieu statique pour les faibles élévations de température.

En effet, entre  $45^{\circ}\text{C}$  et  $60^{\circ}\text{C}$ , la vitesse du son ne varie plus avec la température, puis elle diminue pour des températures supérieures à  $60^{\circ}\text{C}$ . Il est donc impossible de mesurer des fortes élévations de température au-delà de  $40-45^{\circ}\text{C}$  avec cette technique. Tout d'abord, l'estimation de la déformation de l'image (echo-strain) est sévèrement affectée par les mouvements, cardiaques ou respiratoires, qui ne peuvent pas être séparés des mouvements virtuels produits par les changements de vitesse du son. Cela constitue le principal obstacle à la faisabilité *in vivo* de la technique. Des efforts sont réalisés par le groupe de Prof. Ebbini [23] pour accélérer la cadence de la thermométrie US à plus de 100Hz ce qui pourrait conserver une bonne corrélation entre images successives et rendrait possible le filtrage des mouvements de respiration et de pulsativité. De plus, la loi de dépendance de l'echo-strain en température varie d'un tissu à l'autre, notamment la graisse qui a une dépendance très différente des autres tissus. Même si cette loi peut être déterminée pour différents tissus, elle reste inconnue dans des tissus très hétérogènes comme le sein. Miller *et al.* ont montré que cette dépendance variait beaucoup d'un foie à l'autre en fonction de sa teneur en graisse [24]. De plus, après l'ablation, de fortes déformations apparaissent dans la lésion à cause de changements irréversibles des propriétés mécaniques des tissus mous [25]. Ces déformations noient la composante de déformation due à température. Enfin, si les effets de lentilles thermiques

décrits ci-dessus peuvent être minimisés grâce à la méthode exposée, ils ne sont pas complètement annulés.

A défaut d'avoir une implémentation poussée permettant d'envisager une insensibilité aux mouvements, nous n'utiliserons la thermométrie ultrasonore que dans le but d'avoir des mesures de température en milieu statique *ex vivo* à comparer avec d'autres techniques d'imagerie comme l'élastographie par ondes de cisaillement.

### iii. Le monitoring par élastographie

Récemment, il a été montré que l'on pouvait suivre les changements de propriétés biomécaniques pendant le traitement. Cette hypothèse a été vérifiée tout d'abord par Kallel *et al.* en utilisant l'élastographie statique [26]. Dans leur étude, la déformation locale a été estimée comme plus faible dans la zone traitée par rapport aux tissus avoisinants. Des élastogrammes 2D (images de déformations locales des tissus) ont été réalisés lors d'une compression statique du milieu, ce qui a révélé quantitativement la forme de la zone traitée. En 2003, Bercoff *et al.* ont proposé d'utiliser la technique Supersonic Shear Wave Imaging (SSI) [27] pour le monitoring de l'élasticité pendant les traitements HIFU avant et après l'endommagement thermique [28]. Les images d'élasticité obtenues ont clairement montré la lésion induite par les HIFU avec un très fort contraste (ratio de 4:1) entre la lésion et le tissu sain. Ainsi, les propriétés élastiques des tissus constituent un bon indicateur pour l'évaluation post-traitement de la lésion thermique. Cependant, très peu d'intérêt a été porté sur les variations d'élasticité au cours des faibles élévations en température, c'est-à-dire, avant le seuil de dénaturation tissulaire (seuil de nécrose pour les cellules vivantes).

Au delà de la nécrose thermique, plusieurs études récentes ont montré que l'élasticité des tissus varie de manière significative avec des profils de température donnés. Dans des tissus *ex vivo* placés dans un bain thermostaté, il a été montré que le module de cisaillement diminuait grandement dans une plage de température de 30 à 45°C, à l'aide de la technique d'élastographie SSI [29] ou de l'élastographie par IRM [30]. Des études réalisées à l'Institut Langevin ont ensuite montré quantitativement que les changements d'élasticité de tissus *in vitro* et *in vivo* étaient corrélés avec la dose thermique [29][31]. Cependant, ces travaux préliminaires ne se concentraient pas sur la possibilité de bénéficier d'une estimation de température à partir des changements de module de cisaillement.

Dans la partie suivante, on se propose d'étudier la dépendance en température du module de cisaillement dans plusieurs tissus afin d'envisager une nouvelle méthode de

thermométrie par onde de cisaillement qui aurait le potentiel d'être quantitative et robuste vis-à-vis des mouvements du patient.

## **B. Mesure des variations du module de cisaillement en bain thermostaté.**

Le module de cisaillement est un paramètre physique macroscopique gouverné par la microstructure du matériau. Son évolution avec la température est donc le résultat de réarrangements micro-structuraux. Plus précisément, ce sont les protéines constituant en partie le tissu qui changent de conformation lors d'une variation de température. Sapin *et al.* ont identifié dans le muscle divers régimes de température en accord avec les températures pour lesquelles des protéines déterminées passent d'un état à un autre [29].

Dans cette partie, nous nous proposons d'effectuer des mesures similaires dans d'autres types de tissus. Selon la constitution du tissu étudié, il peut y avoir des comportements très différents, c'est pourquoi nous étudierons le foie, le rein et le gras qui ont des propriétés et des fonctions très différentes de celles du muscle.

### **i. Matériel et méthodes.**

Un échantillon est placé dans un bain thermostaté qui est mélangé constamment par un agitateur magnétique. Des thermocouples sont placés à plusieurs points de mesures : deux thermocouples sont plantés dans l'échantillon en profondeur de manière à contrôler l'homogénéité de la température, un thermocouple est placé dans le bain pour s'assurer que la température de l'eau n'est pas trop différente de celle de l'échantillon. Si c'est le cas, les paliers de chauffe trop rapides doivent être ralentis avec des consignes plus échelonnées. Une sonde d'imagerie échographique est fixée afin d'imager une zone de l'échantillon voulue.

Un premier dispositif de calibration (FIG. II-3) était composé d'un bécher rempli d'eau isotonique (0.9% NaCl) où le contrôle en température s'effectuait grâce à un échangeur thermique relié à un régulateur en température qui permet à la fois de chauffer et de refroidir (Ministat, Huber). Un nouveau dispositif a été réalisé pendant ma thèse à l'aide d'une cuve thermostatée d'un rotavapeur, un appareil de chimie (Büchi, Rotavapor, R-210) (FIG. II-4). Ce bain présente l'avantage d'avoir une surface de contact thermique très grande et donc d'accélérer l'atteinte de la température de consigne et l'homogénéisation de la température dans l'échantillon. Néanmoins, la fonction de refroidissement indisponible sur cet appareil s'effectuait donc avec le Ministat.

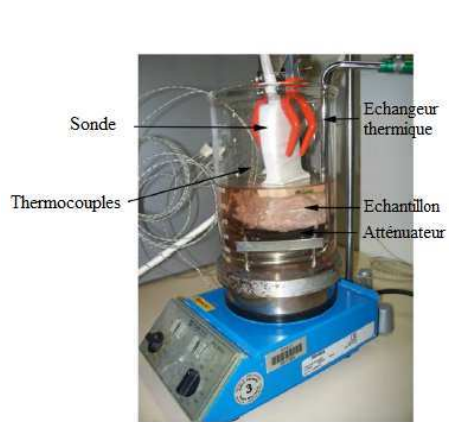


FIG. II-3 Dispositif de calibration en température (Sapin-De Broses *et al.*)

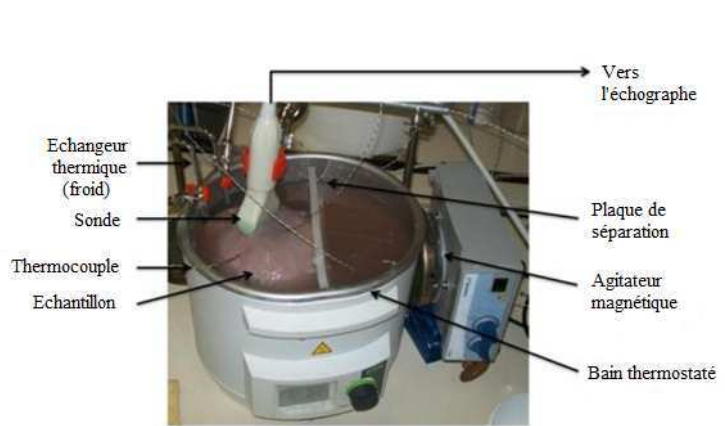


FIG. II-4 Deuxième génération de dispositif de calibration en température. (Bastien Arnal, Florent Bories)

Les séquences d'imagerie sont composées d'une imagerie B-mode focalisée ainsi qu'une séquence d'élastographie SSI. La séquence d'élastographie est composée de 3 à 5 cônes de Mach à différentes positions latérales (exemple : éléments 16, 32, 64, 80, 96), qui sont chacun générés par l'application de la force de radiation pendant environ  $80\mu\text{s}$  à 3 profondeurs différentes (ex : 10, 15, 20mm). Le temps total de « push » est de l'ordre de 200 à  $300\mu\text{s}$  par cône de Mach. L'imagerie est répétée toutes les 30 secondes pendant que la température de l'échantillon évolue.

## ii. Muscle.

La mesure du module de cisaillement en fonction de la température a été effectuée dans le muscle bovin (cf FIG. II-5a)). Tout d'abord, le muscle voit sa rigidité diminuer ( $-1.3\text{kPa}/^\circ\text{C}$ ) de  $20^\circ\text{C}$  à  $50^\circ\text{C}$ . De  $50^\circ\text{C}$  à  $60^\circ\text{C}$ , la rigidité peut être supposée constante puis au-delà de  $60^\circ\text{C}$ , on constate une forte augmentation (jusqu'à plus de deux fois le module de cisaillement initial). Au cours du refroidissement, la rigidité ne cesse d'augmenter avec la même pente que la chauffe initiale. Le module de cisaillement final est presque 3 fois supérieur au module initial. Ceci indique que la chauffe à haute température ( $>50^\circ\text{C}$ ) a induit des changements de propriétés mécanique et donc micro-structurelles irréversibles.

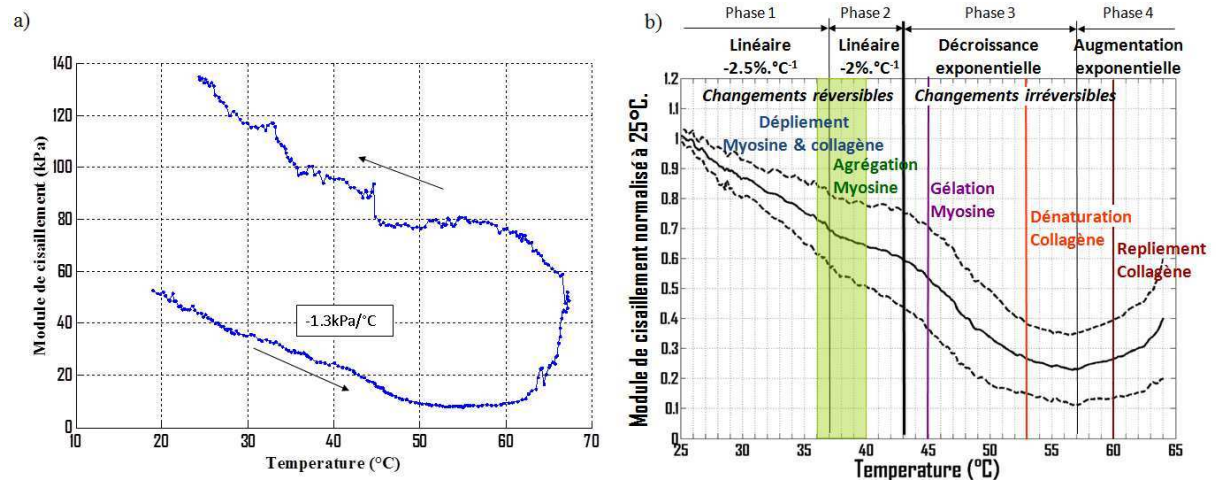


FIG. II-5 a) Dépendance du module de cisaillement en température dans le muscle bovin le long des fibres musculaires dans une phase de chauffe suivi d'un retour à l'ambiante. b) Dépendance du module de cisaillement normalisé dans le muscle bovin le long des fibres et perpendiculairement aux fibres musculaire. Identification des changements de conformation des protéines dans les différentes phases de température.

L'expérience fut répétée par Sapin-De Brosses *et al.* [29] et des statistiques sur cette dépendance furent réalisées. Il est apparu une importante variance du module de cisaillement initial dans les différents échantillons. Les sensibilités absolues du module de cisaillement en température étaient aussi très différentes les unes des autres (cf Table I). Or, une normalisation par l'élasticité initiale à 25°C a permis de réduire grandement cette variance et de faire une moyenne entre les différents échantillons (cf FIG. II-5b). En se référant à la littérature, il a été possible d'identifier les différents régimes de changements de conformation des protéines :

- Phase 1 (-2.5%/°C) de 25°C à 37°C. Dépliement de la myosine et du collagène.
- Phase 2 (-2%/°C) de 37°C à 45°C. Agrégation de la myosine.
- Phase 3a (décroissance exponentielle) de 45°C à 53°C. Gélation de la myosine.
- Phase 3b (transition) de 53°C à 60°C. Dénaturation du collagène.
- Phase 4 (augmentation exponentielle) de 60°C à la température maximale. Repliement des fibres de collagène.

**Table I. Statistiques de la dépendance du module de cisaillement en température dans le régime des faibles élévations ( $T < 45^{\circ}\text{C}$ ) dans le muscle bovin (Sapin de Brosses *et al.*).**

	Muscle bovin (longitudinal)	Muscle bovin (transversal)
<b>Nombre d'échantillons</b>	9	4
<b>Module de cisaillement (kPa)</b>	86±39	36±23
<b>Dépendance (kPa/°C)</b>	-1.7±1.2	-0.7±0.5
<b>Dépendance relative (°C<sup>-1</sup>)</b>	-2.0%±0.8%	-1.7%±0.3%

Cette étude préliminaire sur le muscle a montré qu'il y a une grande sensibilité du module de cisaillement à l'élévation de température et a permis d'élargir la compréhension des mécanismes biologiques en jeux. Toutefois, le muscle n'étant pas un organe souvent traité par hyperthermie, nous avons réalisé une étude sur plusieurs organes pour tenter de révéler des comportements similaires.

### iii. Foie.

#### 1. Mesures dans des foies frais.

Des foies porcins ont été prélevés sur des truies après sacrifice par l'équipe de recherche l'Institut Mutualiste de Monsouris (IMM, Paris 14<sup>ème</sup>) avec qui l'Institut Langevin collabore pour des expériences animales. Ces foies ont été conservés dans un conteneur rempli de sérum physiologique pendant 16h dans un réfrigérateur ( $T \approx 5^{\circ}\text{C}$ ) après avoir été transportés de l'IMM jusqu'au laboratoire (environ 30min de trajet). Le foie étudié a été dégazé pendant 5 à 10 min en s'assurant qu'il ne remonte pas à la surface de l'eau pour éviter des lésions superficielles dues à la pression très basse de l'air. Le foie a été plongé dans de l'eau isotonique puis thermostaté à la température de départ (entre 20 et 25°C) pendant l'installation des thermocouples et du positionnement de la sonde d'imagerie comme indiqué sur la FIG. II-4. Sur la FIG. II-6 sont présentées des mesures sur trois foies différents. Il apparaît que deux des trois échantillons avaient des modules de cisaillement initiaux très proches (de l'ordre de 3kPa à 22°C) alors que le 3<sup>ème</sup> était plus dur (environ 5kPa à 25°C). On constate que le module de cisaillement diminue avec la température de manière uniforme et que la dépendance est linéaire de 22°C à 35°C. De 35°C à 42°C, la pente diminue faiblement. On identifie donc deux régimes de décroissance du module de cisaillement. Les différentes pentes que l'on mesure sur l'ensemble de la courbe sont de -0,068kPa/°C, -0,079kPa/°C et -0,10kPa/°C. La pente moyenne sur ces 3 échantillons est de -0,08+/- 0,02 kPa/°C. Néanmoins, on voit que l'on n'a pas de

dépendance absolue du module de cisaillement avec la température dans un organe d'une espèce donnée puisque la variance sur ces échantillons est assez élevée.

Sur la FIG. II-7, il apparaît que si l'on normalise les modules de cisaillement par leur valeur à une température de référence (ici,  $T=30^{\circ}\text{C}$ ), les courbes se superposent et on obtient des pentes respectives de  $3,2\%/^{\circ}\text{C}$ ,  $2,4\%/^{\circ}\text{C}$  et  $3,0\%/^{\circ}\text{C}$ . La dépendance relative moyenne du module de cisaillement sur ces trois échantillons est donc de  $-2,9\pm 0,4\%/^{\circ}\text{C}$ . La dépendance relative possède donc une variance inter-échantillons plus faible et semble être plus universelle que la mesure absolue.

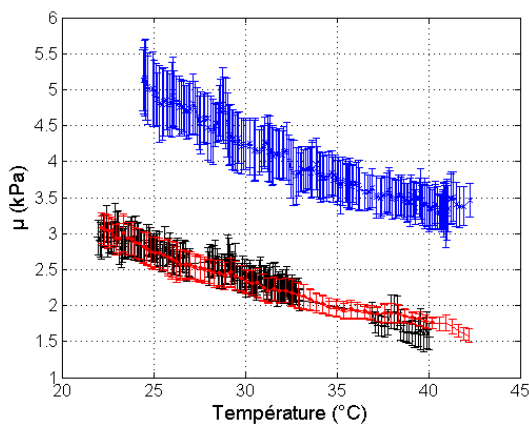


FIG. II-6 Module de cisaillement en fonction de la température dans des foies porcins fournis par l'IMM (N=3).

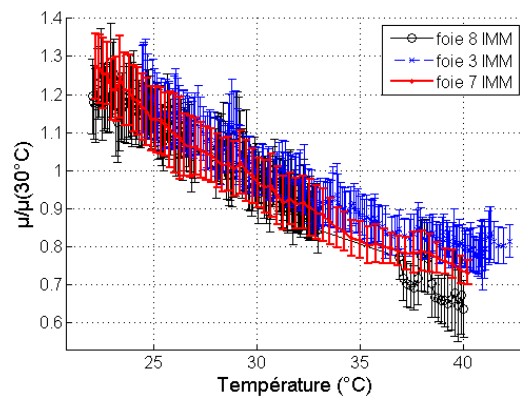


FIG. II-7 Module de cisaillement normalisé par le module de cisaillement à  $30^{\circ}\text{C}$  en fonction de la température dans des foies porcins fournis par l'IMM (N=3).

## 2. Mise en évidence de l'importance des conditions de conservation.

Pour ces expériences, nous n'avons pas toujours disposé de foies provenant de l'IMM pour lesquels nous maîtrisons les conditions de conservation à partir du sacrifice de l'animal. Pour les premières expériences, nous nous fournissions dans une boucherie le matin même de l'expérience. Les foies étaient *a priori* frais d'après le vendeur mais ils étaient manifestement très froids lors de l'achat. Ils étaient probablement conservés à une température inférieure à  $5^{\circ}\text{C}$ . La provenance des animaux peut être aussi variable dans le cas de la boucherie alors que les animaux provenant de l'IMM viennent tous du même éleveur et ont donc tous eu la même alimentation. Nous avons réalisé les mêmes mesures que dans le paragraphe précédent. Sur la FIG.II-8 sont représentées les évolutions de module en fonction de la température lors d'une phase de chauffe de  $25^{\circ}\text{C}$  à  $40^{\circ}\text{C}$  suivie d'une phase de refroidissement. On constate à nouveau

une élasticité initiale très différente en fonction des différents échantillons (respectivement 5,0kPa, 4,2 kPa, 2,5 kPa et 1,6kPa). L'élasticité initiale moyenne est donc de 3,32+/-1,58 kPa. On constate de même que les dépendances linéaires sont différentes : -0,1kPa/°C, -0,12 kPa/°C, -0,033 kPa/°C et -0,041 kPa/°C. La dépendance moyenne est de -0,07 +/- 0,04 kPa/°C. De même, si on normalise par le module de cisaillement à une température de référence (T=30°C), on peut tracer la dépendance relative du module de cisaillement en température (cf FIG.II-9). Les dépendances linéaires sont respectivement de -2,1%/°C, -3,1%/°C, -1,4%/°C,-2,9%/°C soit une dépendance relative moyenne de -2,37 +/- 0,78%/°C. On obtient la superposition des courbes dans l'intervalle [24°C ; 34°C]. On observe toutefois une grande variabilité de la dépendance relative pour des températures supérieures à 34°C. De plus, les valeurs de rigidité diffèrent entre la montée en température et la descente dans 2 des 4 cas présentés ici (courbes turquoise et rouge). Ceci témoigne de l'important des conditions de conservation puisque des protéines du foie ont pu être dénaturées lors de l'exposition des échantillons du boucher à des températures trop basses (typiquement, T<5°C).

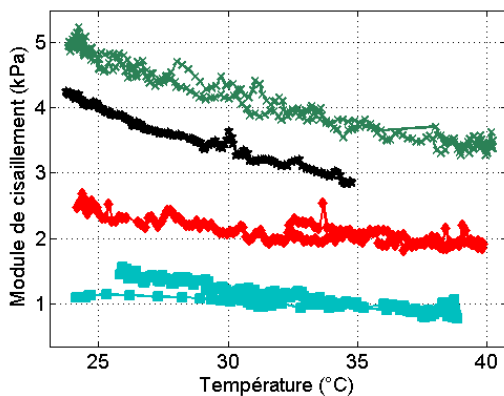


FIG.II-8 Module de cisaillement en fonction de la température dans des foies porcins fournis par une boucherie (N=4).

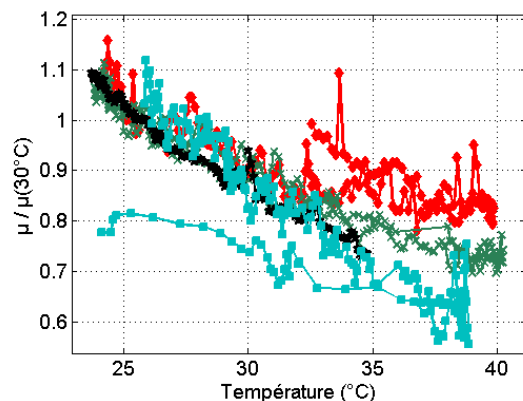


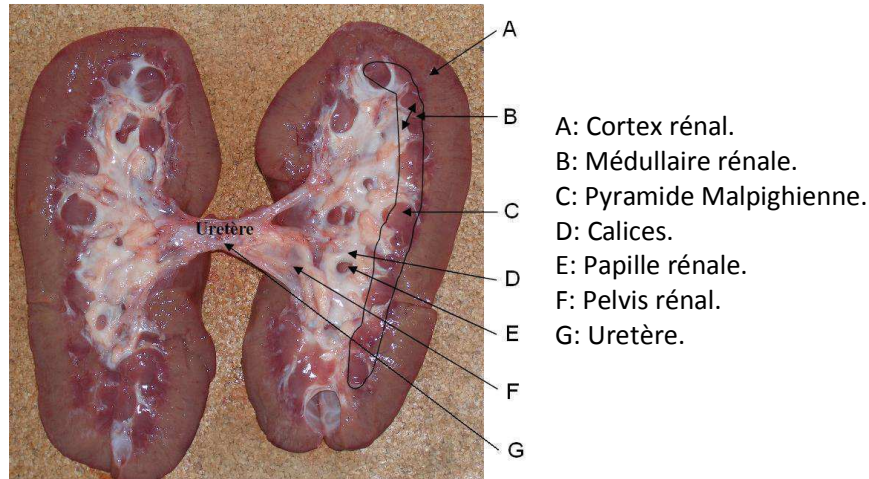
FIG.II-9 Module de cisaillement normalisé par le module de cisaillement à 30°C en fonction de la température dans des foies porcins fournis par une boucherie (N=4).

Le cancer du rein serait aussi une pathologie potentiellement traitable par ablation ultrasonore. Actuellement, l'ablation RF est utilisée pour l'ablation de carcinomes rénaux. Nous allons donc étudier cet organe.



#### iv. Rein.

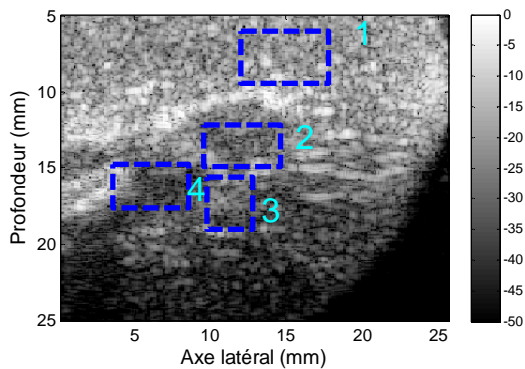
Le rein est un organe beaucoup plus hétérogène que le foie à l'échelle macroscopique. L'anatomie du rein est présentée sur la FIG.II-10.



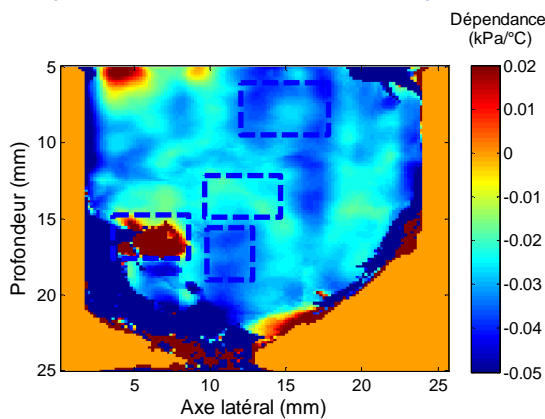
**FIG.II-10 Coupe anatomique du rein porcin.**

Le cortex est une région homogène du rein et une estimation du module de cisaillement précise peut y être réalisée *a priori*. La partie interne du rein est beaucoup plus complexe et la propagation de l'onde de cisaillement risque d'y être altérée ce qui donnera peut-être naissance à des artéfacts. Dans le calice et dans l'uretère, aucune onde de cisaillement n'est attendue puisque ces régions sont remplies de liquide. Dans la médullaire, les mesures sont certainement possibles.

Les mesures sur 4 échantillons ont été réalisées. Un des 4 échantillons a été exclu, donnant des mesures bruitées sauf concernant les mesures sur la médullaire qui étaient acceptables. Sur chaque échantillon, la pente du module de cisaillement en fonction de la température est calculée grâce à une régression linéaire. La carte des pentes (cf FIG.II-11) a permis d'identifier trois zones du rein de propriétés différentes : le cortex externe, le cortex interne, la médullaire. On constate même la présence du calice par l'absence de mesure valide.



**FIG.II-11a) Image B-Mode d'un rein porcin. Les rectangles correspondent à des zones d'intérêts précisées à droite.**



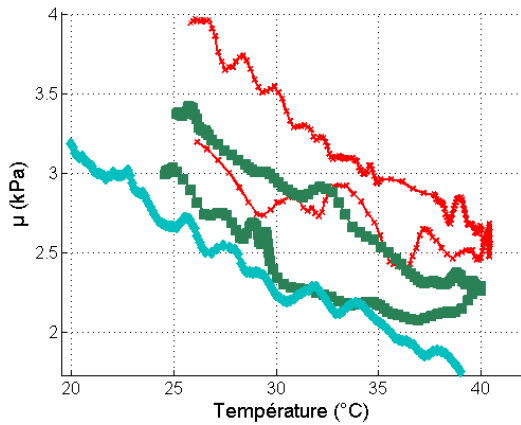
**FIG.II-12b) Cartographie de la dépendance linéaire en température de  $\mu$ .**

Exemple de délimitation des zones d'intérêt grâce à la dépendance linéaire en température du module de cisaillement .

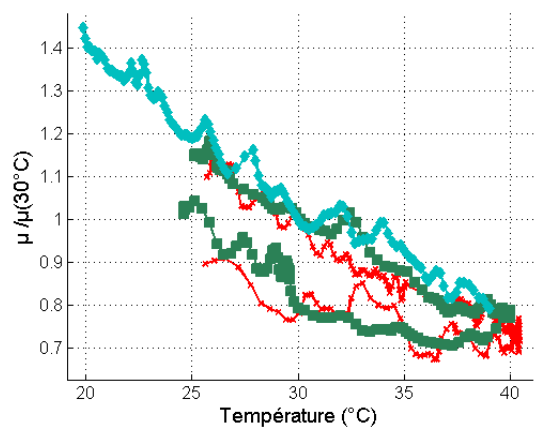
- 1: Cortex externe
- 2: Médulaire
- 3: Cortex interne
- 4: Calice

1. Cortex externe.

Le parenchyme rénal est entouré d'une capsule dure, très résistante, qui le protège. La partie périphérique du parenchyme est le cortex. C'est le lieu de filtration du sang. Le cortex a été identifié par les images échographiques et les courbes de module de cisaillement en fonction de la température sont montrées sur la FIG.II-13. On constate que l'élasticité diminue avec la température dans les trois échantillons avec des pentes proches ( $-0,069 \pm 0,005$  kPa/°C). Cependant les élasticités à 25°C sont légèrement différentes ( $2,86 \pm 0,63$  kPa). Avec normalisation par l'élasticité à 25°C (cf FIG.II-14), les différentes courbes se superposent et les dépendances relatives sont de  $-2,5 \pm 0,6$  %/°C. Notons que la phase de refroidissement donne une rigidité légèrement différente sur les courbes rouge et verte.



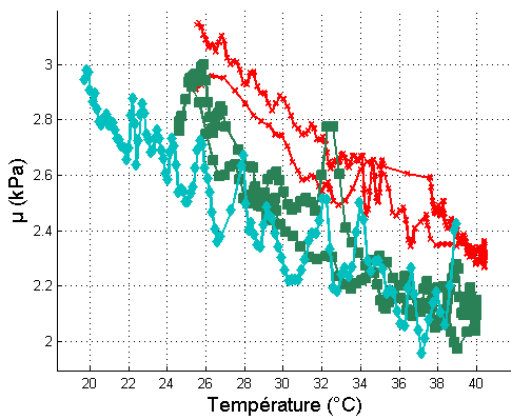
**FIG.II-13** Module de cisaillement en fonction de la température dans le cortex externe de reins porcins fournis par une boucherie (N=3).



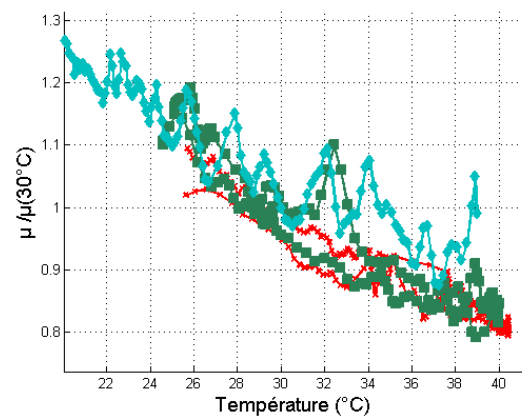
**FIG.II-14** Module de cisaillement normalisé en fonction de la température dans le cortex externe de reins porcins fournis par une boucherie (N=3).

## 2. Cortex interne.

Une autre zone du cortex a été identifiée plus en profondeur. Sur la FIG.II-15, les courbes sont déjà très proches ( $-2,60 \pm 0,27$  kPa) avec une dépendance absolue de  $-0,047 \pm 0,006$  kPa et la normalisation (cf FIG.II-16) les superposent avec une dépendance relative moyenne de  $-1,80 \pm 0,17$  %/°C.



**FIG.II-15** Module de cisaillement en fonction de la température dans le cortex interne de reins porcins fournis par une boucherie (N=3).

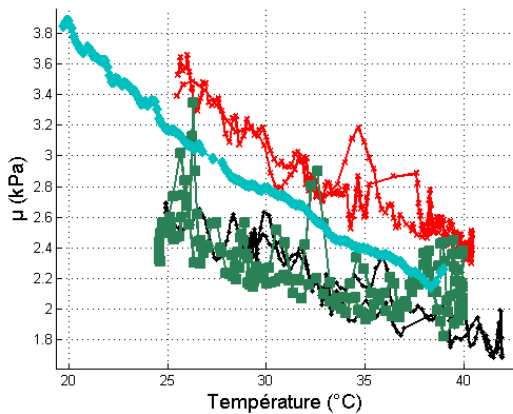


**FIG.II-16** Module de cisaillement normalisé en fonction de la température dans le cortex interne de reins porcins fournis par une boucherie (N=3).

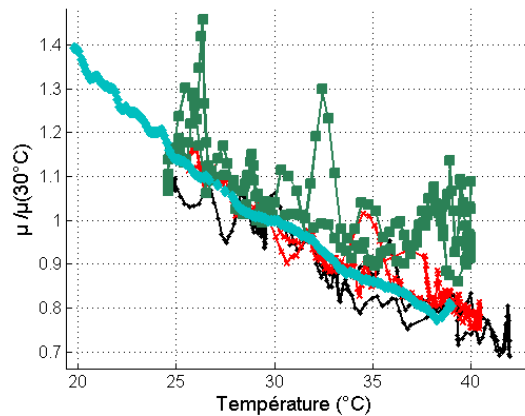
Enfin, entre ces deux cortex se trouve la médulla ou médullaire, partie interne du rein comprenant les tubes collecteurs d'urine.

### 3. Médullaire.

D'après la FIG.II-17, le module initial des quatre échantillons est évalué à  $-2,60 \pm 0,44$  kPa. La dépendance absolue est de  $-0,059 \pm 0,025$  kPa alors que la dépendance relative est de  $-2,2 \pm 0,70$  %/°C (cf FIG.II-18). On obtient ainsi les courbes des quatre échantillons superposées.



**FIG.II-17** Module de cisaillement en fonction de la température dans la médullaire de reins porcins fournis par une boucherie (N=4).



**FIG.II-18** Module de cisaillement normalisé en fonction de la température dans la médullaire de reins porcins fournis par une boucherie (N=4).

Les résultats sont résumés dans la Table II. Ces résultats montrent la faisabilité d'un suivi en température à partir de l'élasticité. Toutefois, il est nécessaire de connaître la sensibilité du module de cisaillement en température qui varie en fonction du tissu étudié, de l'échantillon considéré et même de la position à l'intérieur du même échantillon.

Dans la partie suivante, on propose une méthode qui permet cette calibration dans des conditions réelles de traitement HIFU.

## C. Evolution de l'élasticité lors d'un traitement HIFU d'hyperthermie réversible.

### i. Dispositif confocal.

Le traitement HIFU et le suivi sont réalisés à l'aide d'un système confocal constitué d'un transducteur concave mono-élément de fréquence 2,5MHz focalisé à 34mm ( $f/D=1$ , Imasonic) et d'une barrette d'imagerie de fréquence 8MHz (Vermon) (cf FIG.II-19). Ce dispositif a été conçu pour que le système complet soit posé directement placé en contact avec la peau en vue d'expérimentations animales. De plus, la sonde d'imagerie pourrait être imbriquée dans la sonde HIFU sans changer le concept présenté ici. Le contact entre le transducteur HIFU et la surface de l'échantillon est assuré par un ballon de latex fixe formant une cage à eau de volume réglable.

Le positionnement de la sonde d'imagerie par rapport au transducteur HIFU est réalisé en cuve à l'aide de moteurs 3 axes et d'un hydrophone. L'hydrophone est d'abord positionné au point focal du transducteur. Ensuite, l'hydrophone mesure l'amplitude d'ondes planes que l'on émet avec la barrette. Le positionnement est optimal quand l'amplitude de ces ondes planes est maximisée. Cette méthode est beaucoup plus précise que l'imagerie de la pointe de l'hydrophone grâce à la barrette. Le serrage des vis pour fixer les axes est délicat et on s'assure qu'on ne perd pas de signal pendant l'opération. Avec de l'entraînement, ces opérations peuvent être réalisées en moins d'une heure.

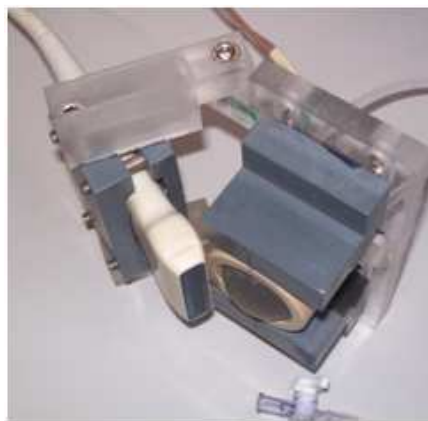
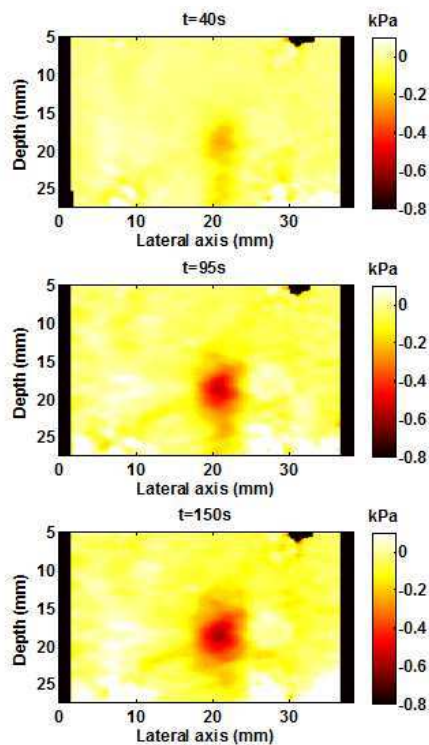


FIG.II-19 Dispositif confocal pour la thérapie HIFU et le monitoring.

## ii. Traitement HIFU sur un phantom de gélatine.

Des expériences préliminaires ont été réalisées dans un gel de gélatine (8% en masse de poudre de gélatine, VWR BDH Prolabo et 2% de cellulose, Sigmacell Cellulose, Type 20). Le mélange est fait dans de l'eau déionisée à 90°C et est ensuite coulé dans le moule quand il a refroidit à environ 40°C. Le mélange est placé au réfrigérateur pour la nuit.

Le fantôme obtenu est assez homogène ( $\mu=1,23\pm 0,17$  kPa). Celui-ci est traité avec une puissance acoustique de 8.8W pendant 150 secondes. Les résultats sont montrés en termes de changements de rigidité en kPa, toutes les 5 secondes de traitement. Des exemples sont montrés sur la FIG.II-20 après 40, 95 et 150 secondes de traitement.



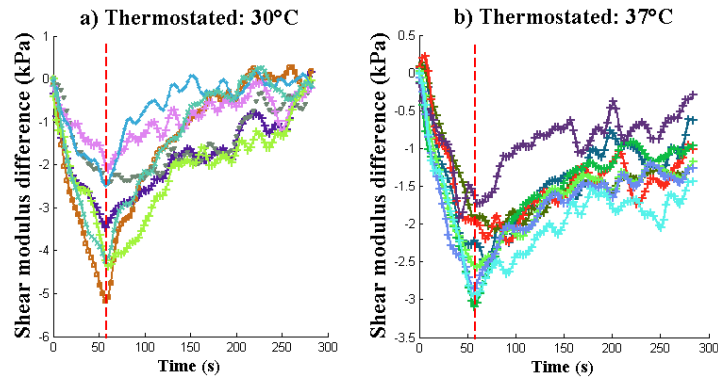
**FIG.II-20** Changements de  $\mu$  dans un fantôme de gélatine pendant un traitement HIFU.

Alors que la température augmente, la gélatine commence à fondre pour former une inclusion molle dont l'étendue spatiale augmente doucement. Ces résultats montrent la possibilité pour la technique SSI de localiser la zone chauffée même dans le cas d'une chauffe modérée. La diminution maximale du module de cisaillement a été mesurée ici de -0.6kPa ce qui correspond à 50% du module de cisaillement initiale.

Aucun artéfact n'est à noter.

### iii. Mesure du changement de module de cisailment dans le muscle.

Des expériences similaires ont été réalisées dans des échantillons de muscle de dinde achetés chez le boucher. Le traitement HIFU de puissance acoustique 3,75W est appliqué durant 60 secondes et la relaxation thermique est observée pendant 4 minutes.



**FIG.II-21** Changements de module de cisailment dans la zone focale dans des muscles de dinde *ex vivo* pendant et après 60 secondes de traitement. Températures initiales : a) 30°C et b) 37°C.

La cartographie des changements du module de cisailment est réalisée en temps réel pour 2 températures de thermostat différentes comme montré sur la FIG.II-21 ( $T_{01}=30,8^{\circ}\text{C}$  a) et  $T_{02}=37,5^{\circ}\text{C}$  b)). Sur chaque graphe, les différentes courbes correspondent à différents points spatiaux. Le module de cisailment diminue puis revient à sa valeur initiale lors de la relaxation thermique. La figure a) montre un changement de -5kPa alors que la figure b) un changement plus faible de -3kPa. Les puissances de chauffe étaient pourtant égales mais les endroits de traitements différents. Les conditions de diffusion thermique à deux températures différentes peuvent aussi induire des changements de température différents et donc de rigidité. Nous verrons que grâce à la thermométrie US, nous pourrons expliquer d'où vient cette différence.

Ces tendances sont cohérentes avec les observations précédentes [29]. Le module de cisailment décroît dans ce régime de température ( $T < 40^{\circ}\text{C}$ ) et l'élastographie SSI montre ces changements avec une bonne sensibilité et une bonne résolution temporelle. Ici, les changements de propriétés biomécaniques sont réversibles ce qui montre que le tissu n'a pas été dénaturé. Ainsi, il est possible de réaliser un traitement réversible pour étudier et calibrer la dépendance en température du module de cisailment dans une région d'intérêt.

## D. Calibration de la dépendance thermique du module de cisaillement à l'aide de la thermométrie US

Nous rappelons que nous effectuons la thermométrie avec la méthode basée sur l'imagerie par onde plane [33] appliquée pour la thermométrie US [32]. Nous utiliserons la thermométrie US comme mesure de référence dans un milieu statique pour les faibles élévations de température.

### i. Combinaison de la thermométrie US et de l'élastographie SSI.

#### 1. Séquences d'imagerie et protocole

Les tirs HIFU sont séparés par des acquisitions rapides d'imagerie permettant un rapport cyclique (duty cycle en anglais) de plus de 80%. Chaque acquisition consiste en une image B-mode (13 ondes planes) suivie instantanément d'une séquence de thermométrie US (13 ondes planes) et d'une séquence d'élastographie SSI comme montré sur la FIG. II-22. La thermométrie et l'élastographie sont réalisées toutes les 3 à 5 secondes pendant le traitement. Ici, les cartes de température US et l'image B-mode sont affichées en temps réel. Les cartes d'élasticité sont calculées *a posteriori* pour des raisons pratiques de temps de calcul avec les algorithmes utilisés. Cependant, les algorithmes de traitement de signal permettant la reconstruction des cartes d'élasticité peuvent être facilement implémentés pour des applications cliniques.

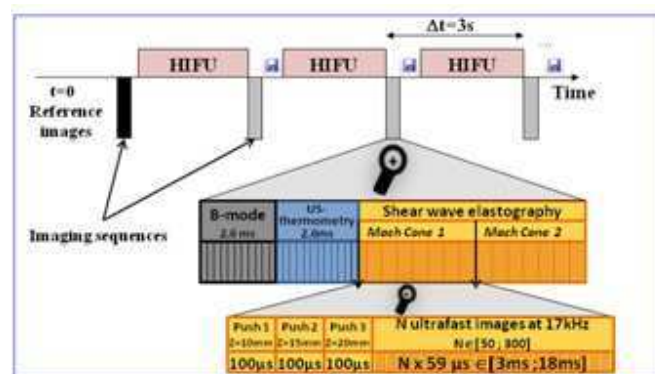


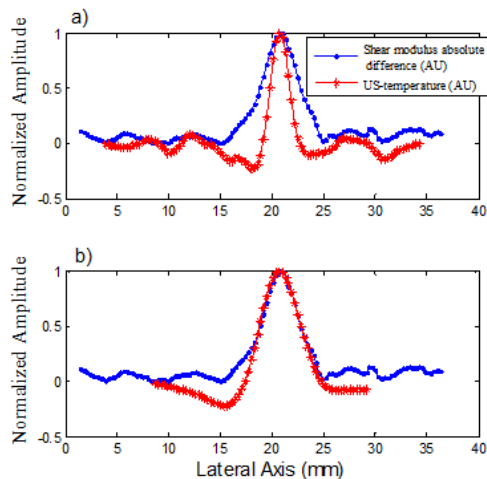
FIG. II-22 Séquence de thérapie et monitoring en temps réel. Des ondes planes à angles multiples sont utilisées dans tous les modes d'imagerie.



## 2. Egalisation de la résolution des deux techniques.

La thermométrie US a aussi été utilisée dans les expériences de la FIG.II-20. Sur la FIG.II-23, les profils latéraux normalisés des deux techniques ont été tracés. Les cartes d'élasticité sont obtenues avec une perte de résolution comparées à la thermométrie ultrasonore qui a la résolution des ultrasons. Le profil de température US est plus piqué (Largeurs à mi-hauteur : 1,95mm (TUS) et 3,9mm (SSI)). La raison de cette perte en résolution est due au fait que l'onde de cisaillement se propage dans le milieu avec une longueur d'onde (3-8 mm) bien plus grande que les ultrasons (ici,  $\lambda \sim 0,2\text{mm}$ ) et le problème inverse local permettant de cartographier la rigidité est réalisé sur une région moyenne correspondant à 3 fois la résolution ultrasonore. De plus, tout le procédé (acquisition, problème inverse, filtrage...) tend à limiter légèrement la résolution de la technique SSI.

Pour réaliser une bonne comparaison des deux techniques pour la cartographie en température, la résolution de la thermométrie US a été dégradée. Un filtre gaussien 2D (taille du noyau : 3mm x 2mm) a été appliqué sur les cartes de température US dans le but d'égaliser la résolution des 2 méthodes (cf FIG.II-23). La résolution a été dégradée d'un facteur 2 le long de l'axe latéral (ici 2mm  $\rightarrow$  4mm). La résolution reste comparable avec la résolution obtenue par les systèmes de monitoring de la thérapie par IRM utilisés cliniquement, où la taille des voxels est typiquement de 3-10mm<sup>3</sup>.



**FIG.II-23 a) Profils latéraux de  $\Delta\mu$  et de température US. b) Comparaison des deux profils après filtres passe-bas spatial de la courbe de température US.**

### 3. Calibration réversible HIFU sur un muscle de dinde.

Lors de l'expérience montrée sur la FIG.II-21, les mesures de thermométrie US ont aussi été réalisées. Sur la FIG.II-24, sont présentées les évolutions de module de cisaillement  $\mu$  en fonction de la température mesurée par ultrasons. Ces deux expériences correspondent à deux traitements HIFU effectués à deux températures initiales différentes mais dans le même échantillon de muscle de dinde. Comme la carte de module de cisaillement initiale présente des hétérogénéités dues à la microstructure du muscle (déviatoin standard 13%), les rigidités initiales des différentes courbes ont toutes été placées à la valeur moyenne trouvée dans la région d'intérêt. La barre d'erreur indique la déviatoin standard de  $\mu$  trouvée dans les 2 régions distinctes des expériences à 30°C et 37°C. En dessous de 43°C, la dépendance de  $\mu(T)$  est mesurée comme étant quasi-linéaire avec l'élévation de température et réversible pour les deux températures initiales. Une régression linéaire a été réalisée sur les 2 groupes d'expériences et les deux pentes sont très similaires :  $a_{01} = -0,93 \pm 0,20$  kPa/°C and  $a_{02} = -0,97 \pm 0,22$  kPa/°C. Une extrapolation linéaire du 1<sup>er</sup> groupe ( $T_{01}=30,8^\circ\text{C}$ ) ne croise pas exactement le point de départ du 2<sup>nd</sup> groupe ( $T_{02}=37,5^\circ\text{C}$ ) parce que les points de chauffe ne se trouvaient pas exactement aux mêmes positions dans les deux expériences. Ceci valide la bonne quantification du module de cisaillement et les estimations de température.

Il y a bien sur une variance (20%) dans les dépendances avec la température et au sein de la même région d'intérêt. En effet, contrairement au module de compression qui est pratiquement constant dans tous les tissus mous et de l'ordre du GPa, les valeurs de module de cisaillement varient énormément d'un tissu à l'autre en fonction de la structure locale (vitesse d'onde de cisaillement de 1 à 10m/s, correspondant respectivement à un module de cisaillement de 1 à 100kPa). Aussi, les changements intrinsèques structurels induits par la chauffe doivent donner une variabilité encore plus grande de la dépendance en température de  $\mu$ .

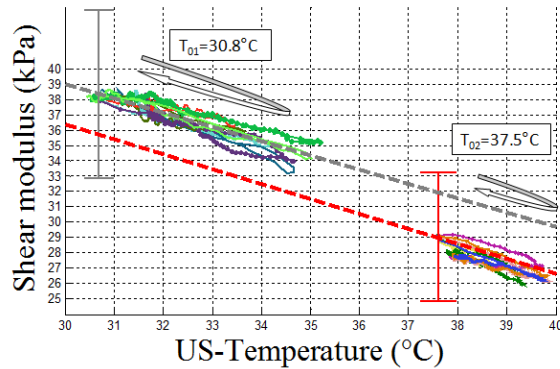


FIG.II-24 Evolution de  $\mu$  avec la température US lors d'un traitement HIFU pour deux températures initiales: ( $T_{01}=30.8^{\circ}\text{C}$  a) and  $T_{02}=37.5^{\circ}\text{C}$  b)). Les courbes correspondent à différents points spatiaux.

#### 4. Statistiques.

Une régression linéaire de  $\Delta\mu(T)$  est réalisée pour une série d'échantillons de tissus à la position du maximum d'élévation de température. Les résultats sont comparés avec les résultats précédents obtenus en bain thermostaté [29]. Comme énoncé précédemment, la variabilité est essentiellement liée à la structure locale hétérogène des tissus.

Table II. Analyse statistique de la dépendance thermique de  $\Delta\mu$  dans plusieurs types de muscles, dans le foie et dans le rein avec les deux techniques de calibration envisagées : HIFU et thermostat.

	Muscle de dinde (HIFU)	Muscle bovin (longi.) (thermostat)	Muscle bovin (transvers.) (Thermostat)	Foie (HIFU)	Foie (thermostat)	Rein (thermostat)
Nombre d'échantillons	6	9	4	2	7	N=3 (C.ext) N=3 (C.int) N=4 (Med)
Module de cisaillement (kPa)	31.2±9.1	86±39	36±23	3.15±0.2 7	3.02±1.14	2.85±0.63 (C.ext) 2.60±0.27 (C.int) 2.60±0.27 (Med)
Dépendance (kPa/°C)	-0.86±0.17	-1.7±1.2	-0.7±0.5	-0.050 ±0.019	-0.077 ±0.032	0.069±0.005 (C.ext) 0.047±0.006 (C.int) 0.059±0.025 (Med)
Dépendance relative (°C <sup>-1</sup> )	-2.9% ±0.9%	-2.0% ±0.8%	-1.7% ±0.3%	-1.59% ±0.85%	-2.59% ±0.65%	2.59%±0.27% (C.ext) 1.80%±0.17% (C.int) 2.2%±0.7% (Med)

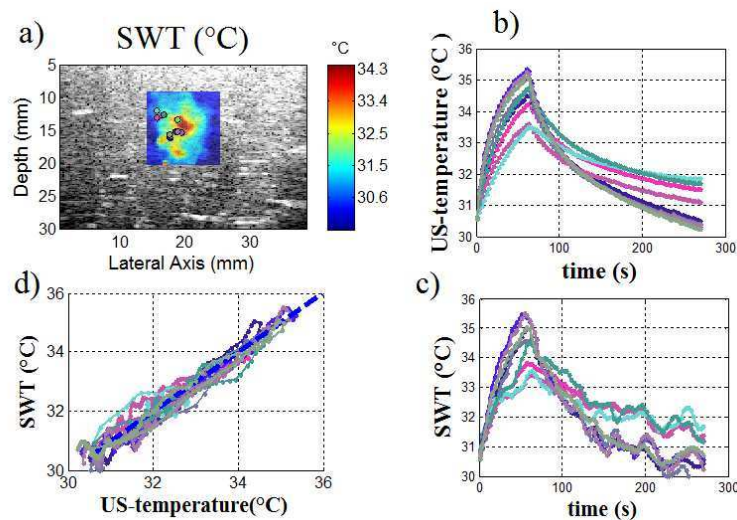
Toutes les calibrations que l'on a réalisées au laboratoire et au cours de cette thèse sont reportées sur la TABLE II. On constate une différence raisonnable entre les calibrations HIFU et

thermostat, ce qui est très encourageant compte tenu des problèmes de résolution spatiale. Un résultat très important et qui n'est pas trivial est qu'il y a une dépendance relative du même ordre de grandeur dans tous les organes étudiés. Si on moyenne ces dépendances pour juger de l'universalité de la dépendance relative, on obtient **-2,17±0,48 %/°C**.

La mesure combinée des changements du module de cisaillement et de l'élévation de température en utilisant des séquences dédiées ont permis d'accéder à la dépendance locale du module de cisaillement en température de manière non-invasive. Cette technique de calibration permet d'effectuer un traitement en suivant la température par les changements de module de cisaillement pendant le traitement.

## E. Thermométrie par onde de cisaillement.

La dépendance de  $\mu(T)$  est mesurée sur chaque pixel de l'image dans une 1<sup>ère</sup> chauffe réversible comme présenté dans le paragraphe précédent. Une 2<sup>ème</sup> étape de chauffe est réalisée en utilisant les coefficients trouvés en chaque point dans le but de cartographier quantitativement l'évolution de la température à partir des changements de module de cisaillement. Une carte de température par onde de cisaillement est montrée sur la FIG.II-25 a) correspondant à la fin du traitement HIFU. L'estimation de température a une bonne résolution spatiale. Les évolutions de températures obtenues par les deux thermométries sont montrées FIG.II-25b) et c). Ces deux mesures sont bien corrélées comme le montre la FIG.II-25d) ( $r=0.956$ ). L'incertitude de la thermométrie par onde de cisaillement est d'environ 1°C.



**FIG.II-25 (a) Carte de thermométrie par onde de cisaillement après 40s de chauffe. (b) Courbes de thermométrie US pendant et après 60s de chauffe à différentes positions. (c) Courbes de thermométrie par onde de cisaillement à différentes positions. (d) Comparaison entre les estimations de température obtenues par onde de cisaillement et thermométrie-US en ces différentes positions.**

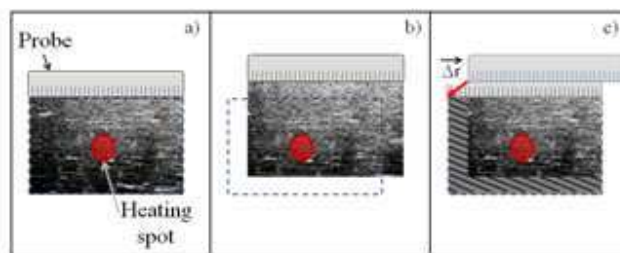
Le bruit plus important sur la thermométrie par onde de cisaillement comparé à celui de la thermométrie US peut être réduit par l'utilisation d'un traitement de données en temps réel qui permettrait d'accroître le nombre d'estimations de  $\mu$  à la seconde. Ici, cette cadence est limitée par l'écriture des données sur le disque dur pendant les cycles de chauffe (typiquement 3s). En augmentant la cadence, un filtre passe-bas temporel peut réduire le bruit. **Cependant, la présence de ce bruit de mesure est largement contrebalancée par un intérêt majeur de l'élastographie dynamique : basée sur le concept d'imagerie multi-ondes [36], la méthode SSI a une sensibilité aux mouvements très faible comparée à la thermométrie US.** Nous allons maintenant prouver cette insensibilité aux mouvements expérimentalement.

## F. Robustesse aux mouvements.

Nous considérons ici la robustesse aux mouvements dans le plan de l'imagerie. Les mouvements hors-plan sont beaucoup plus complexes et nécessiteraient une imagerie à trois dimensions.

L'imagerie de la propagation de l'onde de cisaillement est ici réalisée par des ondes planes émises à la cadence de 17000 images/s. Cela prend environ 10ms à l'onde de cisaillement pour se propager à travers l'image entière. Les célérités d'onde de cisaillement dans les tissus mous sont comprises entre 2 et 10 m/s alors que la vitesse des mouvements de respiration est de l'ordre de 1cm/s. Dans le pire des cas, l'onde de cisaillement se propage donc 200 fois plus vite que la respiration et de manière plus générale 1000 fois plus vite. A cette cadence d'imagerie, des mouvements typiques de respiration induisent un déplacement d'environ 0,6 $\mu$ m entre deux images, ce qui est largement inférieur à la longueur d'onde ultrasonore. Ainsi, cette cadence élevée permet de maintenir une bonne corrélation entre les images pour estimer les déplacements dus à l'onde de cisaillement. Le déplacement résultant d'un mouvement respiratoire de 1cm/s pendant toute la propagation de l'onde de cisaillement (10ms) serait de 0,1mm ce qui est inférieur à la taille du pixel dans les deux directions.

De ces considérations préliminaires, l'évaluation de l'élasticité peut être considérée comme non-biaisée pendant une expérience *in vivo* car chaque acquisition de carte d'élasticité est réalisée dans un milieu quasi-statique. Dans le cas d'une région ciblée en mouvement, le vecteur de déplacement entre l'estimation courante et l'estimation de référence peut être calculé par une corrélation à 2 dimensions entre les images B-mode respectives. Ceci permet à la carte d'élasticité d'être translatée dans le repère de référence comme le montre la FIG.II-26. Ce vecteur de translation est ensuite appliqué sur les cartes d'élasticité pour permettre le calcul du changement d'élasticité et le tracé du profil temporel sur chaque position physique du milieu.



**FIG.II-26 Principe de recalage d'images pour la thermométrie par onde de cisaillement dans un milieu en mouvement : a) image de référence. b) image après mouvement. c) image après repositionnement en utilisant le vecteur de corrélation 2D maximale entre les images B-mode. La même opération est appliquée sur les cartes d'élasticité pour calculer convenablement la différence d'élasticité.**

Pour illustrer la robustesse aux mouvements dans un cas concret, un mouvement de respiration de foie de porc a été numérisé grâce à des accéléromètres. Ces données ont été enregistrées au cours de la thèse de F. Marquet [34] sur un porc anesthésié sous respiration artificielle. Dans notre expérience, une sonde d'imagerie est fixée à un axe de moteur 1D créant un mouvement perpétuel de respiration à partir de ces données. L'étendue spatiale du mouvement atteint 5,4mm et une vitesse maximale de 5,3mm/s. L'échantillon et le transducteur HIFU sont gardés à une position fixe. Cette configuration est équivalente à maintenir la sonde d'imagerie à la même position en réalisant une correction de mouvement 3D en temps réel du faisceau de thérapie par angulation électronique pour chauffer un point fixe du milieu [35]. Notre dispositif permet d'éviter l'utilisation d'une sonde HIFU multiéléments couplée à des algorithmes complexes de correction de mouvement.

Pour mettre en place cette expérience, un hydrophone a d'abord été lié au système de moteurs 3 axes et positionné au point focal du transducteur HIFU. La sonde d'imagerie a été fixée sur la même pièce qui maintient l'hydrophone de façon à ce que le plan d'imagerie intercepte la pointe de l'hydrophone perpendiculairement au faisceau de thérapie. Ici, le signal résultant d'une onde plane ultrasonore a été mesuré par l'hydrophone et la sonde déplacée jusqu'à maximiser l'amplitude en réception. L'hydrophone est ensuite enlevé, la cuve vidée. La cuve thermostatée (cf FIG. II-4) est ensuite placée de manière à contenir l'échantillon à traiter et le système confocal : transducteur HIFU et sonde d'imagerie.

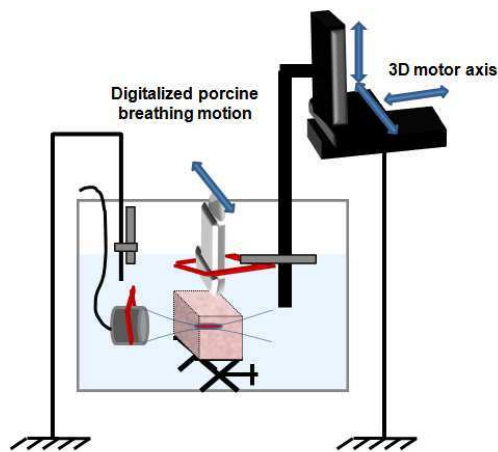


FIG.II-27 a) Dispositif de traitement HIFU dans un milieu soumis à un mouvement de respiration.

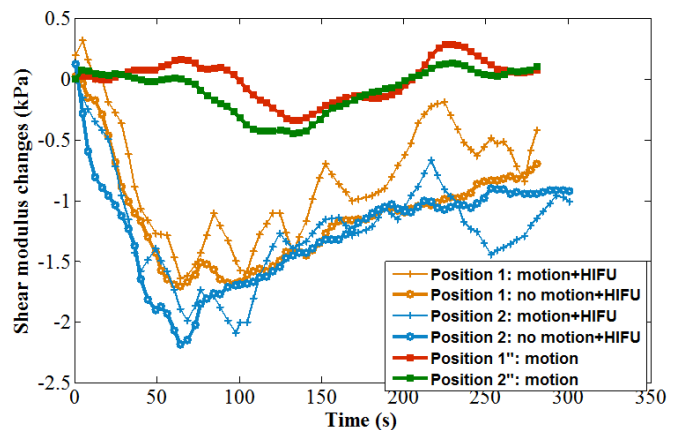


FIG.II-28 b) Changements de module de cisaillement lors d'un même scénario de traitement ultrasonore répété avec et sans mouvement. Le mouvement typique de respiration a été enregistré in vivo sur un foie de porc et a été encodé ici sur un moteur linéaire.

Un échantillon de muscle de dinde a été traité dans différentes configurations. La sonde d'imagerie pouvant bouger au dessus de l'échantillon, nous comparons sur la FIG.II-27b) les

changements de module de cisaillement avec et sans mouvement. Un premier traitement de 60s est réalisé avec le mouvement de respiration. La même expérience est réalisée dans le mouvement. Une troisième expérience fut réalisée avec mouvement mais sans chauffe pour quantifier la variabilité des estimations due aux mouvements.

Comme on peut le constater, le mouvement introduit un bruit additionnel dans les estimations de vitesse de cisaillement. L'amplitude de ce bruit est de 0,25 kPa ce qui correspond dans le muscle à environ 0,25°C, ce qui reste acceptable. Ainsi, nous montrons que l'élastographie par onde de cisaillement ainsi que la thermométrie par onde de cisaillement est robuste aux mouvements respiratoires.

## G. Discussion.

Dans ce chapitre, nous avons montré la faisabilité de la thermométrie dans les tissus mous jusqu'à 45°C basée sur la mesure locale des changements de module de cisaillement. Les changements de module de cisaillement sont ici mesurés quantitativement par la technique SSI. Nous appelons cette technique « Thermométrie par onde de cisaillement » ou « Shear Wave Thermometry » car elle repose sur les variations de vitesse de cisaillement avec la température. Contrairement aux techniques de thermométrie basées uniquement sur l'utilisation d'ultrasons, notre méthode a différents avantages majeurs : grâce à la cadence d'imagerie ultra-rapide et au fait que l'estimation n'est pas directement basée sur la mesure de déplacement tissulaire, la thermométrie par onde de cisaillement est peu sensible aux mouvements du patient. De plus, nous avons montré que la dépendance en température du module de cisaillement peut être supposée linéaire pour des températures comprises entre 30°C et 45°C, correspondant aux températures atteintes juste avant l'atteinte de la nécrose thermique. Dans ce domaine de température et lors de traitements relativement courts ( $\approx 1$  min), les effets thermiques sont réversibles. La thermométrie par onde de cisaillement pourrait donc fournir l'information nécessaire pour s'assurer que des régions de tissus sains ne soient pas endommagées.

Nous avons combiné la thermométrie par onde de cisaillement avec la thermométrie ultrasonore dans une même séquence d'imagerie temps réel. Après l'avoir calibré avec des thermomètres à fibre optique, la thermométrie ultrasonore a été utilisée comme mesure de référence pour comparer nos résultats. De plus, la combinaison des deux techniques nous a permis de mesurer le coefficient de dépendance linéaire du module de cisaillement avec la température, en supposant que le coefficient de dépendance linéaire de la vitesse du son avec la température soit connu dans cette gamme de température. Les valeurs trouvées dans le muscle de dinde ( $\approx -1\text{kPa}/^\circ\text{C}$ ) sont très proches de celle trouvée dans l'étude de Sapin *et al.* [26]



sur le muscle bovin. On constate qu'il y a une certaine cohérence et une uniformité entre muscles de différentes espèces.

En outre, alors que les élasticités des divers organes étudiés sont très différentes, il apparaît une certaine universalité quand à la sensibilité en température du module de cisaillement normalisé. En effet, la sensibilité relative de l'élasticité en température est toujours de l'ordre de 2%. Ce résultat anodin peut avoir beaucoup d'importance. De l'universalité de cette normalisation, nous en déduisons que les changements de rigidité des différents tissus avec la température se font de manière relativement identique bien que la structure et la composition des tissus étudiés soient elles-mêmes très différentes. Il semblerait donc que la variation de rigidité avec la température ne soit pas directement liée à la structure du matériau ou à son organisation cellulaire mais plutôt à un composant qui se retrouve dans tous les différents tissus étudiés (une protéine type collagène ou élastique de la matrice extra-cellulaire par exemple). Cette remarque mérite des discussions avec des biologistes experts ainsi qu'une étude plus poussée.

La combinaison des acquisitions SSI et de thermométrie par ultrasons (TUS) nous a permis de comparer spatialement les cartes de température sur les mêmes échantillons et pendant une même séquence de chauffe. Dans toutes les expériences, le point de chauffe a été bien localisé à l'endroit de la cible sur les deux thermométries. Cependant, le mode SSI possède une résolution moins bonne que la TUS. Cette perte de résolution est majoritairement due au problème inverse utilisé en SSI. Actuellement, le problème inverse basé sur la mesure du temps de vol de l'onde de cisaillement est sensible au bruit et nécessite des étapes diverses de filtrage. Nous discuterons d'une alternative dans le chapitre IV. Cependant, la résolution spatiale obtenue dans cette étude reste acceptable pour le suivi de la formation de lésion de quelques millimètres et cette limitation est fermement compensée par la robustesse aux mouvements.

Dans certains organes comme le foie, le coefficient de dépendance linéaire thermique du module de cisaillement est assez homogène dans toute une région d'intérêt, car la structure du tissu est assez homogène à l'échelle de la longueur d'onde de cisaillement. Dans le muscle, l'étape de calibration peut consister en une faible élévation de la température (+3°C) car le module de cisaillement dépend fortement de la température. Une sensibilité typique de 1kPa/°C correspond ici à une dépendance de vitesse de cisaillement de  $0,1 \text{ m.s}^{-1}.\text{°C}^{-1}$ . Même si cette valeur est 10 fois plus faible que la dépendance thermique de la vitesse des ondes longitudinales ( $\approx 1.0 \text{ m.s}^{-1}.\text{°C}^{-1}$ ), la dépendance thermique relative est plus grande pour le cisaillement à cause d'une valeur très basse des vitesses de cisaillement (2,17 %. $\text{°C}^{-1}$  pour les ondes de cisaillement et 0,065 %. $\text{°C}^{-1}$  pour les ondes longitudinales). Comme c'est le cas dans la thermométrie ultrasonore, la sensibilité du module de cisaillement à la température doit être connue pour en déduire des cartes de température. L'élastographie SSI est une méthode

quantitative et est donc un candidat potentiel pour l'évaluation de ce coefficient *in vivo* avant le traitement. Comme énoncé précédemment, la variabilité de la sensibilité de  $\mu(T)$  est liée à l'hétérogénéité des propriétés biomécaniques des tissus biologiques. Dans notre étude, une variabilité supplémentaire devrait être ajoutée du fait d'avoir utilisé la thermométrie US qui présente certaines limitations. Premièrement, il est courant de constater des artéfacts de lentille thermique le long du faisceau ultrasonore d'imagerie dans des régions de forts gradients thermiques. Il en résulte des estimations de température dégradées. De plus, si la zone étudiée présente une quantité de gras significative, la sensibilité de la vitesse du son à la température (liée à la densité locale et au module de compression) peut être changée et même inversée (comme c'est le cas dans le gras pur).

Cependant, même si ces effets de lentille thermique peuvent distordre les cartes de thermométrie US, celles-ci ne peuvent pas affecter la thermométrie par onde de cisaillement. Comme expliqué précédemment, la tavelure ultrasonore (speckle) change avec les changements de température et pour cette raison, le point de chauffe peut être vu comme un aberrateur sur l'image. En dépit de cela, les estimations de modules de cisaillement restent valides car chaque mesure de déplacement (ou vitesse particulière de l'onde) est réalisée entre 2 images séparées de 100 $\mu$ s. A cette échelle de temps, la diffusion thermique peut être négligée et la température peut être considérée comme constante pendant la propagation de l'onde de cisaillement. Les déplacements entre 2 états égaux thermiquement ne sont donc dus qu'à l'onde de cisaillement. En outre, l'aberrateur est très petit devant la longueur d'onde de cisaillement (5mm à 10mm).

L'insensibilité aux mouvements fait de la méthode une parfaite candidate pour le suivi de traitements *in vivo* où les mouvements de respiration et pulsatiles affectent plusieurs organes. La limite de la méthode en termes de vitesse de mouvement n'est pas censée être atteignable dans un quelconque traitement thermique. Cependant, l'élasticité du milieu ne doit pas être modifiée par des déformations induites par la combinaison de mouvements et de contraintes venant des sondes ou des organes environnants. Il est aussi possible de calibrer la sensibilité  $\mu(T)$  dans un organe en mouvement en utilisant la thermométrie US durant une courte phase d'apnée pour supprimer les mouvements par exemple.

## H. Conclusion.

La dépendance du module de cisaillement en température a été mesurée dans différents organes *ex vivo* et présente une grande variabilité absolue selon l'organe étudié, l'échantillon étudié et même la position au sein d'un même échantillon. Néanmoins, on constate que la dépendance relative est en fait du même ordre pour tous les organes étudiés (-2 %/°C) ce qui témoigne d'une certaine universalité. Les matériaux tissulaires thermosensibles sont présents dans la même proportion que les matériaux qui imposent l'élasticité du tissu de manière absolue. L'identification des différentes protéines responsables de ces changements dans le foie, dans le rein ainsi que dans d'autres tissus permettront la compréhension de cette loi universelle.

Le module de cisaillement est donc un paramètre important pour le monitoring de la thérapie thermique pour les faibles élévations de température ( $T < 45^{\circ}\text{C}$ ). L'implémentation de l'élastographie et de la thermométrie ultrasonore permet un accès local à la sensibilité  $\mu(T)$ . Grâce à cette sensibilité, on peut déduire des cartes de température à partir de la mesure du module de cisaillement. Ces résultats introduisent le nouveau concept de thermométrie par onde de cisaillement. Parce que cette approche n'est pas basée sur la dépendance thermique du module de compression et donc de la vitesse du son (contrairement à la thermométrie US) mais plutôt du module de cisaillement qui peut être mesuré en utilisant des séquences d'imagerie ultrarapides, la thermométrie par onde de cisaillement s'est montrée robuste aux artefacts de mouvements de respiration.

Au-delà de l'accès à la température, des techniques d'élastographie, dont la SSI, ont déjà été utilisées dans la même configuration pour imager les lésions induites thermiquement [28]. En général, la nécrose s'accompagne d'un durcissement important du tissu. La méthode SSI a été utilisée pour cartographier la rigidité après le traitement. Il est aussi possible d'imager en temps réel pendant le traitement l'évolution du module de cisaillement et ainsi accéder à la formation de la lésion.

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] T. Livraghi, S. Lazzaroni, et F. Meloni, "Radiofrequency thermal ablation of hepatocellular carcinoma," *European Journal of Ultrasound*, vol. 13, Juin. 2001, p. 159-166.
- [2] A.H. Hayashi, S.F. Silver, N.G. van der Westhuizen, J.C. Donald, C. Parker, S. Fraser, A.C. Ross, et I.A. Olivotto, "Treatment of invasive breast carcinoma with ultrasound-guided radiofrequency ablation," *The American Journal of Surgery*, vol. 185, Mai. 2003, p. 429-435.
- [3] S.C. Rose, P.A. Thistlethwaite, P.E. Sewell, et R.B. Vance, "Lung Cancer and Radiofrequency Ablation," *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, vol. 17, Juin. 2006, p. 927-951.
- [4] F. Izzo, "Other Thermal Ablation Techniques: Microwave and Interstitial Laser Ablation of Liver Tumors," *Annals of Surgical Oncology*, vol. 10, Juin. 2003, p. 491-497.
- [5] E.A. Stewart, J. Rabinovici, C.M. Tempany, Y. Inbar, L. Regan, B. Gastout, G. Hesley, H.S. Kim, S. Hengst, et W.M. Gedroye, "Clinical outcomes of focused ultrasound surgery for the treatment of uterine fibroids," *Fertility and Sterility*, vol. 85, Jan. 2006, p. 22-29.
- [6] L. Poissonnier, J. Chapelon, O. Rouvière, L. Curiel, R. Bouvier, X. Martin, J.M. Dubernard, et A. Gelet, "Control of Prostate Cancer by Transrectal HIFU in 227 Patients," *European Urology*, vol. 51, Fév. 2007, p. 381-387.
- [7] G. Ter Haar. Acoustic Surgery, *Physics Today*, Vol 54(12), 2001.
- [8] M. Pernot, J.-F. Aubry, M. Tanter, A.-L. Boch, F. Marquet, M. Kujas, D. Seilhean and M. Fink . In vivo transcranial brain surgery with an ultrasonic time reversal mirror. *Journal of NeuroSurgery*, June 2007.
- [9] M. Tanter, M. Pernot, J.-F. Aubry, G. Montaldo, F. Marquet, M. Fink. Compensating for bone interfaces and Respiratory motion in High Intensity Focused Ultrasound. *Journal of Hyperthermia*, March 2007, 23(2), 141-151.
- [10] J. D. Poorter, C. D. Wagter, Y. D. Deene, C. Thomsen, F. Ståhlberg, et E. Achten, « Noninvasive MRI Thermometry with the Proton Resonance Frequency (PRF) Method: In Vivo Results in Human Muscle », *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 33, n°. 1, p. 74–81, 1995.
- [11] H.E. Cline, K. Hynynen, C.J. Hardy, R.D. Watkins, J.F. Schenck, et F.A. Jolesz, "MR temperature mapping of focused ultrasound surgery," *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 31, 1994, p. 628-636.
- [12] B. Quesson, C. Laurent, G. Maclair, B. D. de Senneville, C. Mougnot, M. Ries, T. Carteret, A. Rullier, et C. T. W. Moonen, « Real-time volumetric MRI thermometry of focused ultrasound ablation in vivo: a feasibility study in pig liver and kidney », *NMR in Biomedicine*, vol. 24, n°. 2, p. 145–153, 2011.
- [13] J. A. de Zwart, F. C. Vimeux, J. Palussière, R. Salomir, B. Quesson, C. Delalande, et C. T. W. Moonen, « On-line correction and visualization of motion during MRI-controlled hyperthermia », *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 45, n°. 1, p. 128–137, 2001.
- [14] A.K. O'Sullivan, D. Thompson, P. Chu, D.W. Lee, E.A. Stewart, et M.C. Weinstein, "Cost-Effectiveness of Magnetic Resonance Guided Focused Ultrasound for the Treatment of Uterine Fibroids," *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, vol. 25, 2009, p. 14-25.

- [15] C.A. Damianou, N.T. Sanghvi, F.J. Fry, et R. Maass-Moreno, "Dependence of ultrasonic attenuation and absorption in dog soft tissues on temperature and thermal dose," *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 102, Juillet. 1997, p. 628-634.
- [16] H. Zhong, M. Wan, Y. Jiang, et S. Wang, "Monitoring imaging of lesions induced by high intensity focused ultrasound based on differential ultrasonic attenuation and integrated backscatter estimation," *Ultrasound in Medicine & Biology*, vol. 33, Jan. 2007, p. 82-94.
- [17] R.M. Arthur, W.L. Straube, J.D. Starman, et E.G. Moros, "Noninvasive temperature estimation based on the energy of backscattered ultrasound," *Medical Physics*, vol. 30, Juin. 2003, p. 1021-1029.
- [18] R. Seip, P. VanBaren, C.A. Cain, et E.S. Ebbini, "Noninvasive real-time multipoint temperature control for ultrasound phased array treatments," *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control*, vol. 43, 1996, p. 1063-1073.
- [19] C. Simon, P. VanBaren, et E.S. Ebbini, "Two-dimensional temperature estimation using diagnostic ultrasound," *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control*, vol. 45, 1998, p. 1088-1099.
- [20] C. Le Floch, M. Tanter, et M. Fink, « Self-defocusing in ultrasonic hyperthermia: Experiment and simulation », *Applied Physics Letters*, vol. 74, p. 3062, 1999.
- [21] M. Pernot, M. Tanter, J. Bercoff, K. R. Waters, et M. Fink, « Temperature estimation using ultrasonic spatial compound imaging », *IEEE Transactions on Ultrasonics Ferroelectrics and Frequency Control*, vol. 51, n° 5, p. 606-615, 2004.
- [22] A. Oppenheim and R. Schaffer, *Discrete-Time Signal Processing*. Englewood Cliffs, NJ: Prentice-Hall, 1989
- [23] A. Casper, D. Liu, et E. S. Ebbini, « Realtime Control of Multiple-focus Phased Array Heating Patterns Based on Noninvasive Ultrasound Thermography », *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 59, n° 1, p. 95 -105, janv. 2012.
- [24] N.R. Miller, J.C. Bamber, et P.M. Meaney, "Fundamental limitations of noninvasive temperature imaging by means of ultrasound echo strain estimation," *Ultrasound in medicine & biology*, vol. 28, 2002, p. 1319-1333.
- [25] R. Souchon, G. Bouchoux, E. Maciejko, C. Lafon, D. Cathignol, M. Bertrand, et J. Chapelon, "Monitoring the formation of thermal lesions with heat-induced echo-strain imaging: A feasibility study," *Ultrasound in Medicine & Biology*, vol. 31, Fév. 2005, p. 251-259.
- [26] Kallel F, Stafford RJ, Price RE, Righetti R, Ophir J, Hazle JD. The feasibility of elastographic visualization of HIFU-induced thermal lesions in soft tissues. *Image-guided high-intensity focused ultrasound*. *Ultrasound Med Biol*. 1999 May;25(4):641-7.
- [27] J. Bercoff, M. Tanter, et M. Fink, "Supersonic shear imaging: a new technique for soft tissue elasticity mapping," *IEEE Transactions on Ultrasonics Ferroelectrics and Frequency Control*, vol. 51, 2004, p. 396-409.
- [28] J. Bercoff, M. Pernot, M. Tanter, et M. Fink, "Monitoring thermally-induced lesions with supersonic shear imaging," *Ultrasonic imaging*, vol. 26, 2004, p. 71.
- [29] E. Sapin-de Brosses, J. Gennisson, M. Pernot, M. Fink, et M. Tanter, "Temperature dependence of the shear modulus of soft tissues assessed by ultrasound," *Physics in Medicine and Biology*, vol. 55, 2010, p. 1701-1718.
- [30] T. Wu, J. P. Felmlee, J. F. Greenleaf, S. J. Riederer, and R. L. Ehman, "Assessment of thermal tissue ablation with MR elastography," *Magn. Reson. Med.*, vol. 45, no. 1, pp. 80-87, 2001.
- [31] E. Sapin-de Brosses, M. Pernot, et M. Tanter, « The link between tissue elasticity and thermal dose in vivo », *Physics in Medicine and Biology*, vol. 56, n° 24, p. 7755-7765, déc. 2011.
- [32] M. Pernot, M. Tanter, J. Bercoff, K.R. Waters, et M. Fink, "Temperature estimation using ultrasonic spatial compound imaging," *IEEE Transactions on Ultrasonics Ferroelectrics and Frequency Control*, vol. 51, 2004, p. 606-615.

- [33] G. Montaldo, M. Tanter, J. Bercoff, N. Benez, et M. Fink, "Coherent plane-wave compounding for very high frame rate ultrasonography and transient elastography," *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*, vol. 56, Mar. 2009, p. 489-506.
- [34] F. Marquet, « Méthodes échographiques de correction et de suivi des traitements thérapeutiques par ultrasons focalisés de forte intensité », Université Paris-Diderot - Paris VII, 2009.
- [35] M. Pernot, M. Tanter, et M. Fink, "3-D real-time motion correction in high-intensity focused ultrasound therapy," *Ultrasound in Medicine & Biology*, vol. 30, Sep. 2004, p. 1239-1249.
- [36] M. Fink and M. Tanter, "Multiwave imaging and super resolution," *Phys. Today*, vol. 63, no. 2, pp. 28-33, Feb. 2010.



## Chapitre III.

# Monitoring des traitements par ultrasons focalisés : l'imagerie de la formation de lésion.

## Sommaire

Chapitre III. Monitoring des traitements par ultrasons focalisés : l'imagerie de la formation de lésion. ....	79
Partie 1. Lésions thermiques .....	81
A. Etat de l'art en imagerie de lésion par ultrasons. ....	81
i. Les techniques basées sur la rétrodiffusion ultrasonore. ....	81
ii. Les techniques basées sur les propriétés biomécaniques. ....	82
iii. La rigidité : une dose thermique expérimentale. ....	84
B. Imagerie de formation de lésion en temps réel <i>ex vivo</i> . ....	87
i. Lésion dans le muscle de porc. ....	87
ii. Comparaison avec l'imagerie de déformation ultrasonore. ....	88
iii. Corrélation avec la photographie de la coupe de lésion. ....	91
C. Imagerie de formation de lésion en temps réel <i>in vivo</i> . ....	95
D. Combinaison de la thermométrie et de l'imagerie de lésion par onde de cisaillement. ....	97
i. Simulations. ....	97
ii. Résultats expérimentaux. ....	98
E. Conclusion. ....	100
Partie 2. Lésions mécaniques. ....	101
A. L'histotripsie. ....	101
B. Monitoring de l'histotripsie. ....	102
i. Matériel et méthode. ....	102



ii. Monitoring par quantification de la rétrodiffusion. ....	104
iii. Monitoring par Elastographie Shear Wave. ....	106
iv. Comparaison de la sensibilité de l'élastographie et de l'imagerie échographique au début du traitement. ....	109
v. Comparaison de la sensibilité de l'élastographie et de l'imagerie échographique pendant tout le traitement. ....	112
C. Traitement de la régurgitation mitrale par histotripsy. ....	116
D. <i>Conclusion.</i> ....	121
Bibliographie .....	123

# Partie 1.

## Lésions thermiques

---

Pour le suivi et l'efficacité des traitements d'ablation thermique en clinique, il est important de développer des méthodes pour le suivi et le guidage. Comme dit précédemment, l'IRM ou des méthodes basées sur les ultrasons permettent d'accéder à des cartes de température de manière quantitative pendant le traitement. La cartographie de la température fournit des informations importantes, comme par exemple la localisation spatiale de la zone de traitement, et permet de calculer la dose thermique cumulée. Cependant, la température ne fournit pas d'information concernant l'étendue de la lésion thermique. Une autre approche consiste à caractériser le tissu lésé par la mesure des changements de propriétés biomécaniques ou structurelles après l'ablation. Dans cette partie, nous montre qu'il est possible par imagerie élastographique de suivre en temps réel la progression de la lésion thermique.

### A. Etat de l'art en imagerie de lésion par ultrasons.

L'IRM a été utilisée de manière intensive dans le suivi de l'ablation thermique. En utilisation clinique, l'IRM fournit une cartographie de la dose thermique [1] et peut fournir une visualisation de la lésion thermique en post-traitement [2] grâce à des contrastes T1 ou T2. Nous discutons ici des alternatives basées sur l'imagerie ultrasonore qui est plus flexible, rapide et moins coûteuse.

#### i. Les techniques basées sur la rétrodiffusion ultrasonore.

Les méthodes basées sur les ultrasons, au contraire, pourraient être facilement intégrées dans ces systèmes thérapeutiques HIFU ou ablation RF avec un faible coût et une grande portabilité. Il a été suggéré que les lésions thermiques pouvaient être détectées directement avec les images B-mode (cf FIG.III-1), mais diverses études prouvent que les lésions peuvent apparaître hyper-échoïque ou hypo-échoïque (cf FIG.III-2) dépendant des conditions expérimentales [3][4]. L'estimation de la zone lésée par l'échogénéicité est faussée par la diffusion de bulles à l'extérieur de la zone lésée [5]. Ainsi, les images B-mode ne peuvent pas être utilisées pour caractériser les lésions thermiques avec précision [6]. La thermométrie US peut être utilisée pour cartographier en temps réel les faibles élévations de température. Pour

les températures plus élevées, Souchon *et al.* ont montré la faisabilité du suivi de la formation de lésion par imagerie de déformation (echo-strain imaging) [7], reposant sur une expansion thermique significative dans la zone de la lésion. Cependant, les déformations causées par la formation de la lésion ne peuvent pas être isolées des déformations virtuelles causées par les changements de vitesse du son. De plus, parce que les contraintes locales causées par la lésion ne sont pas connues, il n'est pas possible de revenir à un paramètre physique tel que la rigidité.

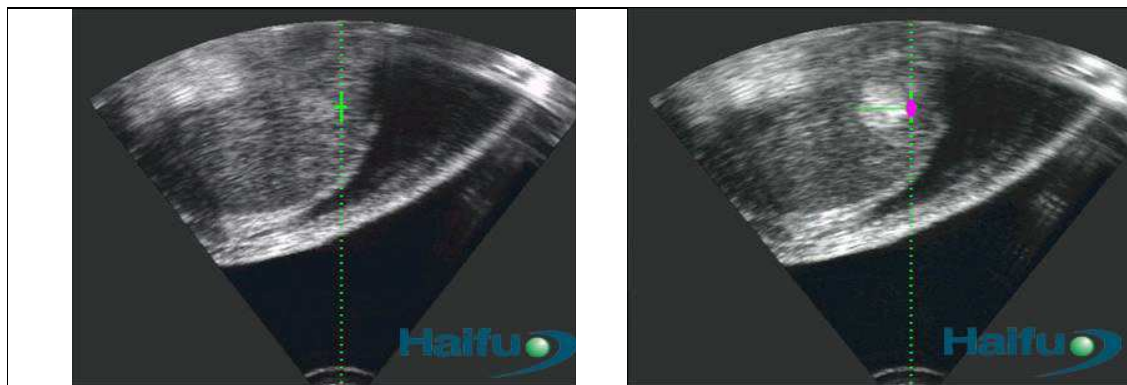


FIG.III-1 Image B-mode d'un foie avant (à gauche) et après traitement HIFU (à droite). Une hyper-échogénéicité est observée dans la zone traitée. (résultats de la compagnie Haifu, Chine).

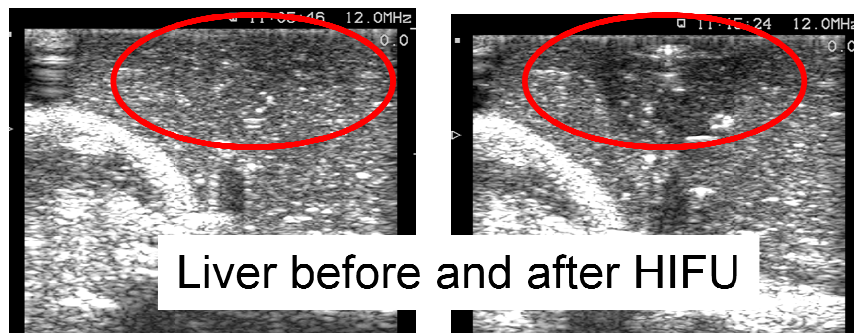


FIG.III-2 Image B-mode d'une foie avant (à gauche) et après le traitement HIFU (à droite). Une hypo-échogénéicité est observée dans la zone traitée (Résultats de C. Lafon & J.Y Chapelon, LabTAU INSERM, Lyon)

## ii. Les techniques basées sur les propriétés biomécaniques.

Basée sur l'idée que les tissus mous deviennent durs après l'ablation thermique, Kallel *et al.* ont démontré la faisabilité de visualiser les lésions thermiques en utilisant l'élastographie statique [8]. Ils ont appliqué une compression externe sur la région d'intérêt (ROI) et les déformations induites furent mesurées depuis chaque image ultrasonore pour estimer le module d'Young. Une telle compression externe fut appliquée sur une prostate humaine *in vivo*

par Souchon *et al.* en utilisant un ballon attaché à une sonde transrectale [9]. Cette méthode ne peut pas être facilement appliquée en temps réel car elle nécessite une compression externe du milieu. Par ailleurs, elle ne fournit pas d'estimations quantitatives de cartes d'élasticité car la répartition des contraintes n'est pas mesurable et est souvent supposée uniforme à tort. Des chercheurs se concentrent sur une version modifiée de cette méthode qui permet le monitoring temps réel (vibrography) [10]. Mais ces techniques statiques ne sont pas adaptées pour le suivi sur des organes trop profonds pour pouvoir appliquer des compressions. L'élastographie dynamique a aussi été étudiée pour cette application. L'élastographie par résonance magnétique (ERM) [11] et l'élastographie dynamique sont basées sur des excitations mécaniques monochromatiques. L'ERM a été prouvée comme robuste mais possède les désavantages de l'IRM. Les approches basées sur la force de radiation acoustique ont aussi été investiguées [12]-[15] pour mesurer les changements de mouvements des tissus induits par la force de radiation après ablation thermique. Néanmoins, ces techniques ne sont pas quantitatives intrinsèquement et l'élasticité ne peut pas facilement être déduite directement à partir des changements de mouvements des tissus.

Bercoff *et al.* ont proposé l'utilisation de la technique d'Elastographie Shear Wave (ou Supersonic Shear Imaging (SSI)) [16][17] pour le monitoring de la rigidité durant un traitement HIFU, avant et après le seuil de nécrose [18]. Cette approche multi-onde permet la mesure du module de cisaillement qui se révèle être un paramètre physique important. En effet, des études récentes par Sapin-De Brosses *et al.* [19] ont montré que les changements de rigidité de tissus *in vitro* et *in vivo* sont fortement corrélés à la dose thermique. Ces résultats très importants seront présentés brièvement dans la partie suivante.

### iii. La rigidité : une dose thermique expérimentale.

La dose thermique étant une grandeur définie empiriquement, il peut être intéressant d'accéder à un paramètre physique qui varie quantitativement par rapport au degré de nécrose du tissu. Les résultats présentés ici, obtenus au laboratoire et publiés dans [19] et [20], étudient la corrélation entre le module de cisaillement mesuré par Elastographie Shear Wave et la dose thermique déduite de mesures réalisées avec des thermocouples. Ces deux publications étudient ces mesures respectivement sur du muscle bovin et sur du muscle de rat.

#### 1. Expériences *ex vivo* dans du muscle bovin (résultats d'E. Sapin de-Brosses)

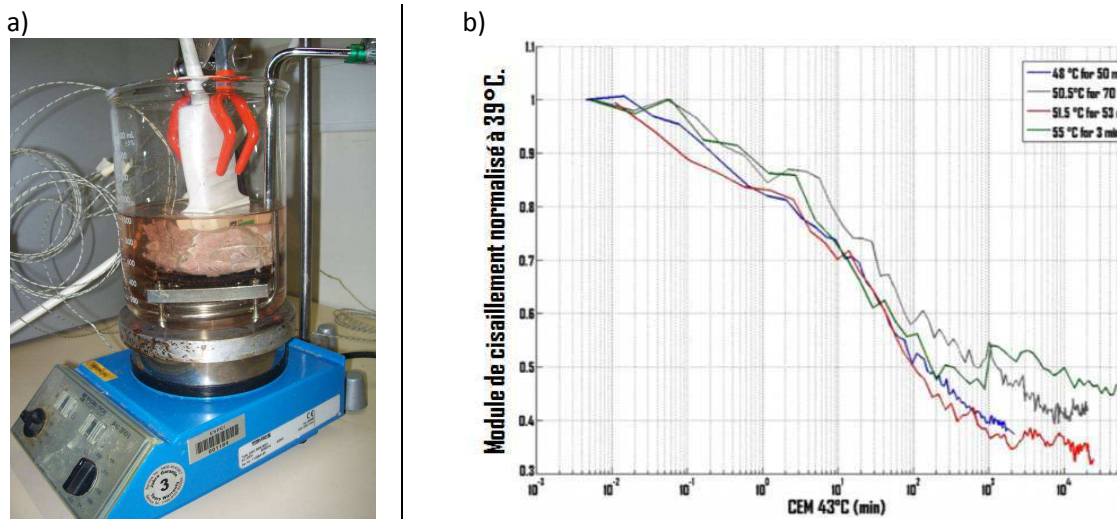


FIG.III-3 a) Dispositif expérimental de mesure de la rigidité et de la température. b) Module de cisaillement normalisé à 39°C en fonction de la dose thermique cumulée sur quatre échantillons de différents scénarios de chauffe.

Il est cependant difficile de définir une dose thermique sur des tissus morts car la dose thermique caractérise la mort cellulaire. Pour le muscle, le seuil de nécrose thermique est théoriquement de 220 min (« cumulative equivalent minutes » CEM 43°C) Dans la partie suivante, il est question d'étudier la dose thermique *in vivo* dans le muscle de rat.

#### 2. Expériences *in vivo* dans le muscle de rat (résultats d'E. Sapin de-Brosses).

Sept rats mâles (Sprague Dawley, 280g) ont été anesthésiés à l'isoflurane (1.5% avec 2L.min<sup>-1</sup> d'oxygène). Leur patte droite a été épilée en utilisant de la crème dépilatoire, rincée et

totalemmnt immergée dans l'eau à 38°C. Un thermostat à circulation d'eau (Ministat 125, Hueber) injecte de l'eau chaude avec un contrôle en température (entre 38°C et 48,5°C) et un débit de (10mL.s<sup>-1</sup>) pour fournir une chauffe rapide et homogène de toute la patte (

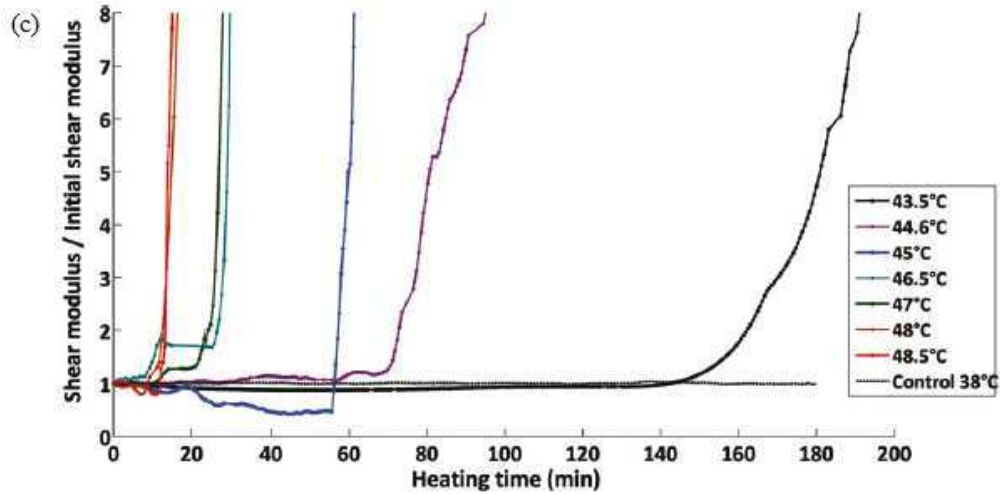
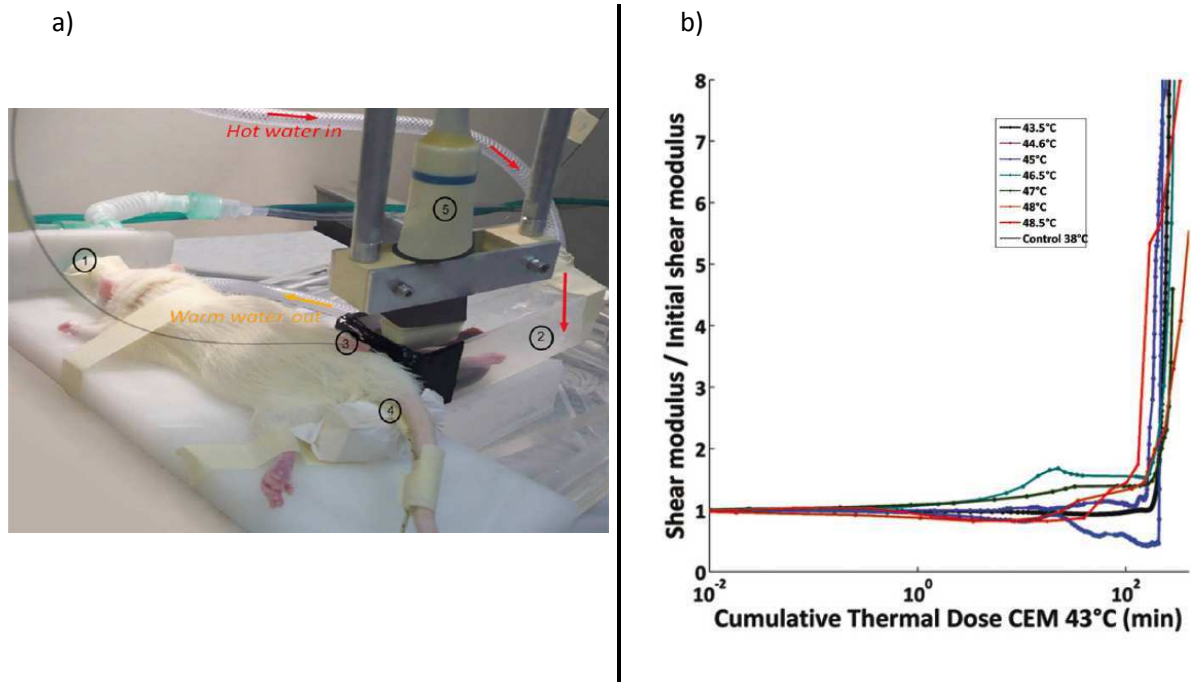


FIG.III-4 a). Deux fibres optiques sont placées dans la jambe du rat à l'aide d'aiguilles 18g. Le thermocouple le plus proche de la zone d'intérêt est utilisé pour le calcul de la dose thermique.



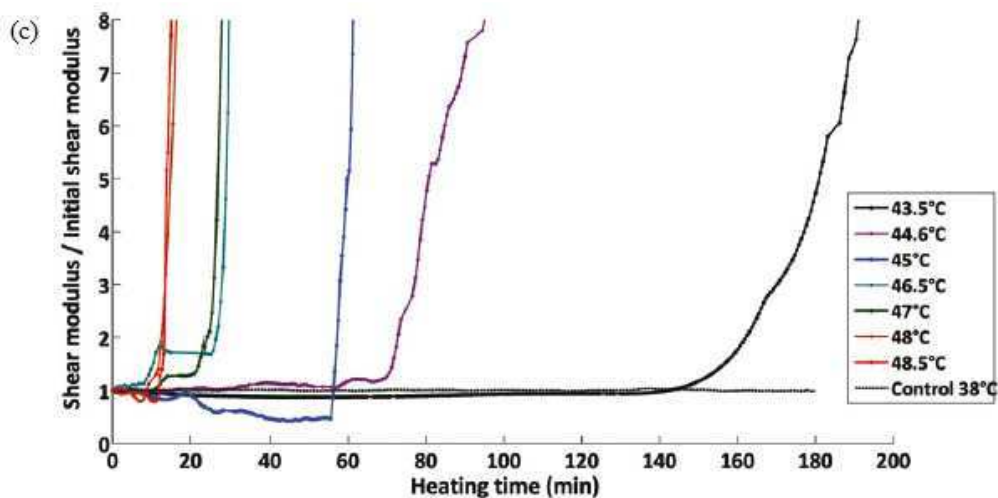


FIG.III-4 a) Dispositif de chauffe sur la patte de rat. (1) Masque d'anesthésie du rat. (2) Cuve thermostatée dans laquelle est plongée la patte arrière droite du rat. (3) Des thermocouples à fibre optique (200 $\mu$ m de diamètre) sont implantés dans la patte du rat. (4) Une thermocouple mesure la température rectale du rat. b) Module de cisaillement normalisé en fonction de la dose thermique pour différentes pattes de rat soumises à différents scénarios de chauffe. c) Variation de rigidité au cours du temps pour les différents scénarios.

La FIG.III-4b) montre la rigidité normalisée à 38°C en fonction de la dose thermique. Une importante augmentation de  $\mu$  (jusqu'à  $\mu/\mu_0 = 8$ ) apparaît à CEM= 150 min. contrairement à la FIG.III-4c) qui montre que cette augmentation arrive à des temps très différents en fonction de la température fixée. La dose thermique pour laquelle on atteint un module de cisaillement 8 fois plus grand que le module initial est autour de 202 min ce qui est proche du seuil trouvé par Sapareto et Dewey en 1984 pour la nécrose thermique du muscle [21].

Ainsi, la rigidité apparaît comme étant une mesure directe de l'effet biologique qui souffre actuellement du fait de devoir l'estimer indirectement via la température par la dose thermique. Le calcul de cette dose a des incertitudes immenses : une erreur de thermométrie de  $\pm 0,3$  à  $\pm 0,5^\circ\text{C}$  entre une variation de la dose thermique de 33 à 506 min ! L'élastographie est donc un candidat potentiel pour la mesure expérimentale de la dose thermique. Dans la partie suivante, nous nous consacrons à valider l'imagerie de lésion en temps réel lors d'un traitement HIFU.

## B. Imagerie de formation de lésion en temps réel *ex vivo*.

Dans toutes les expériences présentées, le traitement HIFU et le suivi ont été réalisés avec le système confocal composé d'un transducteur focalisé à 34mm (fréquence=2,5MHz, f/D=1, Imasonic S.A., Voray-sur-l'Ognon, France) et une sonde d'imagerie diagnostique (fréquence centrale 8MHz, bande passante 80%, Vermon, Tours, France) (voir FIG.II-17). L'échantillon (muscle de porc, muscle de dinde ou foie de mouton) est placé dans un bain thermostaté à une température fixe de 30°C ou 37°C. La température de l'échantillon est contrôlée par des thermocouples à fibre optique (m3300 Biomedical Lab Kit Instrument et Flurooptic thermometers, Lumasense Technologies Inc., Santa Clara, CA) placés à deux positions distinctes dans l'échantillon.

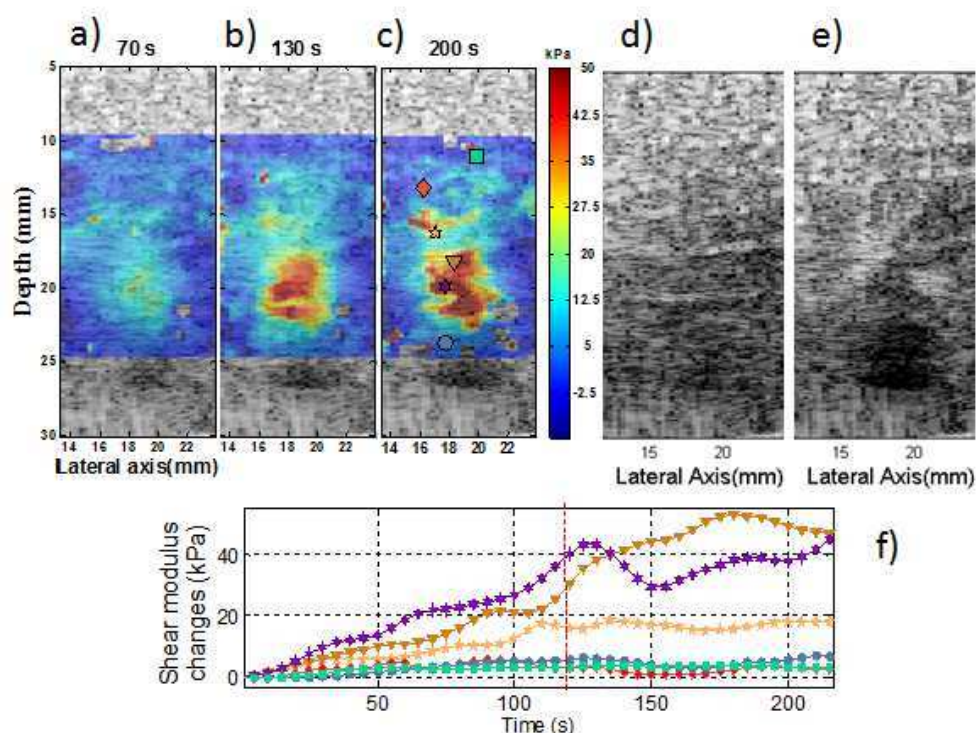
Les séquences de chauffe HIFU sont alternées par des séquences d'imagerie rapides. Chaque acquisition consiste en une image B-mode suivie d'une séquence d'imagerie de déformation (echo-strain ou thermométrie-US) puis d'une séquence d'élastographie. La cartographie de la rigidité et de la température est réalisée toutes les 3 secondes pendant le traitement. L'implémentation actuelle permet uniquement l'affichage du B-mode et de la déformation des tissus.

Dans les expériences réalisées sur le muscle, pour minimiser les effets de dispersion dues aux fibres musculaires, seul le module de cisaillement longitudinal (i.e. le long des fibres) est considéré.

### i. Lésion dans le muscle de porc.

Ces résultats ont été obtenus sur du muscle de porc *ex vivo* 24h après le sacrifice de l'animal. Un échantillon de muscle de porc frais a été traité pendant 120 s avec une puissance acoustique totale de 8,80W. Une augmentation du module de cisaillement apparaît très rapidement pendant le traitement (après 15s) et cette région n'arrête pas de durcir à partir de ce moment (cf FIG.III-5). Le module initial était de  $10,76 \pm 1,95$  kPa. Au centre de la lésion, le module de cisaillement a augmenté d'un facteur 5. Ainsi, la forme peut être délimitée avec un très bon contraste d'imagerie alors que le contraste sur l'image B-mode est limité dans ce cas et ne montre pas les frontières de la lésion.





**FIG.III-5 Elastographie Shear Wave dans le muscle de porc. (a)-(c) Carte de changement de  $\mu$  à différents temps pendant le traitement. (d) et (e) Images B-mode avant et après le traitement. (f) Courbes d'évolution de  $\mu$  pendant le traitement aux points marqués sur (c).**

## ii. Comparaison avec l'imagerie de déformation ultrasonore.

Dans le chapitre précédent, nous avons comparé l'élastographie SSI à la thermométrie ultrasonore dans le régime de faible élévation de température. Ici, nous voulons confronter ces deux mesures jusqu'à la formation de la lésion. La thermométrie ultrasonore est une mesure de déformation des échos ultrasonores (cf chapitre II). Pour les faibles élévations de température ( $T < 45^\circ\text{C}$ ), ces déformations sont majoritairement virtuelles, c'est-à-dire dues aux changements de vitesse du son et l'expansion thermique est négligeable. Aux fortes élévations de température, l'expansion n'est plus négligeable et on peut avoir une dénaturation irréversible du tissu. Ici, les déformations sont calculées entre deux images successives (N et N-1) et ensuite cumulées. L'imagerie de déformation a été réalisée au moins 100ms après le tir HIFU pour que les effets de la pression de radiation du faisceau et de la relaxation du tissu ne soient pas observés ici. La déformation mesurée aura une composante réelle (déplacements physiques) et virtuelle (due aux changements de vitesse du son) et on ne peut pas les séparer *a priori*. Ici, nous mesurons la déformation axiale  $\epsilon(z)$  apparaissant pendant la formation de la lésion. En accord avec [7], la déformation des échos (echo-strain) est obtenue comme suit:

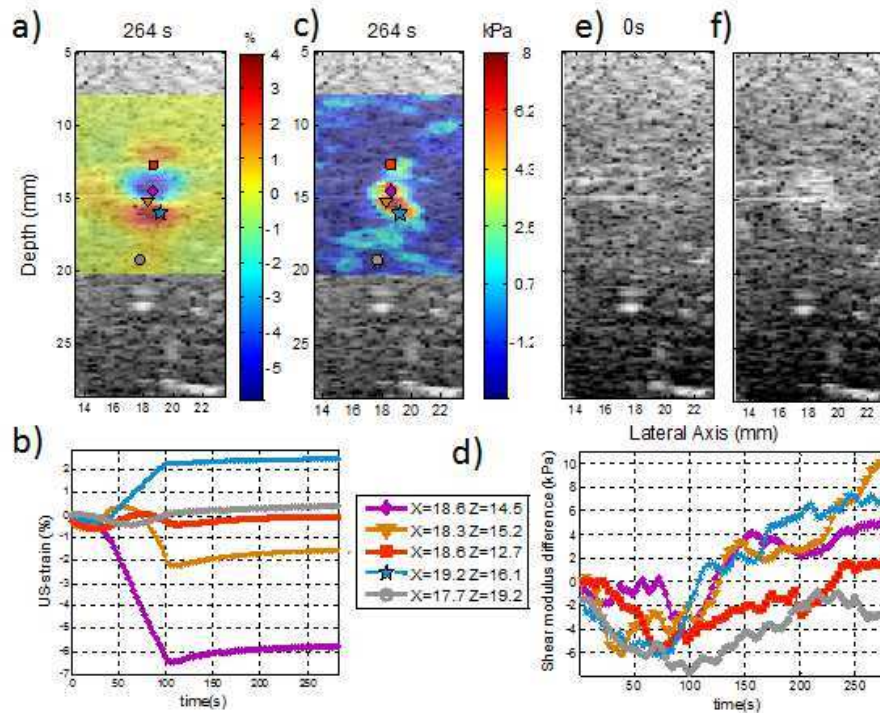
$$s(z) = \frac{c_0}{2} \frac{\partial \delta t}{\partial z}(z) \approx \varepsilon(z) - \frac{\delta c(z)}{c_0} \quad (\text{Eq. III-1})$$

où  $\delta t$  est le décalage temporel des échos estimé à une position  $(x,z)$ ,  $c_0$  est la célérité du son dans le milieu et  $\delta c$  est le changement de vitesse du son. Cette déformation sera exprimée en pourcentage.

Nous discuterons ici de l'aspect quantitatif de la méthode pour l'accès à la lésion. On rappelle qu'on peut lier ces déformations à la température pour des températures en-dessous de 45°C mais on montrera que cela devient impossible après la formation de lésion car ces déformations sont dominées par les changements de propriétés mécaniques.

Un échantillon de muscle de dinde est insonifié pendant 100 s avec une puissance acoustique totale de 8,80W. Sur la FIG.III-6 (a), l'echo-strain montre une forte déformation négative (compression) et deux zones positives (expansion). Les valeurs d'echo-strain augmentent dans le temps (et avec la température) jusqu'à la fin du traitement (cf FIG.III-6 (b)). L'apparition de déformations induites par la lésion est détectée avec une très bonne résolution temporelle, entre 34 et 40s dépendant de la position.

L'imagerie echo-strain, qui ne fonctionne uniquement dans un milieu immobile, donne une très bonne information temporelle pour détecter l'apparition de la lésion. Cependant, l'élastogramme obtenu ne peut pas être lié de manière simple aux changements d'un paramètre physique. En effet, parce la répartition des contraintes n'est pas connue, les changements d'élasticité ne peuvent pas être calculés simplement à partir des déformations.



**FIG.III-6 (a) Echo-strain obtenu à la fin du traitement, (b) Evolution de l'écho-strain pendant le traitement, (c) changement de  $\mu$  à la fin du traitement. (d) Evolution des changements de  $\mu$  pendant le traitement. (e) et (f) Images B-mode avant et après le traitement.**

Les deux méthodes echo-strain et élastographie peuvent être comparées à partir de la FIG.III-6. Le module de cisailment initial moyen dans la zone d'intérêt est  $\mu_0=37,9 \pm 5,71$  kPa. La FIG.III-6c) montre le changement de  $\mu$  à la fin du traitement. Une zone dure (jusqu'à 10 kPa d'augmentation) peut y être délimitée. La FIG.III-6d) montre l'évolution temporelle des changements de  $\mu$  et on peut y comparer l'évolution temporelle de l'écho-strain sur la FIG.III-6b) des mêmes points repérés par les mêmes symboles. Une lésion de 5mm est clairement visible sur la carte de  $\mu$ . Cette inclusion est centrée sur une valeur d'écho-strain nulle autour de 15 mm de profondeur. La partie supérieure de la lésion est sujette à une compression. Il semble donc difficile d'interpréter ces élastogrammes car suivant l'endroit la lésion peut à la fois se dilater ou se comprimer.

En conclusion, l'écho-strain et l'Elastographie détectent la formation de la lésion dans le temps avec un bon accord : La rigidité stoppe sa diminution alors que la déformation du tissu commence. Pour autant, les mesures d'écho-strain sont très sensibles au mouvement et la délimitation de la lésion reste difficile.

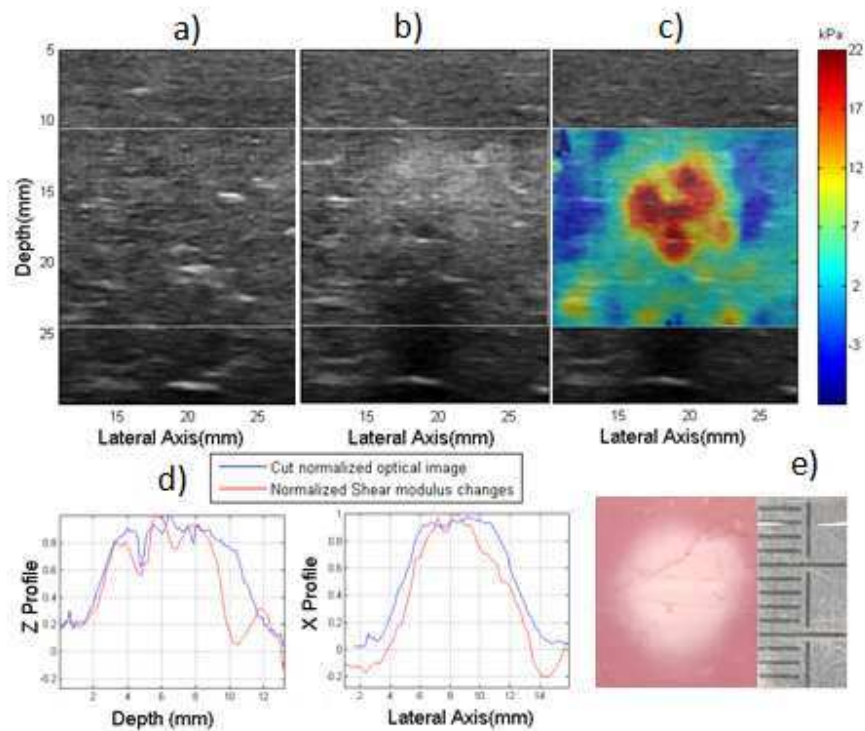
### iii. Corrélation avec la photographie de la coupe de lésion.

#### 1. Statistiques sur des lésions de plusieurs tailles dans le muscle de dinde.

Pour comparer les changements de propriétés optiques avec les changements de module de cisaillement, l'échantillon est coupé en fines tranches d'épaisseurs d'environ 3mm à l'aide d'un scalpel [8]. Chaque coupe est réalisée avec la même orientation que la sonde d'imagerie. Les coupes correspondant aux lésions sont retrouvées grâce à leur aspect blanc. Les coupes sont placées entre 2 feuilles de plastique transparent et imagée à l'aide d'un scanner à papier (HP ScanJet 5470c). Le contraste de l'image optique est dû aux différences de propriétés optiques en réflexion. L'image RGB est convertie en niveaux de gris avec MATLAB (fonction `RGB2gray`). La magnitude de ces images est normalisée entre 0 et 1 (0 : tissu sain, 1 : tissu lésé) et les cartes finales de changement de module de cisaillement sont normalisées en divisant par la valeur maximale le long de chaque axe (X et Z).

Un autre échantillon de blanc de dinde a été traité pendant 120s avec une puissance acoustique totale de 15W en effectuant un mouvement circulaire du système confocal (rayon = 4 mm, vitesse = 1,26 rad/s) pour obtenir une lésion plus grosse. Les changements de  $\mu$  à l'équilibre thermique sont obtenus entre la carte initiale et la carte finale 8 min après la fin du traitement HIFU.

L'image optique de l'échantillon est obtenue comme décrit précédemment et est comparée avec les profils de changement de  $\mu$  (cf FIG.III-7). L'image B-mode ne montre pas clairement les limites de la lésion et la lésion a généré une ombre à cause d'une forte atténuation acoustique. La carte de  $\Delta\mu$  montre une zone rigide d'environ 8mm de diamètre. Les profils de coupe latéraux et axiaux des images de  $\Delta\mu$  et optique sont superposés sur la FIG.III-7d). La largeur à mi-hauteur des profils des deux techniques sont proches (profondeur : optique = 8,60mm,  $\Delta\mu$  = 7,0 mm ; latéralement : optique = 7,6 mm,  $\Delta\mu$  = 7mm). On peut observer que le rapport signal à bruit sur l'image ultrasonore est très faible en dessous de la lésion. Cette atténuation affecte aussi la qualité des estimations de module de cisaillement et ainsi l'estimation de la dimension axiale de la lésion. De plus, l'algorithme de temps de vol utilisé pour l'inversion de la carte de  $\mu$  suppose l'onde plane. Pour des forts contrastes, on peut obtenir des erreurs d'estimation.



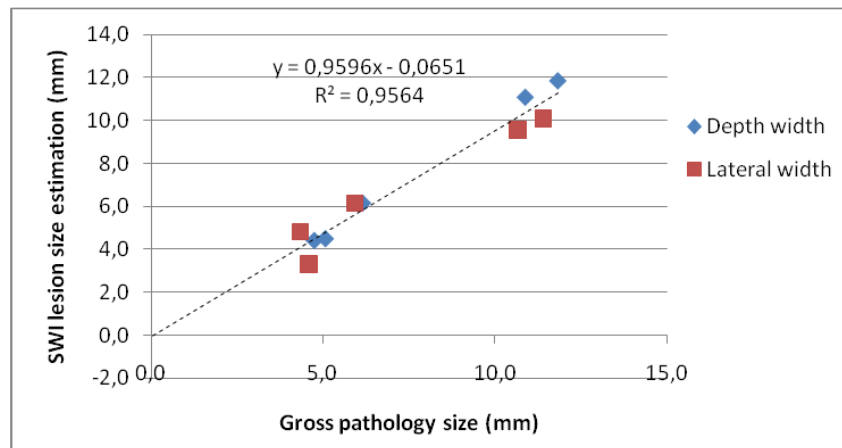
**FIG.III-7 Elastographie Shear Wave et B-mode : comparaison macroscopique avec l'image optique de la lésion. (a) B-mode avant le traitement. (b) B-mode après la relaxation thermique. (c)  $\Delta\mu$  à l'équilibre thermique. (d) Profils latéraux et axiaux normalisés du contraste optique et de  $\Delta\mu$ . (e) Image scannée de la lésion.**

Le même processus a été appliqué sur 5 lésions de différentes tailles allant de 3 à 9mm avec différentes puissances acoustiques (12 à 18  $W_{ac}$ ) et différents temps de traitement (30s à 2 min). Les résultats en termes de largeur à mi-hauteur sont présentés sur la Table III-I.

	Longueur (mm)		Largeur (mm)		Diff. longueur (mm)	Diff. largeur (mm)	$\Delta\mu$ (kPa)	$\mu_0$ (kPa)	
	Photo	$\Delta\mu$	Photo	$\Delta\mu$					
lésion 1	3,3	2,7	3,3	2,4	-0,7	-1,0	7,8	11,3	+/- 1,7
lésion 2	4,0	3,4	4,0	4,1	-0,6	0,1	17,2	14,9	+/- 2,9
lésion 3	4,5	4,8	3,1	3,5	0,3	0,4	18,1	14,7	+/- 2,1
lésion 4	8,7	8,1	7,9	5,6	-0,6	-2,3	53,7	10,5	+/- 1,5
lésion 5	8,6	7,0	7,6	7,0	-1,6	-0,6	24,6	9,7	+/- 1,7
Moyenne					0,8	0,9	24,3	12,2	+/- 2,0

**Table III-I Tableau récapitulatif des tailles de lésions obtenues selon 2 axes : longueur axiale et largeur latérale.**

L'erreur moyenne entre les estimations de largeur est inférieure au millimètre (axial : 0,8mm, latéral : 0,9mm). Les coupes de lésion peuvent aussi être la source d'une erreur de 0,8mm en supposant une erreur sur l'angle de coupe de 10°. Les estimations de dimensions de lésion en utilisant les deux méthodes sont bien corrélées sur la FIG.III-8 ( $C=0,96$ ,  $R^2=0,956$ ). En considérant les incertitudes liées au processus expérimental, ces résultats montrent la précision de l'Elastographie Shear Wave pour l'imagerie des lésions thermiques.



**FIG.III-8** Corrélation des estimations de taille de lésion :  $\Delta\mu$  (SSI) comparé à l'image scannée de la coupe de la lésion. (carrés : largeur, diamants : profondeur).

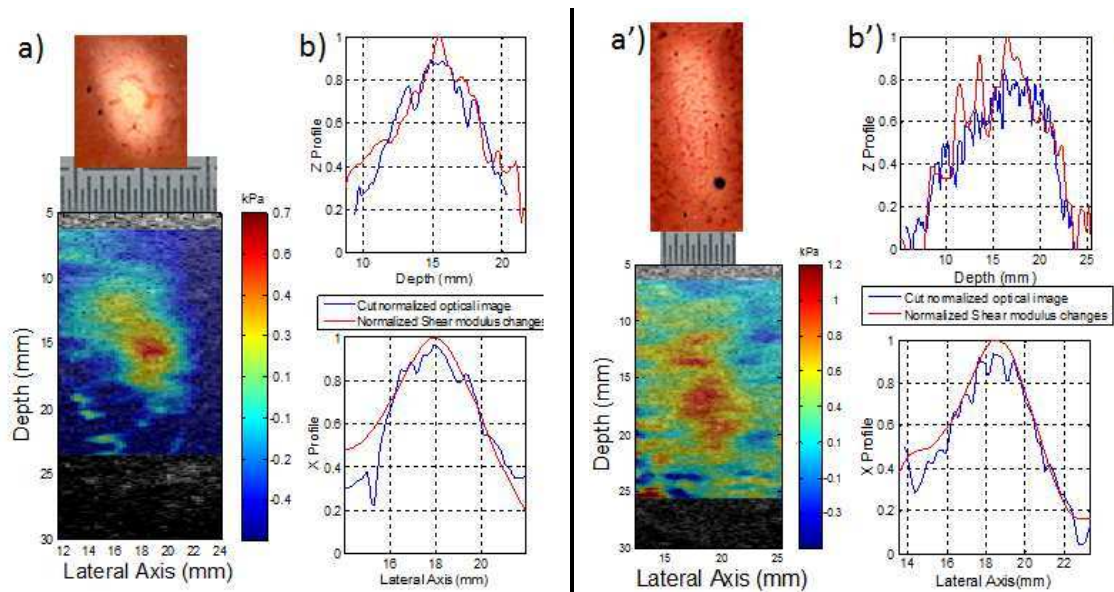
Un autre type de tissu a été étudié : le foie. Nous réalisons dans la partie suivante la même comparaison.

## 2. Lésions dans le foie de mouton.

Un foie de mouton a été prélevé de l'animal juste après le sacrifice et l'expérience a été réalisée sur place dans un bain d'eau thermostatée à 35°C. Cet échantillon a été traité à deux endroits différents pendant 120 s (puissance acoustique : 8,80W). Les rigidités moyennes aux deux positions sont initialement de  $3,9 \pm 0,7$  kPa et  $4,11 \pm 0,22$  kPa. La méthode SSI est appliquée en temps réel pendant le traitement. Les images optiques des coupes sont obtenues avec la méthode décrite précédemment. Nous comparons la carte de  $\Delta\mu$  160s après la fin du traitement (4min40 après le début de traitement) avec l'image scannée.

Les FIG.III-9a) et b) montrent la première lésion et les FIG.III-9a') et b') la deuxième. Dans les FIG.III-9a) et a'), on peut comparer l'image de la coupe avec la carte de  $\Delta\mu$ . Qualitativement, il y

a une bonne correspondance spatiale entre les deux mesures dans les deux cas. Les profils quantitatifs dans les deux directions sont montrés FIG.III-9b)-b'). Les profils de  $\Delta\mu$  ont les mêmes variations spatiales que les profils optiques. Les largeurs à mi-hauteur ne diffèrent que de 0,3mm dans les deux directions. Ainsi, les changements d'élasticité sont très bien corrélés aux photographies des lésions.



**FIG.III-9 Supersonic shear Wave Imaging (SSI) : comparaison avec la coupe de la lésion scannée pour deux lésions thermiques. (a) Image scannée de la lésion et carte de  $\Delta\mu$  (même échelle) à l'équilibre thermique. (b) Profils normalisés en profondeur et en latéral du contraste optique et de  $\Delta\mu$ . (a') et (b') sont les images correspondantes pour la deuxième lésion.**

Nous avons montré ici sur deux types de tissus différents que les changements de rigidité étaient bien corrélés spatialement aux lésions réelles. Le module de cisaillement, qui est défini par l'organisation cellulaire et structurelle du tissu à différents niveaux (multi-échelle) est grandement affecté par une pathologie et des changements physiologique de la structure du tissu.

Sapin-De Brosses *et al.* ont identifié la cause de ce changement d'élasticité avec la température dans le muscle [19]. Dans la plupart des organes, des protéines telles que les fibres de collagène ou d'élastine sont responsables de la rigidité et des propriétés élastiques des tissus. A environ 60°C, les hélices de fibres de collagène s'effondrent sur elles-mêmes car les liaisons hydrogène qui maintiennent ces hélices sont cassées. Sur les images optiques, l'apparition de la zone blanche est due à la fois aux changements de propriétés de diffusion de

la lumière et d'absorption optique [24]. La couleur blanche étant bien corrélée avec les profils de  $\mu$ , cela confirme que l'augmentation d'élasticité est bien due à un changement structure important dans la lésion.

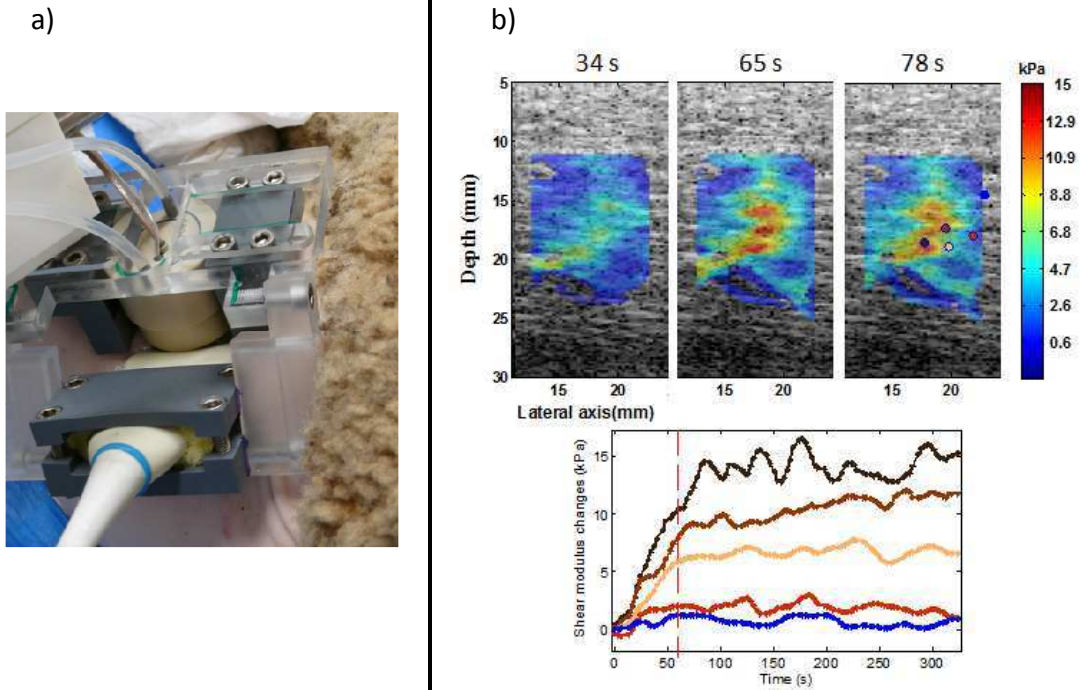
### C. Imagerie de formation de lésion en temps réel *in vivo*.

Parce que la dépendance en température du module de cisaillement a été largement étudiée dans le muscle, les premiers tests *in vivo* ont été réalisés dans le muscle de mouton. L'expérience sur l'animal a été réalisée à l'IMM (Institut Mutualiste de Montsouris, Paris, France) en accord avec les réglementations éthiques en vigueur (86/609/CEE). Tout d'abord, l'animal est anesthésié avec du thiopental de sodium (10mg/kg/IV, Nesdonal, Specia Rhône-Poulenc). Ensuite, il est placé sur le ventre, anesthésié et intubé. L'anesthésie est maintenue avec de l'isoflurane (1 à 2%) dans de l'oxygène pur. Le traitement est réalisé sur la cuisse du mouton dans une zone épaisse (FIG.III-10). La sonde d'imagerie est placée parallèlement aux fibres musculaires.

Nous avons montré dans le chapitre II que la thermométrie par onde de cisaillement était insensible aux mouvements grâce à ses capacités d'imagerie ultrarapide. Dans cette partie, nous investiguons la robustesse du monitoring en temps réel de la formation de lésion *in vivo* dans un organe en mouvement modéré. Les mouvements induits par la respiration affectaient la jambe arrière de l'animal. L'amplitude maximale de déplacement depuis l'image initiale est approximativement la même que la largeur du pixel ( $\approx 0,3\text{mm}$ ) et la corrélation entre deux images séparées d'une séquence de chauffe est fortement altérée par des déformations hétérogènes entraînant des cartes de bruits incohérentes pour la thermométrie US (echo-strain).

A cause de la perfusion qui évacue la chaleur, la puissance acoustique a été augmentée à 16W pendant 60s pour créer une lésion. La FIG.III-10 montre une importante augmentation du module de cisaillement très tôt pendant le traitement. La rigidité moyenne qui était initialement de  $6,44 \pm 1,11\text{ kPa}$  a augmenté presque d'un facteur 3 en fin de traitement. De plus, les courbes de  $\Delta\mu$  sur la FIG.III-10 sont relativement lisses au cours du temps, montrant que la méthode est indépendante de l'historique du traitement. Les deux points à l'extérieur de la lésion (courbes rouge et bleue) ne sont pas affectés par un changement de  $\mu$  significatif. Les trois autres courbes correspondant à des points dans la lésion à différentes distances latérales du centre correspondent à différentes augmentations de module de cisaillement (environ 7, 12 et 15 kPa).





**FIG.III-10** Traitement *in vivo* de la cuisse de mouton : a) Dispositif placé sur la cuisse du mouton. b) Elastographie Shear Wave de la lésion ( $\Delta\mu$ ).

Nous avons montré que la technique est applicable *in vivo* dans le cas de faibles mouvements. L'estimation ne dépend pas de l'historique du traitement car la méthode repose sur des estimations absolues de module de cisaillement. Ces résultats sont une première étape avant une étude *in vivo* qui montrera la précision de la méthode dans des organes mobiles comme le foie avec analyse histo-pathologique.

## D. Combinaison de la thermométrie et de l'imagerie de lésion par onde de cisaillement.

### i. Simulations.

Le rayonnement de notre transducteur a été simulé en 3 dimensions avec Field II [22][23]. Ensuite, le scénario de chauffe a été simulé pour coller aux expériences (cycles de chauffe de 3s, rapport cyclique : 80%) et une simulation de l'élévation en température basée sur un schéma aux différences finies (à 3D dans le domaine temporel) de l'équation de chaleur des milieux biologiques.

La dépendance du module de cisaillement en température provenant de la FIG.II-5 a été simplifiée en 4 phases distinctes :

Phase 1 : De 30°C à 50°C, décroissance linéaire  $d\mu/dT = -1 \text{ kPa}/^\circ\text{C}$ .

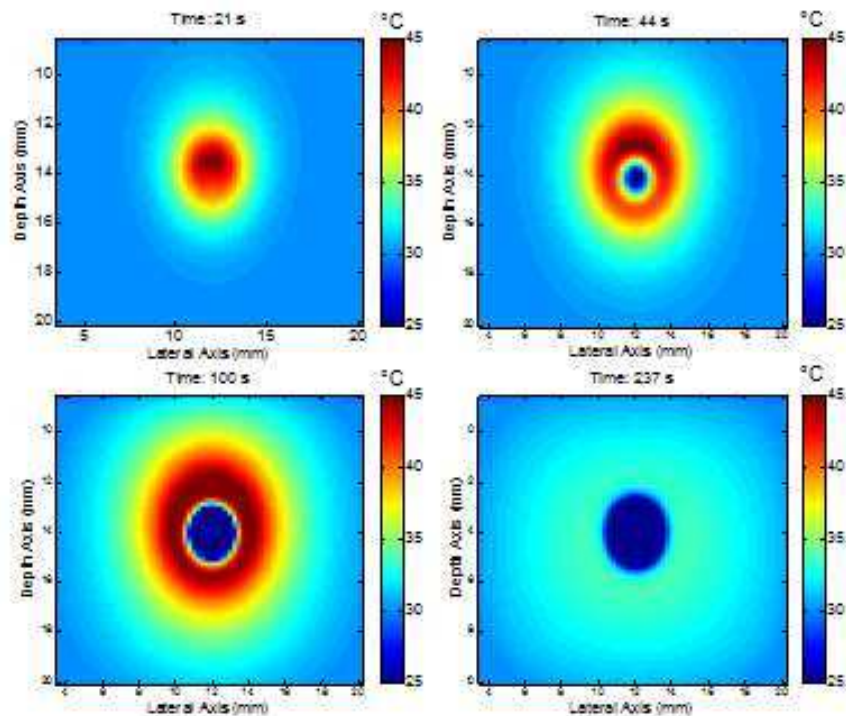
Phase 2 : De 50°C à 60°C,  $\mu$  constant.

Phase 3 : De 60°C à  $T_{\text{max}}$ , augmentation exponentielle de  $\mu$ .

Phase 4 :  $T_{\text{max}}$  à 30°C, augmentation linéaire ( $d\mu/dT = -1 \text{ kPa}/^\circ\text{C}$ , T décroissante)

Si la température maximale est inférieure à 60°C, la relaxation est réalisée en utilisant la dépendance linéaire en partant de  $\mu(T_{\text{max}})$ .

La distribution de température à 3D a été calculée grâce à la simulation et les valeurs de température ont été converties en module de cisaillement. Ensuite, la thermométrie par onde de cisaillement, supposant un coefficient linéaire de sensibilité  $d\mu/dT$  a été simulée en divisant les valeurs de  $\mu$  par le coefficient linéaire (-1,0 kPa/°C). Sur la FIG.III-11, le scénario de chauffe a été défini numériquement avec  $P_{\text{max}}=3,6 \text{ MPa}$  et  $T_{\text{HIFU}}=95 \text{ s}$ ) avec une taille de lésion résultante estimée à  $\Delta Z = 3,3\text{mm}$  et  $\Delta X = 2,7 \text{ mm}$ . La température peut être dérivée dans le régime des faibles élévations de température (temps : 21s). Ensuite, l'apparition de la lésion se manifeste avec un durcissement au centre du point focal (temps : 44s), ce qui implique une décroissance de la température par onde de cisaillement ( $d\mu/dT < 0$ ). La lésion s'étend alors (time : 100s) et à la fin de la simulation, la relaxation vers l'équilibre thermique est obtenue avec une belle délimitation de la lésion (temps : 237 s).



**FIG.III-11 Simulation de la thermométrie par onde de cisaillement pendant la formation de lésion.**

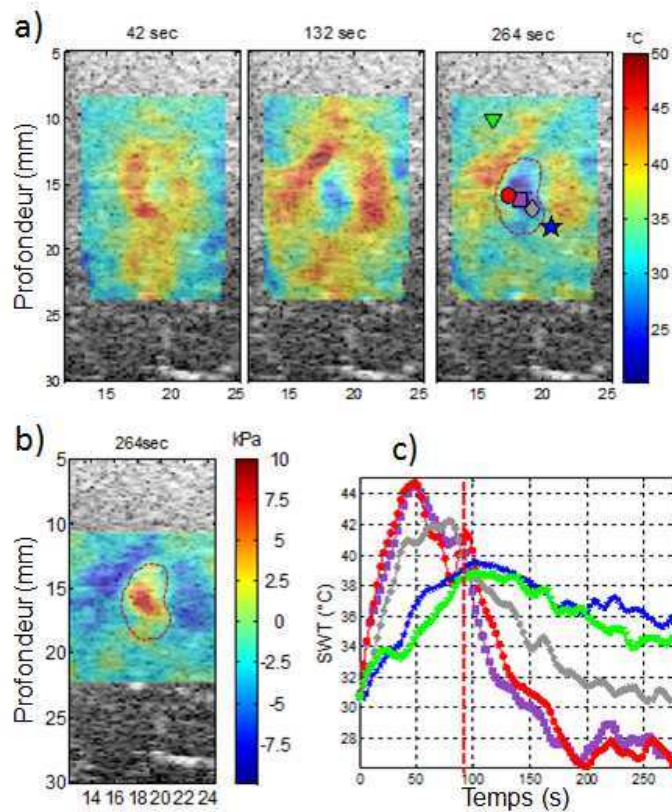
De cette façon, on peut réaliser à la fois les deux mesures requises pendant la thérapie à savoir, une thermométrie faisable *in vivo* et l'imagerie de lésion. A noter que l'on peut garder l'information de température autour de la lésion et ainsi ajuster plus facilement les limites de la zone traitée. Le même principe a été appliqué expérimentalement.

## ii. Résultats expérimentaux.

La thermométrie par onde de cisaillement (SWT) est ici mise en œuvre dans le régime d'ablation thermique pour la première fois ( $T > 43^{\circ}\text{C}$ ). Dans l'exemple de la partie B.ii, un traitement HIFU a été réalisé sur un échantillon de dinde *ex vivo*. Au préalable, une chauffe réversible ( $T < 43^{\circ}\text{C}$ , durée de traitement = 60s, puissance acoustique = 3,75W) a été réalisée pour calibrer la sensibilité  $d\mu/dT$  (cf Chapitre I). Ensuite, le véritable traitement a été réalisé avec une puissance acoustique supérieure (durée : 100s, puissance acoustique : 8,80W) et la mesure de  $\Delta\mu$  a été effectuée et convertie en température de cisaillement en utilisant les données de calibration, en supposant une sensibilité  $d\mu/dT$  linéaire. Si le tissu est chauffé au-delà du régime linéaire ou si le tissu est dénaturé, SWT ne donne plus d'information en température. Cependant, comme énoncé dans la partie précédente, il y a un intérêt à avoir à la fois la

température et la progression de la zone coagulée par imagerie d'ondes de cisaillement pendant tout le traitement.

La FIG.III-12a) montre les cartes de température de cisaillement pendant la formation de lésion à trois temps différents. Alors que le module de cisaillement augmente, l'équivalent en température de cisaillement diminue. Sur la FIG.III-12c), trois courbes (carrés, cercles et losanges) représentent l'évolution de la température de cisaillement pour trois points près du centre du foyer. A ces points là, la température de cisaillement augmente jusqu'à 45°C de 0 à 50s et puis commence à diminuer avant la fin de la sonification (durcissement). Cette zone continue à se durcir pour les plusieurs minutes suivant le traitement. En contraste, les courbes de température de cisaillement mesurées autour de la lésion (étoiles et triangles) montrent l'évolution dans des zones qui ne deviennent pas plus dures. Dans ces régions, la température peut être mesurée sans artéfacts causés par les déformations thermiques apparaissant pendant la formation de la lésion.



**FIG.III-12** Apparition de la lésion en thermométrie par onde de cisaillement. a) Cartes SWT à 3 temps différents pendant le traitement. b) Carte de  $\Delta\mu$  à la fin du traitement. c) Profils temporels de thermométrie SWT aux points indiqués en figure a) à droite.

Ainsi, nous montrons ici que l'élastographie SSI est capable de fournir simultanément l'information de durcissement dans la lésion thermique et l'évolution de température dans le tissu sain avoisinant. SWT peut mélanger les deux informations de monitoring dans une seule modalité d'imagerie pendant tout le traitement : la thermométrie et l'imagerie de lésion.

## E. Conclusion.

En définitive, nous avons montré que la mesure quantitative des propriétés élastiques a un grand intérêt dans la mesure de lésions induites thermiquement. Le profil des changements d'élasticité est en fait le même que celui des changements de propriétés optiques ce qui montre bien que l'on mesure un paramètre lié à l'organisation tissulaire à l'échelle micrométrique. Ce paramètre physique clé qu'est la rigidité est gouverné par la microstructure du tissu, qui est grandement affectée lors de la dénaturation thermique. Il en résulte un très fort contraste puisque la rigidité peut augmenter d'un facteur 3 à 8 dans le muscle et n'a augmenté dans le foie que de 20 à 30% ici. La mesure d'un tel contraste reste possible même dans des conditions difficiles d'expérimentation (zone profonde à imager, peu de signal, mouvements...). La possibilité d'appliquer la technique *in vivo* avec facilité grâce à la robustesse aux mouvements ouvre de grandes perspectives dans le monitoring d'ablation RF et HIFU. Divers groupes ont déjà commencé à travailler sur cela. La corrélation de données histologiques de degrés de nécrose avec la valeur de module de cisaillement normalisée devrait pouvoir définir un seuil d'élasticité pour lequel on peut considérer la nécrose du tissu comme totale, c'est-à-dire fournir une cartographie d'une dose thermique expérimentale. L'aspect quantitatif de l'Elastographie SSI est crucial pour l'estimation d'un tel seuil. Enfin, l'unification entre la thermométrie par onde de cisaillement<sup>1</sup> (chapitre II) et l'imagerie de la formation de la lésion<sup>2</sup> en une même modalité d'imagerie pourrait de plus avoir un impact chez les médecins qui bénéficieraient d'une technique simple à utiliser où toute l'information requise (température + lésion) est présente sur une seule image.

<sup>1</sup>. B. Arnal *et al.*, « Monitoring of thermal therapy based on shear modulus changes: I. shear wave thermometry », *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Contr.*, 2011.

<sup>2</sup>. B. Arnal, M. Pernot, et M. Tanter, « Monitoring of thermal therapy based on shear modulus changes: II. Shear wave imaging of thermal lesions », *IEEE Trans. Ultrason., Ferroelect., Freq. Contr.*, 2011.

## Partie 2.

# Lésions mécaniques.

---

Les ultrasons sont utilisés dans un cadre thérapeutique pour l'ablation chirurgicale en focalisant de l'énergie ultrasonore de manière non-invasive dans le tissu cible. Les ultrasons focalisés à haute intensité peuvent générer des lésions thermiques mais aussi des lésions mécaniques.

### A. L'histotripsie.

L'histotripsie est une technique thérapeutique d'ablation basée sur la cavitation dont le principe est de fractionner mécaniquement les tissus mous en utilisant des impulsions très courtes de haute intensité [25]-[28]. Contrairement à l'ablation thermique, les durées d'exposition sont très courtes mais les pressions instantanées sont bien plus élevées. Pendant le traitement, le tissu se fractionne progressivement allant d'un tissu mou à une inclusion liquide homogène. L'origine de cette fragmentation du tissu est l'oscillation du nuage de bulle de cavitation sous l'effet des tirs à haute pression répétée. C'est un phénomène qualifié d'auto-entretenu : l'initiation est réalisée lorsque la pression négative (de l'ordre de -17 MPa) est en dessous (au-dessus en valeur absolue) du seuil de cavitation générant une première bulle ; les tirs suivants servent à faire grossir et entretenir un nuage de bulle. Une des hypothèses permettant d'expliquer le mécanisme de grossissement du nuage de bulles est de considérer que la pression positive (100 MPa) devient négative par réflexion sur la bulle initiale (coefficient de réflexion  $R=-1$ ) ; cela crée de nouvelles bulles plus petites car le pic positif de ces impulsions fortement non-linéaire est plus haute fréquence que le pic négatif. Ainsi, le phénomène se reproduit dans un volume relativement étendue par rapport à la tâche focale et il est possible de créer des lésions dont le diamètre est de deux fois le diamètre de la tâche focale dans la dimension transverse au faisceau. Pour traiter une plus large zone, il est possible d'anguler le faisceau électroniquement à l'aide d'un réseau de transducteurs ou bien mécaniquement à l'aide d'un mono-élément. Cette technique a été montrée efficace pour le fractionnement de tissus cibles (foie, rein, prostate, myocarde, etc...) avec une haute précision dans plusieurs

modèle *in vivo* [27][29]-[32], montrant son potentiel pour devenir un outil thérapeutique utile pour l'ablation *in situ*.

Une modalité idéale de thérapie utiliserait des systèmes d'imagerie temps réel pour le suivi et le guidage du traitement. La cavitation est un procédé stochastique où la probabilité de génération d'une bulle à une position fixe est définie par le seuil de cavitation [33][34]. Les effets sur le tissu où la pression est proche du seuil de cavitation sont imprédictibles, par exemple aux bords de la tâche focale. Si les paramètres du traitement sont choisis correctement, les effets seront confinés à la zone focale avec une forte précision. Ces effets sont produits par un nuage de bulle facile visible avec l'imagerie ultrasonore. De plus, le fractionnement mécanique résulte en des changements drastiques à la fois des propriétés mécaniques et des propriétés de rétrodiffusion ultrasonore du tissu traité. Nous allons investiguer la possibilité de réaliser le suivi de la formation de la lésion à partir de l'imagerie B-mode conventionnelle puis par la mesure des changements de propriétés mécaniques grâce à la technique d'Elastographie Shear Wave.

## **B. Monitoring de l'histotripsie.**

### **i. Matériel et méthode.**

Pour illustrer cela, nous avons réalisé des lésions à l'aide d'un transducteur mono-élément ( $f=660$  kHz, Imasonic,  $f/D=1$ ,  $f=45$ mm) alimenté par un générateur d'impulsions de puissance (GA-2500A, RITEC, Etats-Unis) et par un générateur de fonction aléatoire (AFG 3101, Tektronik, Etats-Unis). Les échantillons étudiés sont soit des gels de gélatine (8% gélatine, 2% agar), soit des échantillons de foie porcine. L'échantillon est placé dans un bain thermostatique d'eau (pour le foie, isostatique soit 0,9% NaCl) avec 2 thermocouples implantés et 1 thermocouple plongé dans l'eau. Le schéma expérimental est montré sur la FIG.III-13.

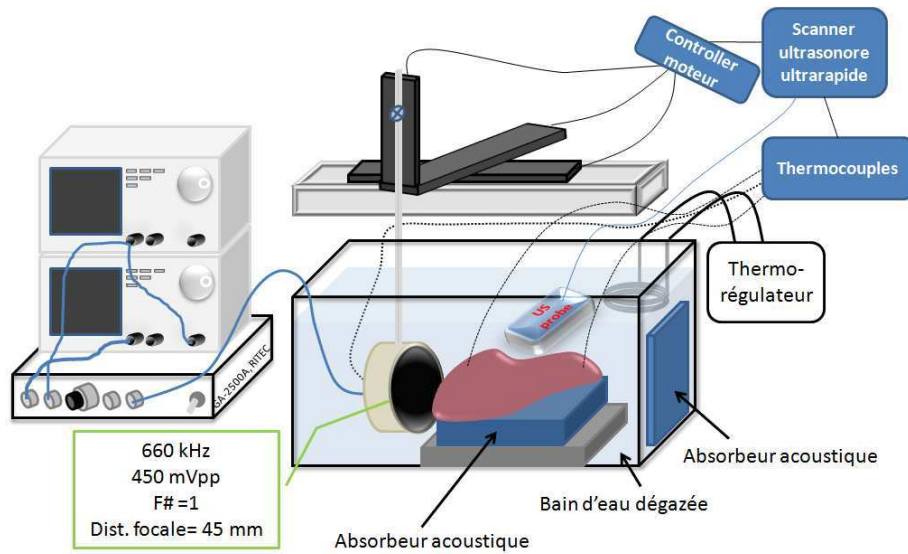


FIG.III-13 Schéma expérimental de traitement *in-vitro* d'histotripsie sur des échantillons.

Plusieurs scénarios ont été envisagés : 1) impulsions de 2 cycles à une fréquence de répétition (PRF) de 1kHz ; 2) impulsions de 5 cycles à une PRF de 250Hz. Nous avons constaté que le scénario 2) était plus efficace que le 1) à cause de l'effet de mémoire de cavitation [13]. En effet, une excitation à plus faible cadence crée une lésion plus homogène car les noyaux activés ne seront pas toujours aux mêmes endroits comme dans le cas d'une cadence élevée. Les expériences présentées seront avec le scénario 2).

La pression négative fût ajustée à 14,9MPa pour les échantillons de gélatine et à 17,2MPa pour les échantillons de foie de manière à entendre et à distinguer sur les images un nuage de bulle. Les impulsions d'histotripsie furent délivrées pendant 20 secondes suivis par une pause de 30 secondes puis les séquences d'imagerie B-mode + élastographie par ondes de cisaillement furent réalisées avec une sonde d'imagerie à 8MHz reliée à un scanner prototype réalisant les acquisitions à une cadence de 10 kHz. Ce schéma est répété jusqu'à que la durée totale d'exposition soit de 10 minutes. On a donc accès toute les 20 secondes de traitement à une image échographique standard et à une carte de rigidité qui est calculée grâce à l'algorithme de temps de vol décrit dans le chapitre I.



## ii. Monitoring par quantification de la rétrodiffusion.

Des études précédentes ont montré que la mesure quantitative de l'intensité ultrasonore rétrodiffusée peut être utilisée pour prédire le degré de fractionnement du tissu [36]. Cependant, cette mesure repose sur une subdivision mécanique presque complète des tissus. Nous allons quantifier la rétrodiffusion du tissu au cours du traitement pour conclure quant à la sensibilité de cette technique. Nous disposons d'une image échographique standard en mode focalisé à chaque séquence de 20 secondes de traitement. Nous définissons l'intensité rétrodiffusée moyenne (en dB) dans la lésion :

$$\langle I_{rd} \rangle_{lésion} = \langle 20 \cdot \log |S_{rd}| \rangle_{lésion}$$

Où  $\langle \rangle$  fait référence à la valeur médiane dans la zone choisie. L'intensité rétrodiffusée normalisée  $\overline{I}_{lésion}$  est alors définie ci-dessous :

$$\overline{I}_{lésion} = \langle I_{rd} \rangle_{lésion}(t) - \langle I_{rd} \rangle_{lésion}(t=0)$$

Les mêmes formules sont appliquées dans une zone du tissu sain où le traitement n'est pas censé affecter les propriétés du tissu.

Un résultat de suivi par intensité rétrodiffusée au cours traitement sur un échantillon de foie est montré sur la FIG.III-14. Au début du traitement, il est difficile de distinguer des changements d'intensité. A partir de 80s de traitement, l'intensité diminue de manière continue jusqu'à atteindre une valeur de -13,6 dB. Dès 180s, on distingue clairement les limites de la lésion où la fragmentation du tissu a changé les propriétés de rétrodiffusion acoustique. Parmi tous les traitements réalisés, on peut considérer ce résultat comme étant un des meilleurs du point de vue de cette technique. En effet, Wang *et al.* ont déjà rapporté la présence d'hyper-écho sur 22 de ses 58 lésions qui comportaient des grosses bulles dans la zone lésée au cours du traitement. Ils ont manuellement masqué ses bulles qui peuvent être identifiables, mais cette méthode nécessite de faire intervenir l'opérateur et empêche d'obtenir les courbes en temps réel.

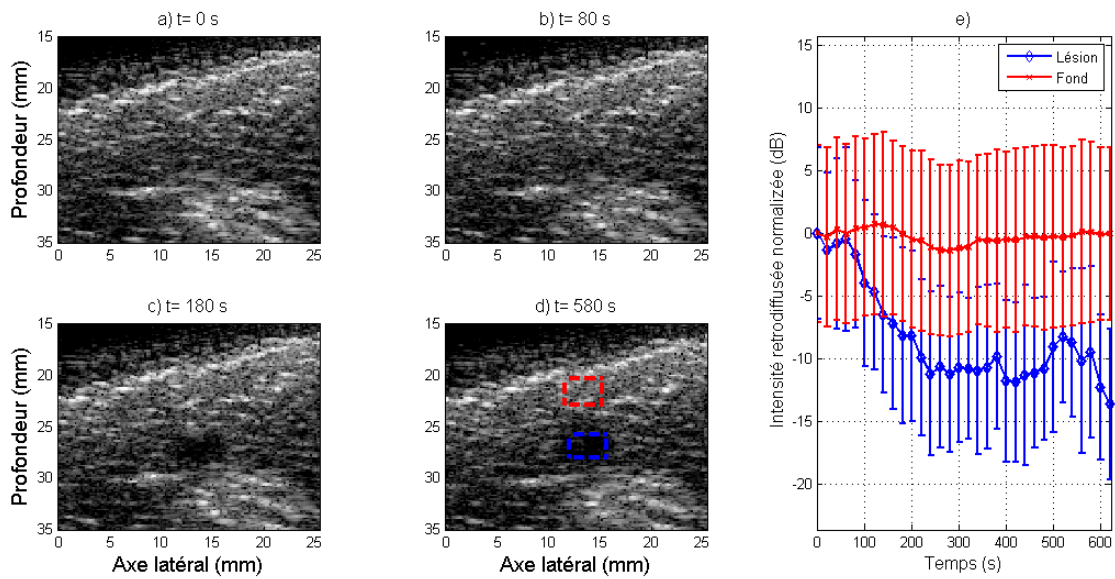


FIG.III-14 Suivi de l'histotripsie par l'intensité rétrodiffusée dans du foie porcine: Images B-mode (dynamique 50dB) à différents temps a)-d) et courbe d'évolution de l'intensité rétrodiffusée normalisée en fonction du temps dans la lésion (diamant bleu) et le fond (croix rouge).

Nous montrons maintenant un exemple où ces bulles apparaissent clairement au cours du traitement. Ce traitement dans un gel de gélatine montre à 280s un pic d'hyper-écho témoin d'une taille et un nombre de bulles importants. Ensuite, l'intensité rétrodiffusée diminue jusqu'à -15dB.

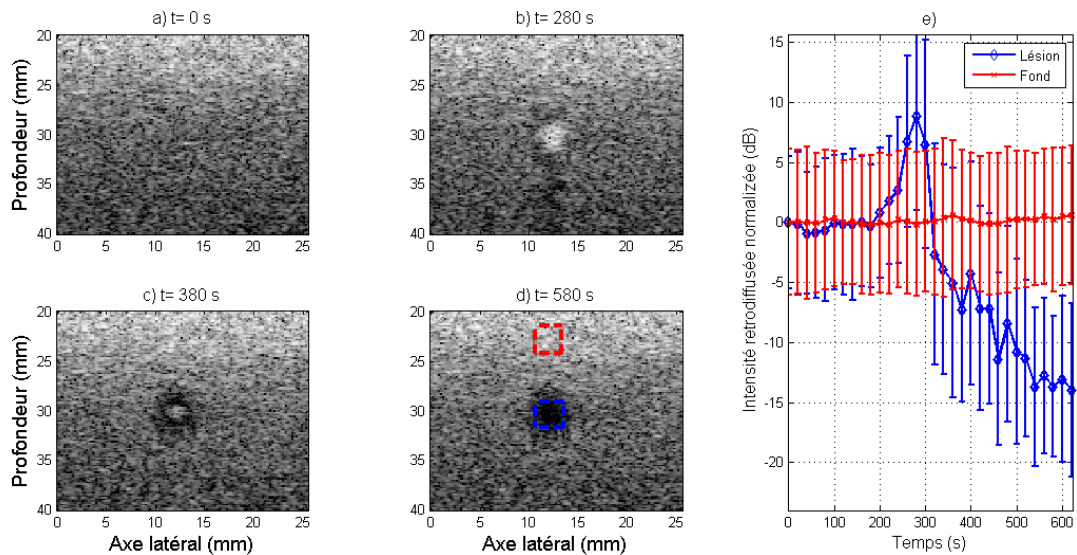


FIG.III-15 Suivi de l'histotripsie par l'intensité rétrodiffusée dans un gel de gélatine: Images B-mode (dynamique 40dB) à différents temps a)-d) et courbe d'évolution de l'intensité rétrodiffusée normalisée en fonction du temps dans la lésion (diamant bleu) et le fond (croix rouge).

Toutefois, le problème majeur de cette méthode est qu'elle ne donne aucune information au début du traitement puisque l'on observe une intensité constante de 0s à 200s.

Cette technique de suivi n'est donc pas assez sensible pour détecter le dommage sur le tissu au début du traitement, ce qui a déjà été observé par Wang *et al.* [36]. Une autre approche consiste à mesurer les propriétés biomécaniques.

### iii. Monitoring par Elastographie Shear Wave.

Quand un traitement affecte la microstructure de manière réversible ou irréversible, des effets macroscopiques se manifestent par les changements de propriétés biomécaniques des tissus. La mesure de ces changements permet de quantifier précisément les effets induits [8]. Nous avons montré précédemment dans la partie I ainsi que dans le chapitre II, qu'il est possible de suivre les effets thermiques réversibles ainsi que de visualiser les lésions thermiques avec une grande précision [11][12]. Le même concept peut être appliqué aux traitements d'histrotripsie. Nous avons utilisé le dispositif décrit dans la partie B, où des séquences d'imagerie d'Elastographie SSI ont été ajoutées aux séquences d'imagerie B-mode permettant la comparaison des deux techniques. Nous avons d'abord estimé le module de cisaillement dans plusieurs expériences dans un gel de gélatine (N=3) menant aux évolutions présentées FIG.III-16 :

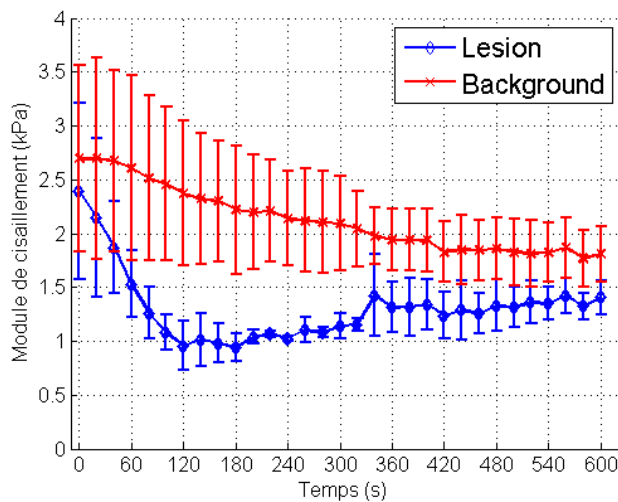
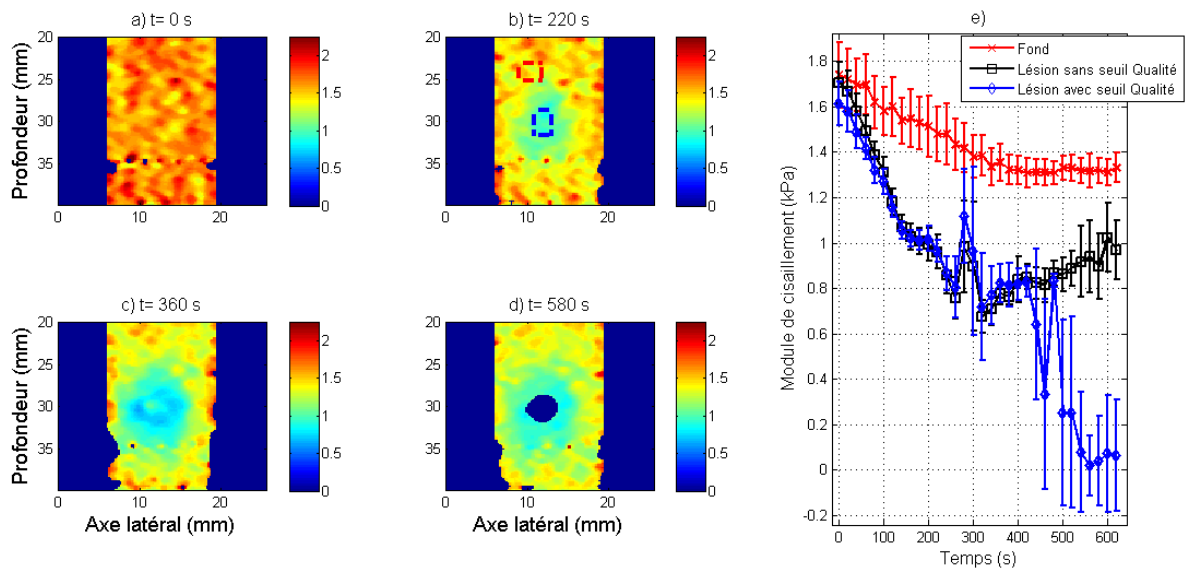


FIG.III-16 Evolution moyenne du module de cisaillement lors de 3 traitements d'histrotripsie dans un gel de gélatine.

On constate que la rigidité diminue dès le début du traitement de 0s à 120s. A 120s, la rigidité est déjà diminuée de moitié mais ne diminue plus à partir de cet instant. A cet instant, on remarque la présence de bulles plus grosses qui perturbe l'imagerie de la propagation de l'onde de cisaillement. Le module de cisaillement estimé vient même à remonter de 0,5kPa. Les déplacements mesurés dans une zone où il y a des bulles ne sont pas reliés à la rigidité des tissus. Le problème inverse attribuera donc une vitesse de propagation qui ne correspond pas au tissu à moins d'imposer des restrictions. Or, l'algorithme de temps de vol nous donne accès à un facteur de qualité d'estimation du temps de vol qui n'est autre qu'un coefficient de corrélation normalisé entre 0 et 1. Chaque onde de cisaillement dispose de sa carte de qualité et le mélange des estimations s'effectue en pondérant par les différentes qualités pour diminuer l'importance d'une estimation de mauvaise qualité. En analysant les résultats plus profondément, il apparaît qu'à partir du moment où le module de cisaillement estimé ne varie plus (FIG.III-16 à 120s), le facteur de qualité devient plus bas.

Reprenons l'exemple de la FIG.III-15 où nous avons simultanément mesuré le module de cisaillement en plus de l'intensité rétrodiffusée. Sur la FIG III-17, nous montrons des cartes de module de cisaillement à différents temps pendant le traitement (a)-d) ainsi que des courbes d'évolution (FIG III-17e) avec seuil de qualité élevé : on néglige les mauvaises estimations et avec un seuil de qualité faible : on garde les mauvaises estimations. Sur la FIG III-17d), aucune des 4 ondes de cisaillement utilisées dans le problème inverse ne donne un seuil d'élasticité supérieur à 0,85 dans la zone centrale de la lésion. Cette zone aura une élasticité imposée à 0, ce qui explique pourquoi la courbe bleue descend à une valeur proche de 0.



**FIG III-17 Suivi de l'hystérisis par Elastographie SSI: Cartes d'élasticité à différents temps a-d) et courbe d'évolution de  $\mu$  en fonction du temps dans la lésion (Q élevé : diamant bleu, Q faible : carré noir), et le fond (croix rouge).**

L'estimation du module de cisaillement est donc difficile dans la lésion quand celle-ci se trouve à un stade avancé. Tout d'abord, l'absence de signaux rétrodiffusés peut rendre difficile l'estimation des déplacements dus à l'onde de cisaillement. De plus, l'apparition de large bulles qui ne sont dissolvent pas durant la pause de 30 secondes décorrèle fortement les images ultrasonores, ce qui corrompt la mesure de l'onde de cisaillement sur une large zone et empêche même sa propagation puisqu'il ne peut y avoir de cisaillement dans un fluide. Enfin, la liquéfaction de la lésion associée à une importante viscosité peut réduire la propagation de l'onde de cisaillement. Pour résoudre ces problèmes simplement, nous avons testé plusieurs seuils de qualité d'estimation et il apparaît que ce seuil supprime de manière relativement robuste les estimations erronées ce qui permet d'étendre le suivi par élastographie SSI au stade avancé de la lésion.

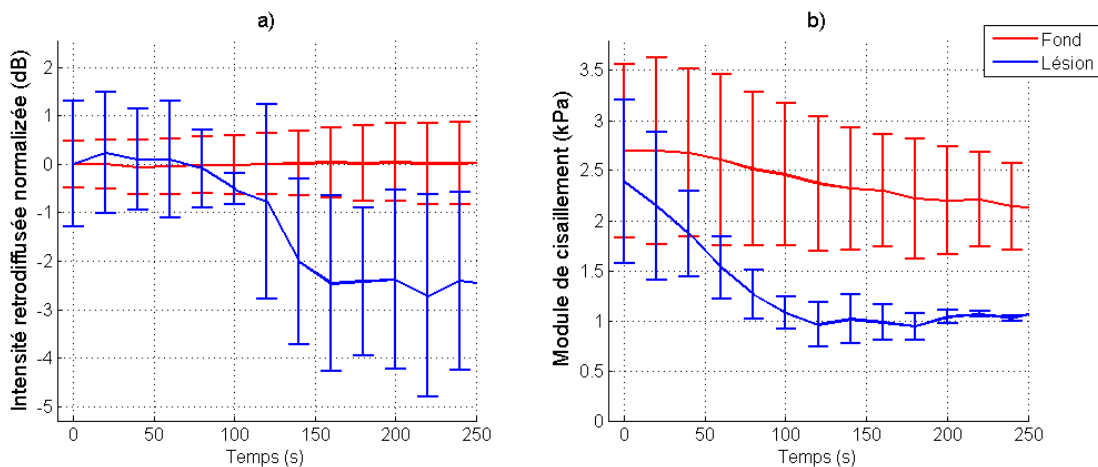
Néanmoins, nous ne pouvons conclure sur l'aspect quantitatif des mesures au cours du stade avancé à cause des conditions de propagation très complexe. Un problème inverse global qui utilise la théorie de la migration sera abordé au chapitre suivant pour tenter de résoudre certaines problématiques rencontrées ici.

#### iv. Comparaison de la sensibilité de l'élastographie et de l'imagerie échographique au début du traitement.

Pour quantifier l'apport de l'élastographie pour le monitoring du début du traitement, plusieurs lésions ont été créées dans des échantillons de gélatine (N=3) et de foie porcin (N=5). Les mesures d'élasticité sont ici réalisées sans tenir compte de la qualité des estimations. Nous ne nous intéresserons qu'au début du traitement, jusqu'à que les problèmes physiques énoncés précédemment empêchent l'estimation de la rigidité.

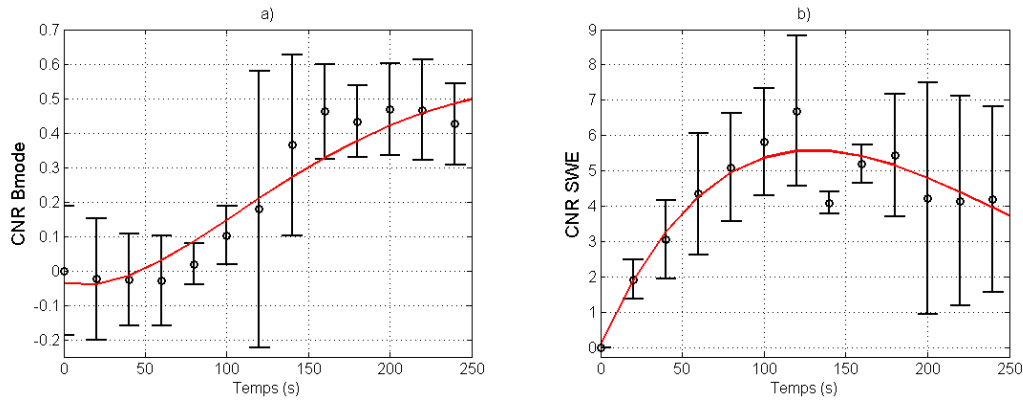
##### **Echantillons de gélatine**

Nous avons réalisé trois traitements sur des gels de gélatine de même composition (8% gélatine, 2% agar). Le module de cisaillement diminue de plus de la moitié dans la phase préliminaire du traitement (cf FIG.III-18b)) alors que l'intensité rétrodiffusée ne varie significativement qu'à partir de 120 secondes de traitement (cf FIG.III-18a)). De plus, dans ces expériences, la diminution en échogénéicité ne fût pas importante (seulement -3dB).



**FIG.III-18** Courbes de monitoring moyennées sur N=3 traitements sur des échantillons de gélatine par a) Intensité rétrodiffusée. b) Elasticité.

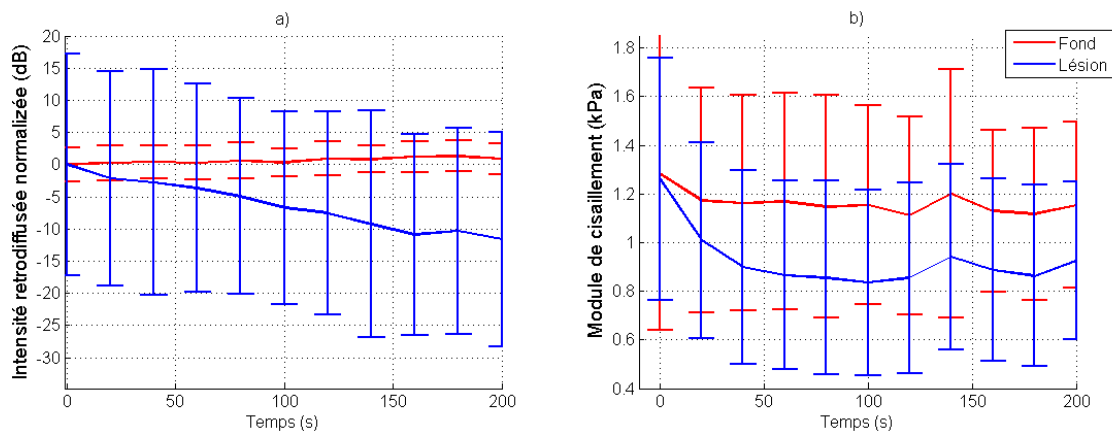
Les courbes de rapport contraste à bruit (CNR) sont présentées sur la FIG.III-19. Le contraste des images échographiques augmente jusqu'à 0,5 alors que le contraste d'élasticité augmente dès le début du traitement jusqu'à une valeur de 6,5. Le contraste d'imagerie de la rigidité est donc 13 fois plus important.



**FIG.III-19** Courbes de CNR moyennées sur N=3 traitements sur des échantillons de gélatine par a) Intensité rétrodiffusée. b) Elasticité.

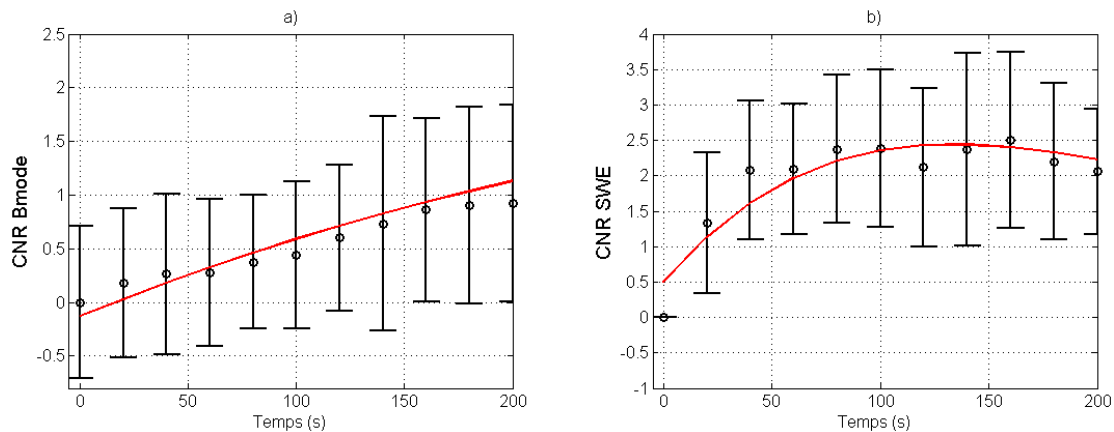
### ***Echantillons de foie***

Les mêmes expériences furent réalisées pour des échantillons de foie (N=5). La moyenne de l'intensité rétrodiffusée normalisée et d'élasticité sont présentées sur la FIG.III-20a) et b). Ici, la diminution d'échogénéicité est présente dès le début du traitement et on atteint une valeur de -10dB dans la lésion au temps t=200s. Le module de cisaillement diminue plus rapidement et jusqu'à 66% du module initial dans la lésion.



**FIG.III-20** Courbes de monitoring moyennées sur N=5 traitements sur des échantillons de foie par a) Intensité rétrodiffusée. b) Elasticité.

Le rapport contraste à bruit reste un bon indicateur pour comparer les deux méthodes. Le CNR de l'image échographique augmente ici constamment jusqu'à une valeur de 1 alors que le CNR de la rigidité augmente jusqu'à une valeur de 2,5. Ainsi le contraste de l'élastographie SSI est ici 2,5 fois plus grand que le contraste de l'image B-mode.



**FIG.III-21 Courbes de CNR moyennées sur N=3 traitements sur des échantillons de gélatine par a) Intensité rétrodiffusée. b) Elasticité.**

Il apparaît ainsi que l'histotripsie induit des changements d'élasticité dès le début du traitement et parfois avant même que des changements de propriétés de rétrodiffusion n'apparaissent. En effet, ces derniers apparaissent uniquement si des changements microscopiques sont effectués. A l'opposé, la rigidité peut varier si des changements de structure sur une échelle plus large sont induits par le traitement. L'élastographie SSI donne alors l'impact du traitement avec une très grande sensibilité et notre technique permet d'atteindre des contrastes de 2,5 à 13 fois plus fort que l'image échographique dans la phase préliminaire du traitement.

Nous avons vu dans la partie précédente l'importance du seuil de qualité sur les estimations de la rigidité lorsque des bulles de taille importante apparaissent ou lorsqu'il n'y a plus assez de signal échographique pour estimer les déplacements de l'onde de cisaillement. Dans la partie suivante, nous montrerons la comparaison entre l'élastographie et l'imagerie échographique pendant tout le traitement avec un choix de seuil de qualité raisonnable.



## v. Comparaison de la sensibilité de l'élastographie et de l'imagerie échographique pendant tout le traitement.

Les mesures d'élasticité sont ici réalisées en tenant compte de la qualité des estimations. Nous présentons tout d'abord un exemple obtenu dans un gel de gélatine puis quelques résultats dans le foie porcine *ex vivo*.

### Echantillons de gélatine

La lésion finale peut être observée sur la FIG.III-22a). Son extension latérale est évaluée à 2mm. Comme montré sur la FIG.III-22b) et c), la rigidité diminue constamment au cours du traitement alors que l'intensité rétrodiffusée n'est affectée qu'à partir de 300 s. Les estimations d'élasticité sont un peu plus incertaines entre 240 s et 500 s mais une tendance de diminution est conservée. La rigidité prend alors une valeur proche de 0 à la fin du traitement, ce qui est en accord avec les analyses réalisées par l'université du Michigan qui désigne la lésion comme un homogénat presque liquide.

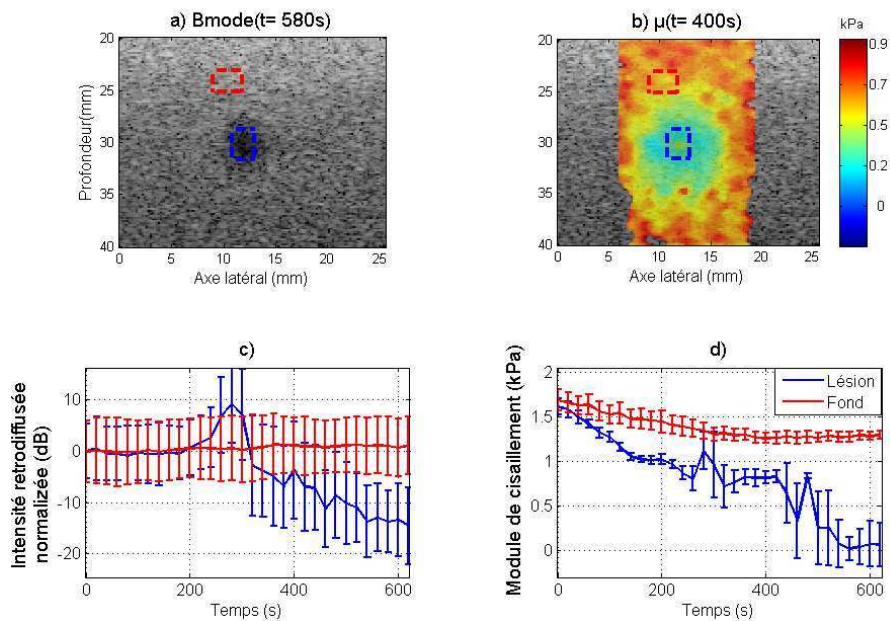


FIG.III-22 a) Image B-mode à t=580s. b) Carte d'élasticité à t=400s. c) Evolution de l'intensité rétrodiffusée normalisée dans la lésion et dans le fond. d) Evolution de la rigidité dans la lésion et dans le fond.

La FIG.III-23 montre que le CNR augmente jusqu'à une valeur de 4 au début du traitement alors que l'intensité rétrodiffusée donne un CNR inférieur à 0,1 à ce temps là. Autour de 300s de traitement, le CNR d'élasticité diminue fortement à cause de l'activité de bulles importantes. Toutefois, ce CNR augmente à nouveau et reste supérieur au CNR échographique jusqu'à la fin du traitement.

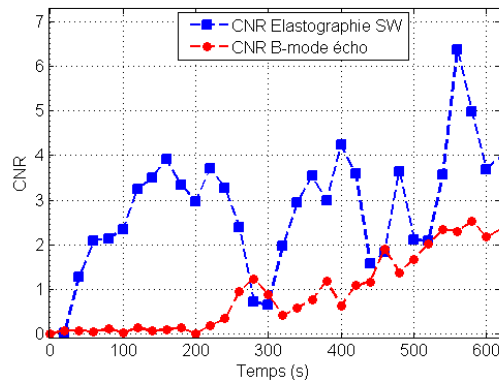
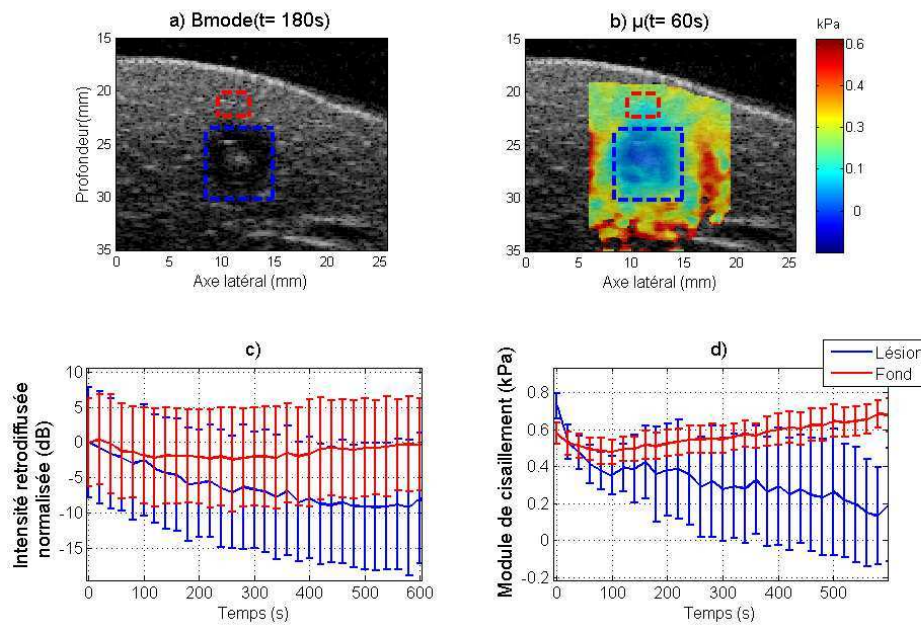


FIG.III-23 Rapport contraste à bruit des deux techniques au cours du traitement.

La prise en compte de la qualité est donc une astuce nous permettant d'accéder à une information de meilleure qualité que l'intensité rétrodiffusée et ce, pendant tout le traitement. Dans la partie suivante, nous confirmerons ces hypothèses dans un milieu biologique.

### ***Echantillons de foie***

Un traitement est réalisé sur du foie porcin en effectuant une rotation constante de rayon 2mm dans le plan transverse au faisceau. Grâce à cela, on s'attend à obtenir une lésion de 4mm de diamètre ce qui est le cas sur l'image échographique montrée FIG.III-24a). Comme précédemment, la rigidité diminue très clairement dès le début du traitement (FIG.III-24b)c)). L'échogénéicité diminue aussi dans le foie dès le début du traitement mais de manière moins violente (FIG.III-24d))



**FIG.III-24 Traitement sur un échantillon de foie avec mouvement circulaire du faisceau R=2mm. a) Image B-mode à t=580s. b) Carte d'élasticité à t=60s. c) Evolution de l'intensité rétrodiffusée normalisée dans la lésion et dans le fond. d) Evolution de la rigidité dans la lésion et dans le fond.**

Un autre exemple est montré sur la FIG.III-25 avec une diminution du signal rétrodiffusé un peu plus tardive que précédemment. En effet, cette diminution dépend en fait de l'activité des bulles dans la zone traitée, qui a une origine aléatoire et non contrôlable. La densité de gaz dépend des méthodes de conservation et de préparation des organes prélevés.

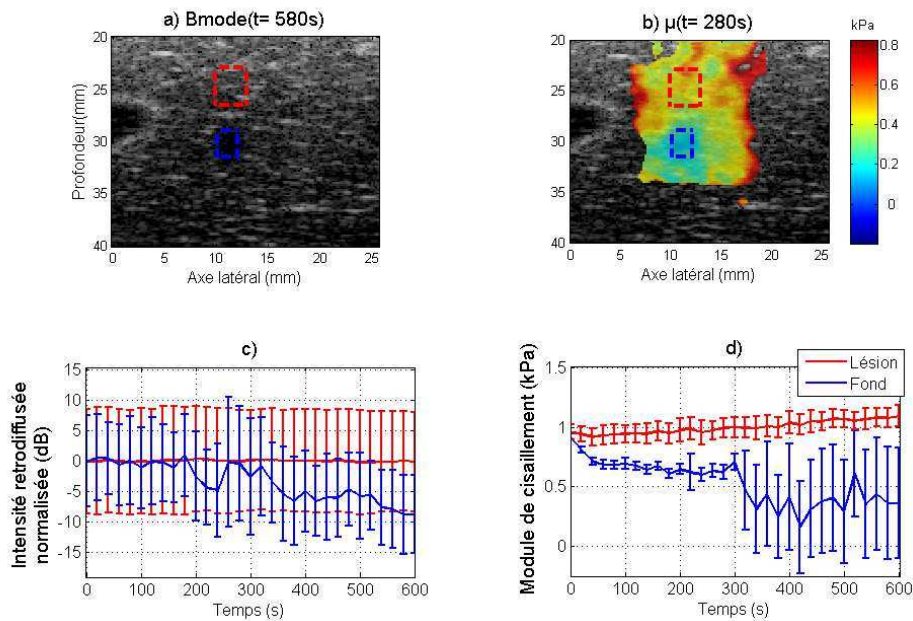


FIG.III-25 Traitement sur un échantillon de foie a) Image B-mode à t=580s. . b) Carte d'élasticité à t=60s. c) Evolution de l'intensité rétrodiffusée normalisée dans la lésion et dans le fond. d) Evolution de la rigidité dans la lésion et dans le fond.

Les CNR des deux expériences précédentes sont montrés sur la FIG.III-26. Les contrastes sont toujours supérieurs pour la rigidité et atteignent dans les deux expériences des valeurs 30 fois plus élevées que celles de l'imagerie échographique.

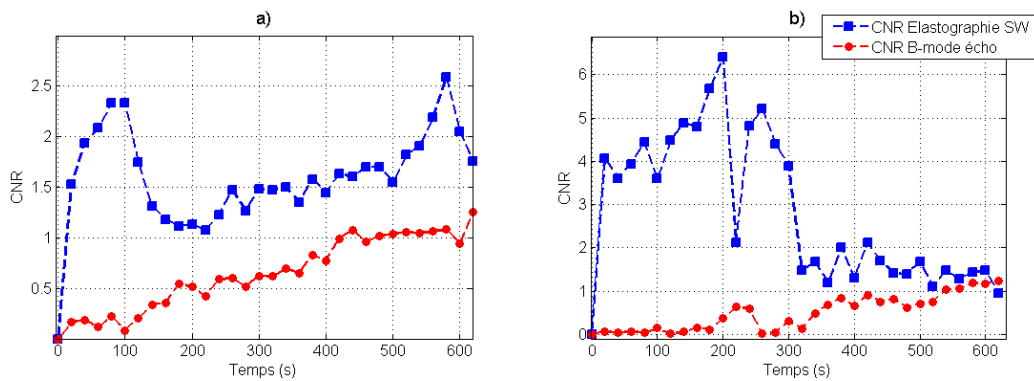


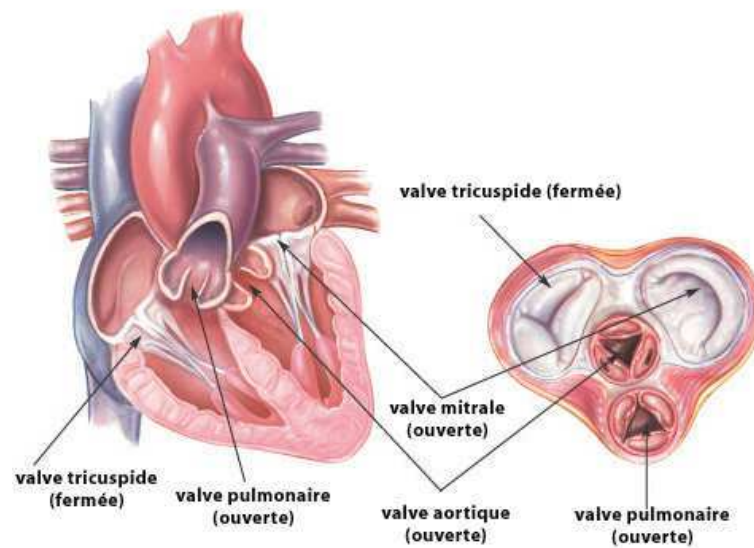
FIG.III-26 Evolution des rapports contraste à bruit dans l'expérience de la FIG.III-24 pour a) et dans l'expérience de la FIG.III-25 pour b)

L'histotripsie est aussi capable d'éroder les calculs rénaux [43][44] et de perforer des membranes. Dans la partie suivante, nous montrerons brièvement que la cavitation peut sectionner des structures très dures dans le corps humain.

### **C. Traitement de la régurgitation mitrale par histotripsie.**

La flexibilité et la rapidité des ultrasons permet d'envisager le traitement d'organes en mouvement [45][46]. Le cœur est l'organe du corps humain dont le mouvement est le plus rapide. Une correction de mouvement peut s'appliquer à partir de l'image échographique, qui permet de suivre en temps réel la zone à traiter même si les mouvements peuvent atteindre des vitesses supérieure à 10cm/s. Des chercheurs de l'université du Michigan ont montré sur un modèle animal qu'il serait possible de traiter une pathologie cardiaque chez le nouveau-né, appelée hypoplasie ventriculaire gauche, en établissant une communication inter-auriculaire en perçant l'atrium par histotripsie [5].

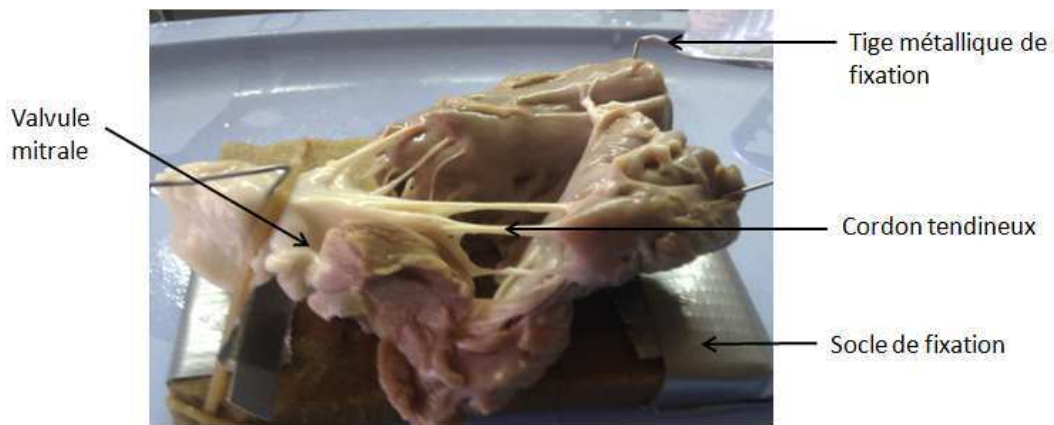
L'insuffisance cardiaque est aussi une pathologie cardiaque très répandue notamment chez les personnes âgées. L'insuffisance cardiaque peut être causée par une sténose valvulaire. Lors d'un battement de cœur sain, le sang enrichi en oxygène se déplace des oreillettes gauches vers le ventricule gauche en passant par la valve mitrale (cf FIG.III-27). Le sang repart dans le corps en passant par la valve aortique. Du côté droit du cœur, le sang appauvri en oxygène arrive dans les oreillettes droites puis se déplace vers le ventricule droit en passant par la valve tricuspide pour être dirigé vers les poumons en sortant du cœur par la valve pulmonaire. On distingue deux types de valves cardiaques : les valves pulmonaires et aortiques, dont l'ouverture et la fermeture sont totalement passives, et les valves mitrales et tricuspides, dont l'ouverture et la fermeture sont assistées par des brins minces et fibreux appelés cordages tendineux. Ces cordages ouvrent et ferment les cuspidés. Ils sont reliés au muscle ventriculaire par des piliers musculaires situés de l'autre côté du ventricule par rapport à la valve mitrale. Alors que les valves s'ouvrent et se ferment en réponse aux changements de pression du cœur, il peut apparaître une insuffisance cardiaque due au mauvais fonctionnement d'une ou de plusieurs de ces valves. Le cœur doit compenser ce défaut mécanique en pompant d'avantage. Avec le temps, le cœur peut s'épaissir et une insuffisance cardiaque peut apparaître.



**FIG.III-27 Schéma du cœur humain. Les différentes valves compartimentent les oreillettes et les ventricules.**

Nous proposons ici de montrer qu'il est technologiquement possible de rétablir une flexibilité de la valve mitrale suffisante pour restaurer une bonne fonctionnalité du cœur de manière totalement non invasive. L'équipe du département de cardiologie de l'Hôpital Européen Georges Pompidou a réalisé plusieurs études précliniques pour traiter la régurgitation mitrale par la section d'un cordage basal par ablation radiofréquence (RF) [47]-[49]. Ces études ont montré que la coupure d'un cordage permettait à la valve mitrale de mieux se refermer sans effets secondaires et que ce traitement était bien toléré à long terme par les brebis. L'insertion d'outils chirurgicaux ou d'électrodes d'ablation RF étant invasive, nous voulons montrer que ce traitement est possible de manière totalement non invasive. Bien qu'une étude *in vivo* poussée soit nécessaire à la validation préclinique de ce traitement ultrasonore, nous montrerons ici la faisabilité physique et technique de couper un cordage à l'aide de l'histotripsy.

Le porc dispose d'un cœur semblable à celui de l'homme. Un cœur porcine a été disséqué pour rendre la valve mitrale visible et identifier les cordages comme montré sur la FIG.III-28.

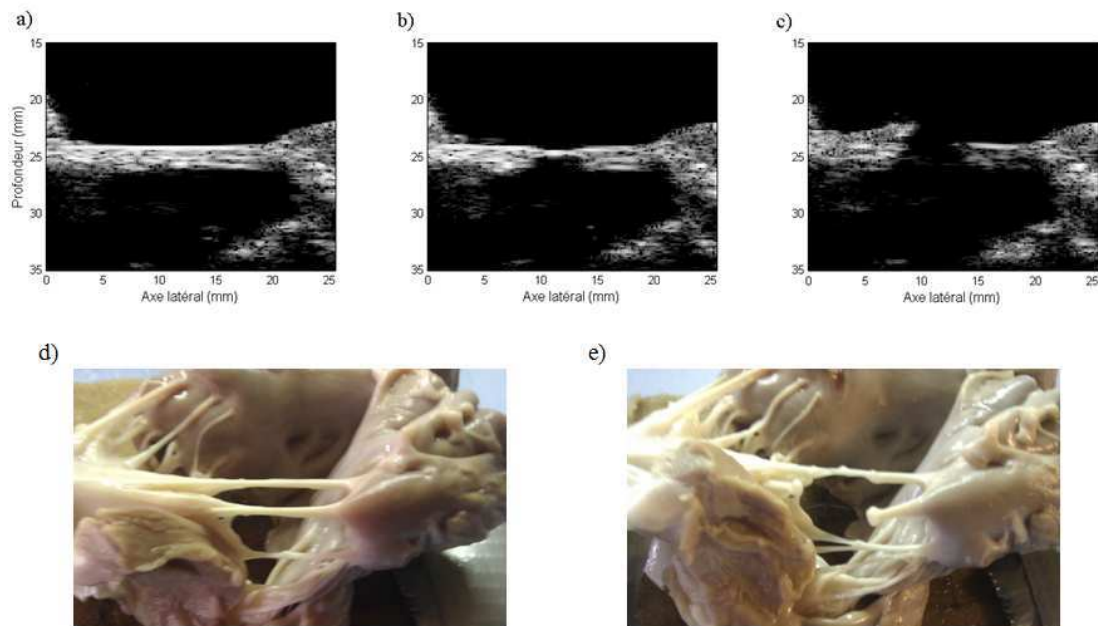


**FIG.III-28 Cœur porcin disséqué et fixé sur un socle par des tiges métalliques. Les cordons tendineux sont rendus visibles et tendus par une fixation adéquate.**

### ***Traitement d'histotripsy sur un cordage de la valve mitrale.***

Le socle tenant le cœur est déposé dans une cuve d'eau thermostatée à 35°C. Le système de thérapie est placé avec un faisceau horizontal alors qu'une sonde linéaire d'imagerie ultrasonore à 8MHz est placée au dessus avec un plan d'imagerie interceptant le cordon traité. Les impulsions d'histotripsy de 5 cycles sont émises à des pressions de -17.2MPa avec une fréquence de répétition de 250Hz. Les images sont prises toutes les 30 secondes après une pause de 20 secondes. Ci-dessus sont montrées les images ultrasonores au cours du traitement (cf FIG.III-29 a)-c)).

Le traitement a une durée totale de 37 minutes ce qui est assez long par rapport à nos traitements volumiques précédents de tissus mous. Les cordages sont en effet beaucoup plus rigides ( $\mu$  jusqu'à 150kPa) que le foie ou le gel de gélatine et la destruction totale du tissu nécessite alors une dose plus importante. Les paramètres de traitement peuvent de plus être optimisés (fréquence, pressions...). On constate néanmoins sur la FIG.III-29b) que le cordage perd de la masse graduellement et que sa section est obtenue FIG.III-29c). Les photographies confirment une section totale du cordage ciblé (FIG.III-29d) et e)).



**FIG.III-29 a)-c) : Images ultrasonores du cordon traité à différents temps de traitement : a) t=0min. b) 32 min. c) 37 min. d) Photographie des cordons avant traitement. e) Photographie des cordages après traitement.**

Il est donc possible de réaliser la coupure d'un cordage de la valve mitrale sur un cœur *ex vivo*. Le même dispositif a été utilisé pour investiguer la faisabilité de ce processus *in vivo*.

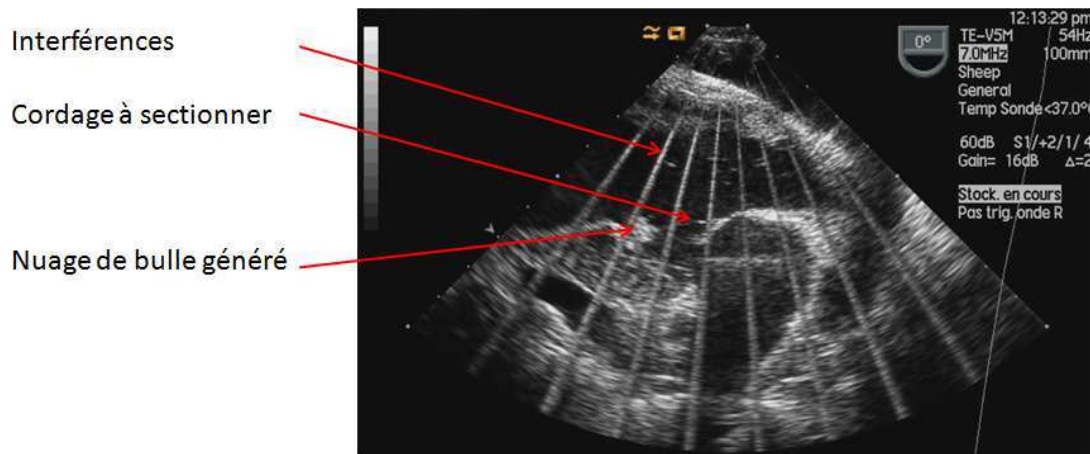
### ***Premiers tests in vivo à cœur ouvert à l'HEGP.***

Une brebis fût anesthésiée et une thoracotomie fût réalisée par un chirurgien cardiaque pour avoir un accès à cœur ouvert. Le transducteur précédent, un mono-élément (Imasonic, 660kHz, focale : 45mm, f/D=1) est placé en contact direct avec le cœur, après avoir fixé une sonde transœsophagienne d'imagerie (Acuson, 7MHz) pour imager le point focal. Le traitement consistait à générer un nuage de bulle (PRF=500Hz, 3 cycles) dans la cavité cardiaque, sur le cordage principal de la valve mitrale.

Après avoir identifié le cordage, des tirs d'observation furent réalisés. Nous avons cependant eu beaucoup de mal à nous positionner pour obtenir le nuage de bulle à l'endroit souhaité. Plus d'une heure de positionnement est souvent nécessaire et le cœur doit parfois être comprimé. Sur la FIG.III-30 est montrée l'image échographique temps réel au cours du



traitement. On peut identifier le cordage ciblé au milieu du ventricule gauche. Le nuage de bulle est visible et se situe proche du pilier.



**FIG.III-30** Essai de section d'un cordage mitral à l'aide d'impulsions d'histrotripsie.

A cause de contraintes géométriques, le nuage de bulle n'a pas pu être généré très loin du pilier. Un traitement de quelques minutes a déclenché une fibrillation du cœur. D'autres essais de positionnement ont été infructueux. Au sacrifice, nous avons constaté que le pilier avait été endommagé par le traitement et que la fibrillation a été déclenchée à la fois par le traitement et par le fait que l'on appuyait sur le cœur.

Ceci met clairement en évidence la nécessité de disposer d'une focalisation dynamique en 3D. Si le guidage du traitement est réalisé par une sonde d'échographie cardiaque solidaire du système de thérapie et placée dans un espace intercostal, la flexibilité dans le positionnement est largement réduite. L'idéal serait de disposer d'un système de thérapie ultrasonore capable de balayer une large zone de plusieurs centimètres. Dans le chapitre V, nous présenterons un dispositif de thérapie basé sur une cavité à retournement temporel qui nous permettra d'envisager ces traitements avec beaucoup plus de facilité et de rapidité dans le positionnement.

### *D. Conclusion.*

Nous avons montré que la rigidité est grandement affectée au cours des traitements d'histotripsie (50% de diminution au début du traitement). L'élastographie par onde de cisaillement SSI est une méthode plus sensible que la mesure de l'intensité rétrodiffusée dans la phase préliminaire du traitement (CNR plus élevé : 13x dans la gélatine, 2,5x dans la gélatine). L'apparition d'une zone anéchoïque sur l'image B-mode intervient souvent de manière abrupte alors que la rigidité a déjà diminué fortement. Cette faible élasticité permet à des bulles de taille importante de se former et d'osciller tout en perturbant la capture de l'onde de cisaillement. De plus, à ce stade avancé de la lésion, l'imagerie d'élasticité est compliquée par l'absence de diffuseur acoustique, de la liquéfaction ou de la viscosité de cisaillement importante de la lésion. Ainsi, un seuil de qualité sur les estimations de temps de vol peut être réglé pour éliminer les mesures incorrectes. Si aucune des multiples ondes de cisaillement ne donne un facteur de qualité suffisant, la valeur d'élasticité nulle est attribuée à ce point en supposant qu'il s'agit d'un fluide (gaz, liquide...). Les profils temporels d'élasticité obtenus montrent une tendance raisonnable dans l'évolution de la rigidité jusqu'à la fin du traitement et donnent toujours un meilleur contraste à bruit que l'imagerie échographique.

Une étude similaire comportant sur le suivi en élastographie Shear Wave pendant l'histotripsie a été publiée par Wang *et al.* en juin 2012 alors que nous terminions nos expériences. Des contrastes similaires ont été observés avec une amélioration jusqu'à un facteur 8 (agar 0.8%, graphite 3%) et un facteur 5 (foie) par rapport à l'imagerie de rétrodiffusion. Ce groupe ne dispose pas d'échographe doté d'alimentation assez puissante pour effectuer la poussée de radiation avec la barrette d'imagerie. Pour remédier à cela, ils ont utilisé le système de thérapie à 750kHz et ont dû augmenter la pression à -7/36 MPa, qui sont de très hautes valeurs. Cela ne leur a pas empêché d'obtenir des résultats intéressants et l'étude montre une corrélation importante entre le nombre de noyaux cellulaires intacts comptés au microscope, l'intensité rétrodiffusée normalisée et la valeur du module de cisaillement dans la lésion. On notera tout de même une valeur élevée du module de cisaillement final dans leur lésion (environ 1 kPa). Cette valeur de 1kPa est obtenue grâce à un calcul du temps de vol sur une fenêtre spatiale large ce qui estime le temps que l'onde met pour contourner l'inclusion liquide. L'originalité de notre travail repose sur l'utilisation de la fenêtre la plus petite possible en ayant la possibilité de déterminer si le tissu s'est localement liquéfié grâce à la qualité d'estimation du temps de vol.

Au cours du traitement d'histotripsie, personne n'est certain à ce jour qu'une dose suffisante n'a pas été délivrée avant l'apparition d'une zone noire sur l'image échographique. Notre étude, ainsi que l'étude de Wang *et al.* réalisent une base de travail pour définir une dose

létale en fonction du changement d'élasticité induit par le traitement, s'inspirant du travail de Sapin-De Brosses *et al.* [8] sur la définition d'une dose thermique mesurée à partir de la mesure d'élasticité.

Nous avons également montré la faisabilité *ex vivo* de la coupure du cordage basal pour traiter la régurgitation mitrale dans le contexte d'une insuffisance cardiaque. Après des tests sur des brebis à cœur ouvert en utilisant un mono-élément à foyer fixe, il est apparu nécessaire d'utiliser un système à focalisation dynamique. De plus, la variabilité inter-individus de la dimension de la cage thoracique, de la position et de la taille du cœur ainsi que la difficulté à trouver une bonne fenêtre d'imagerie intercostale nous mènera à l'étude présentée dans le chapitre V. Il s'agira d'étudier un nouveau concept de cavité à retournement temporel capable d'anguler le faisceau à des distances considérables comparées à des systèmes classiques de puissance.

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] B. D. Senneville, C. Mougenot, B. Quesson, I. Dragonu, N. Grenier, et C. T. W. Moonen, "MR thermometry for monitoring tumor ablation," *European Radiology*, vol. 17, n°. 9, p. 2401-2410, 2007.
- [2] C. Damianou, "MRI monitoring of lesions created at temperature below the boiling point and of lesions created above the boiling point using high intensity focused ultrasound," *Journal of Biomedical Science and Engineering*, vol. 03, n°. 08, p. 763-775, 2010.
- [3] A.K. O'Sullivan, D. Thompson, P. Chu, D.W. Lee, E.A. Stewart, et M.C. Weinstein, "Cost-Effectiveness of Magnetic Resonance Guided Focused Ultrasound for the Treatment of Uterine Fibroids," *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, vol. 25, 2009, p. 14-25.
- [4] N. L. Bush, I. Rivens, G. R. ter Haar, et J. C. Bamber, "Acoustic properties of lesions generated with an ultrasound therapy system," *Ultrasound in Medicine & Biology*, vol. 19, n°. 9, p. 789-801, 1993.
- [5] A. Gelet, J. Chapelon, R. Bouvier, O. Rouvière, D. Lyonnet, et J. Dubernard, "Transrectal High Intensity Focused Ultrasound for the Treatment of Localized Prostate Cancer: Factors Influencing the Outcome," *European Urology*, vol. 40, n°. 2, p. 124-129, 2001.
- [6] T. Yu et C. Xu, "Hyperecho as the Indicator of Tissue Necrosis During Microbubble-Assisted High Intensity Focused Ultrasound: Sensitivity, Specificity and Predictive Value," *Ultrasound in Medicine & Biology*, vol. 34, n°. 8, p. 1343-1347, Aug. 2008.
- [7] R. Souchon, G. Bouchoux, E. Maciejko, C. Lafon, D. Cathignol, M. Bertrand, et J. Chapelon, "Monitoring the formation of thermal lesions with heat-induced echo-strain imaging: A feasibility study," *Ultrasound in Medicine & Biology*, vol. 31, Fév. 2005, p. 251-259.
- [8] F. Kallel, R. J. Stafford, R. E. Price, R. Righetti, J. Ophir, et J. D. Hazle, "The feasibility of elastographic visualization of HIFU-induced thermal lesions in soft tissues," *Ultrasound in medicine & biology*, vol. 25, n°. 4, p. 641-647, 1999.
- [9] R. Souchon *et al.*, "Visualisation of HIFU lesions using elastography of the human prostate in vivo: preliminary results," *Ultrasound in medicine & biology*, vol. 29, n°. 7, p. 1007-1015, 2003.
- [10] A. Pesavento, A. Lorenz, S. Siebers, et H. Ermert, "New real-time strain imaging concepts using diagnostic ultrasound," *Physics in Medicine and Biology*, vol. 45, p. 1423-1435, Juin. 2000.
- [11] T. Wu, J. P. Felmlee, J. F. Greenleaf, S. J. Riederer, et R. L. Ehman, "Assessment of thermal tissue ablation with MR elastography," *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 45, n°. 1, p. 80-87, 2001.
- [12] F. L. Lizzi *et al.*, "Radiation-force technique to monitor lesions during ultrasonic therapy," *Ultrasound in Medicine & Biology*, vol. 29, n°. 11, p. 1593-1605, Nov. 2003.
- [13] C. Maleke et E. E. Konofagou, "Harmonic motion imaging for focused ultrasound (HMIFU): a fully integrated technique for sonication and monitoring of thermal ablation in tissues," *Physics in Medicine and Biology*, vol. 53, n°. 6, p. 1773-1793, 2008.

- [14] BJ Fahey, KR Nightingale, DL Stutz, GE Trahey. "Acoustic radiation force impulse imaging of thermally- and chemically-induced lesions in soft tissues: preliminary ex vivo results," *Ultrasound Med Biol.* 2004 Mar;30(3):321-8.
- [15] B. Larrat *et al.*, "MR-guided transcranial brain HIFU in small animal models," *Physics in Medicine and Biology*, vol. 55, n° 2, p. 365-388, 2010.
- [16] M. Fink and M. Tanter. Multiwave imaging and super resolution. *Physics Today*, 63(2), 28-33, Feb. 2010.
- [17] J. Bercoff, M. Tanter, et M. Fink, "Supersonic shear imaging: a new technique for soft tissue elasticity mapping," *IEEE Transactions on Ultrasonics Ferroelectrics and Frequency Control*, vol. 51, 2004, p. 396-409.
- [18] J. Bercoff, M. Pernot, M. Tanter, et M. Fink, "Monitoring thermally-induced lesions with supersonic shear imaging.," *Ultrasonic imaging*, vol. 26, 2004, p. 71.
- [19] E. Sapin-de Brosse, J. Gennisson, M. Pernot, M. Fink, et M. Tanter, "Temperature dependence of the shear modulus of soft tissues assessed by ultrasound," *Physics in Medicine and Biology*, vol. 55, 2010, p. 1701-1718.
- [20] E. Sapin-de Brosse, M. Pernot, et M. Tanter, « The link between tissue elasticity and thermal dose in vivo », *Physics in Medicine and Biology*, vol. 56, no. 24, p. 7755-7765, déc. 2011.
- [21] S. A. Sapareto et W. C. Dewey, "Thermal dose determination in cancer therapy," *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics\*Physics*, vol. 10, n° 6, p. 787-800, Avr. 1984.
- [22] J.A. Jensen: *Field: A Program for Simulating Ultrasound Systems*, Paper presented at the 10th Nordic-Baltic Conference on Biomedical Imaging Published in *Medical & Biological Engineering & Computing*, pp. 351-353, Volume 34, Supplement 1, Part 1, 1996.
- [23] J.A. Jensen and N. B. Svendsen: Calculation of pressure fields from arbitrarily shaped, apodized, and excited ultrasound transducers, *IEEE Trans. Ultrason., Ferroelec., Freq. Contr.*, 39, pp. 262-267, 1992.
- [24] P. Lai, J. R. McLaughlan, A. B. Draudt, T. W. Murray, R. O. Cleveland, et R. A. Roy, "Real-Time Monitoring of High-Intensity Focused Ultrasound Lesion Formation Using Acousto-Optic Sensing," *Ultrasound in Medicine & Biology*, vol. 37, n° 2, p. 239-252, Fév. 2011.
- [25] Z. Xu, A. Ludomirsky, L. Y. Eun, T. L. Hall, B. C. Tran, J. B. Fowlkes, et C. A. Cain, « Controlled ultrasound tissue erosion », *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control*, vol. 51, n° 6, p. 726 -736, juin 2004.
- [26] J. E. Parsons, C. A. Cain, G. D. Abrams, et J. B. Fowlkes, « Pulsed cavitation ultrasound therapy for controlled tissue homogenization », *Ultrasound in Medicine & Biology*, vol. 32, n° 1, p. 115-129, janv. 2006.
- [27] W. W. Roberts, T. L. Hall, K. Ives, J. S. Wolf Jr, J. B. Fowlkes, et C. A. Cain, « Pulsed Cavitation Ultrasound: A Noninvasive Technology for Controlled Tissue Ablation (Histotripsy) in the Rabbit Kidney », *The Journal of Urology*, vol. 175, n° 2, p. 734-738, févr. 2006.
- [28] K. Kieran, T. L. Hall, J. E. Parsons, J. S. Wolf Jr., J. B. Fowlkes, C. A. Cain, et W. W. Roberts, « Refining Histotripsy: Defining the Parameter Space for the Creation of Nonthermal Lesions With High Intensity, Pulsed Focused Ultrasound of the In Vitro Kidney », *The Journal of Urology*, vol. 178, n° 2, p. 672-676, août 2007.

- [29] A. M. Lake, T. L. Hall, K. Kieran, J. B. Fowlkes, C. A. Cain, et W. W. Roberts, « Histotripsy: Minimally Invasive Technology for Prostatic Tissue Ablation in an In Vivo Canine Model », *Urology*, vol. 72, n° 3, p. 682-686, sept. 2008.
- [30] Y. Kim, S. K. Gelehrter, C. G. Fifer, J. C. Lu, G. E. Owens, D. R. Berman, J. Williams, J. E. Wilkinson, K. A. Ives, et Z. Xu, « Non-invasive pulsed cavitation ultrasound for fetal tissue ablation: feasibility study in a fetal sheep model », *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, vol. 37, n° 4, p. 450-457, 2011.
- [31] G. E. Owens, R. M. Miller, G. Ensing, K. Ives, D. Gordon, A. Ludomirsky, et Z. Xu, « Therapeutic ultrasound to noninvasively create intracardiac communications in an intact animal model », *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, vol. 77, n° 4, p. 580-588, 2011.
- [32] Z. Xu, G. Owens, D. Gordon, C. Cain, et A. Ludomirsky, « Noninvasive Creation of an Atrial Septal Defect by Histotripsy in a Canine Model », *Circulation*, vol. 121, n° 6, p. 742-749, févr. 2010.
- [33] J. Gateau, J.-F. Aubry, M. Pernot, M. Fink, et M. Tanter, « Combined passive detection and ultrafast active imaging of cavitation events induced by short pulses of high-intensity ultrasound », *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control*, vol. 58, n° 3, p. 517-532, mars 2011.
- [34] J. Gateau, J.-F. Aubry, D. Chauvet, A.-L. Boch, M. Fink, et M. Tanter, « In vivo bubble nucleation probability in sheep brain tissue », *Physics in Medicine and Biology*, vol. 56, n° 22, p. 7001-7015, nov. 2011.
- [35] T.-Y. Wang, Z. Xu, T. L. Hall, J. B. Fowlkes, et C. A. Cain, « An Efficient Treatment Strategy for Histotripsy by Removing Cavitation Memory », *Ultrasound in Medicine & Biology*, vol. 38, n° 5, p. 753-766, mai 2012.
- [36] T. -y. Wang, Z. Xu, F. Winterroth, T. L. Hall, J. B. Fowlkes, E. D. Rothman, W. W. Roberts, et C. S. Cain, « Quantitative ultrasound backscatter for pulsed cavitation ultrasound therapy-histotripsy », *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control*, vol. 56, n° 5, p. 995 -1005, mai 2009.
- [37] E. Sapin-de Brosses, J.-L. Gennisson, M. Pernot, M. Fink, et M. Tanter, « Temperature dependence of the shear modulus of soft tissues assessed by ultrasound », *Phys. Med. Biol.*, vol. 55, n° 6, p. 1701-1718, mars 2010.
- [38] J. Bercoff, M. Pernot, M. Tanter, et M. Fink, « Monitoring thermally-induced lesions with supersonic shear imaging. », *Ultrasonic imaging*, vol. 26, n° 2, p. 71, 2004..
- [39] B. Arnal, M. Pernot, et M. Tanter, « Monitoring of thermal therapy based on shear modulus changes: I. shear wave thermometry », *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, vol. 58, n° 2, p. 369-378, févr. 2011.
- [40] B. Arnal, M. Pernot, et M. Tanter, « Monitoring of thermal therapy based on shear modulus changes: II. Shear wave imaging of thermal lesions », *IEEE Trans. Ultrason., Ferroelect., Freq. Contr.*, vol. 58, n° 8, p. 1603-1611, août 2011.
- [41] T.-Y. Wang, T. L. Hall, Z. Xu, J. Brian Fowlkes, et C. A. Cain, « Imaging Feedback of Histotripsy Treatments Using Ultrasound Shear Wave Elastography », *IEEE transactions on ultrasonics, ferroelectrics, and frequency control*, vol. 59, n° 6, p. 1167-1181.

- [42] E. Sapin-de Brosses, M. Pernot, et M. Tanter, « The link between tissue elasticity and thermal dose in vivo », *Physics in Medicine and Biology*, vol. 56, n°. 24, p. 7755-7765, déc. 2011.
- [43] A. P. Duryea, W. W. Roberts, C. A. Cain, et T. L. Hall, « Optimization of histotripsy for kidney stone erosion », in *2010 IEEE Ultrasonics Symposium (IUS)*, 2010, p. 342 -345.
- [44] A. P. Duryea, A. D. Maxwell, W. W. Roberts, Z. Xu, T. L. Hall, et C. A. Cain, « In vitro comminution of model renal calculi using histotripsy », *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control*, vol. 58, n°. 5, p. 971 -980, mai 2011.
- [45] M. Pernot, M. Tanter, et M. Fink, « 3-D real-time motion correction in high-intensity focused ultrasound therapy », *Ultrasound in Medicine & Biology*, vol. 30, n°. 9, p. 1239-1249, sept. 2004.
- [46] F. Marquet, M. Pernot, J.-F. Aubry, M. Tanter, G. Montaldo, et M. Fink, « In-vivo non-invasive motion tracking and correction in High Intensity Focused Ultrasound therapy », in *28th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, 2006. EMBS '06, 2006, p. 688 -691.
- [47] E. Messas, C. Yosefy, M. Chaput, J. L. Guerrero, S. Sullivan, P. Menasché, A. Carpentier, M. Desnos, A. A. Hagege, G. J. Vlahakes, et R. A. Levine, « Chordal Cutting Does Not Adversely Affect Left Ventricle Contractile Function », *Circulation*, vol. 114, n°. 1 suppl, p. I-524-I-528, avr. 2006.
- [48] E. Messas, B. Pouzet, B. Touchot, J. L. Guerrero, G. J. Vlahakes, M. Desnos, P. Menasché, A. Hagege, et R. A. Levine, « Efficacy of Chordal Cutting to Relieve Chronic Persistent Ischemic Mitral Regurgitation », *Circulation*, vol. 108, n°. 10 suppl 1, p. II-111-II-115, sept. 2003.
- [49] E. Messas, J. L. Guerrero, M. D. Handschumacher, C. Conrad, C.-M. Chow, S. Sullivan, A. P. Yoganathan, et R. A. Levine, « Chordal Cutting A New Therapeutic Approach for Ischemic Mitral Regurgitation », *Circulation*, vol. 104, n°. 16, p. 1958-1963, oct. 2001.

## Chapitre IV.

# Approche optimale pour l'inversion totale du front d'onde en élastographie transitoire.

### Sommaire

Chapitre IV. Approche optimale pour l'inversion totale du front d'onde en élastographie transitoire.....	127
A. Etat de l'art en inversion. ....	130
i. L'équation des ondes élastique.....	130
ii. L'inversion directe.....	132
iii. L'inversion par Temps de Vol.....	135
B. La migration en géophysique. ....	136
C. Inversion totale du front d'onde en élastographie transitoire. ....	138
i. Démonstration mathématique (Pierre Garapon).....	138
ii. Définition du contraste.....	144
iii. Définition de l'erreur de quantification.....	144
iv. Interprétation physique et algorithme.....	144
D. Inversion dans un modèle acoustique.....	149
i. Robustesse aux conditions initiales de l'inversion (modèle acoustique).....	149
ii. Robustesse à la perte d'information. ....	151
iii. Conditions pour la super-résolution.....	162
E. Inversion optimale de données expérimentales.....	165
i. Modèle expérimental simplifié.....	165
ii. Les problèmes rencontrés.....	166
F. Conclusion .....	168
Bibliographie .....	170





L'Élastographie par onde de cisaillement est une technique mesurant des ondes mécaniques de cisaillement à l'aide des ultrasons. Les ondes de cisaillement qui possèdent une grande longueur d'onde (5mm à 20mm) sont mesurées à distance avec la résolution des ultrasons (0,1mm à 1mm) dépendant de la fréquence. Dans la plupart des applications en élastographie, on a un rapport autour de 75 entre les deux longueurs d'onde (ultrasons à 8MHz et onde de cisaillement de 3m/s de spectre centré à 200Hz). On a donc accès au champ proche de l'onde de cisaillement depuis le champ lointain. De plus, grâce à l'échographie ultrarapide, on peut mesurer le champ spatio-temporel à 2D (à 3D dans un futur proche) et dans le temps. Cette technique est issue du concept d'imagerie multi-onde [1] : on mélange les ultrasons qui ont un contraste peu intéressant mais une haute résolution avec des ondes de cisaillement qui ont *a priori* une faible résolution (grande longueur d'onde) mais un contraste très intéressant. Le même concept est appliqué en photo-acoustique.

Au cours des chapitres précédents, nous avons pratiqué l'inversion par temps de vol [2]. Cette méthode d'inversion s'est montrée efficace dans la mesure des changements d'élasticité dans des tissus biologiques et même *in vivo*. Avec l'expérience, on note tout de même qu'il y a toujours un compromis entre résolution et contraste dans toutes les étapes de filtrage. La présence d'un bruit expérimental nécessite en effet d'éliminer un contenu haute-fréquence spatial et/ou temporel de l'onde. Ce type d'inversion locale est sensible au bruit de mesure à la position même de la mesure. Dans le chapitre III en deuxième partie, nous avons tenté des inversions en conditions critiques (hypo-écho, présence de larges bulles...). Dans ces cas-là, une inversion locale ne peut pas extraire beaucoup d'information puisqu'elle est conditionnée par l'information locale du champ. Pourtant, le champ diffracté généré par cette inclusion mystérieuse détient toute l'information concernant l'inclusion.

Nous proposons dans ce chapitre d'utiliser une approche optimale qui exploitera tout le champ spatio-temporel de l'onde dans une inversion globale qui permettra de s'affranchir de certains problèmes rencontrés en élastographie transitoire. Empruntée à la géophysique, cette approche bénéficie de la mesure du champ à la fois en espace et en temps contrairement aux mesures qui sont faites depuis la surface du globe. Dans une première partie, nous résumerons les différents problèmes inverses existant en élastographie transitoire à ce jour. Ensuite, nous exposerons de manière pédagogique le concept d'inversion de données sismiques en géophysique par la méthode d'inversion totale de front d'onde introduite par A. Tarantola [1]. Enfin, nous exposerons cette méthode optimale appliquée à l'élastographie avant de présenter les résultats obtenus en simulation dans un modèle acoustique. Nous avons réalisé une série de tests pour déterminer les conditions qui permettront d'appliquer cette inversion, qui fonctionne sur des signaux parfaits en simulation. Nous montrerons notamment la sensibilité à la perte d'information (bruit, hypo-écho...) et la robustesse à différentes situations. Nous verrons quelles sont les conditions pour réaliser l'inversion de données expérimentales et nous dresserons des perspectives quant aux travaux à venir.

Ce travail a été réalisé en collaboration avec l'Université de Stanford grâce au financement du centre France-Stanford pour les études interdisciplinaires ([francestanford.stanford.edu](http://francestanford.stanford.edu))

## A. Etat de l'art en inversion.

### i. L'équation des ondes élastique.

La relation fondamentale de la mécanique appliquée dans un solide s'écrit [4]:

$$\rho \frac{\partial^2 u_i}{\partial t^2} = \frac{\partial T_{ij}}{\partial x_j} \quad (\text{Eq. IV-1})$$

où  $\vec{u}$  est le vecteur déplacement. En supposant le milieu linéaire et purement élastique, on peut relier le tenseur des contraintes T avec le tenseur des déformations S grâce à la loi de Hooke :

$$T_{ij} = c_{ijkl} S_{kl} = c_{ijkl} \frac{\partial u_l}{\partial x_k} \quad (\text{Eq. IV-2})$$

On obtient alors l'équation du mouvement pour un solide élastique linéaire :

$$\rho \frac{\partial^2 u_i}{\partial t^2} = \frac{\partial}{\partial x_i} \left\{ \lambda \frac{\partial u_j}{\partial x_j} \right\} + \frac{\partial}{\partial x_j} \left\{ \mu \left( \frac{\partial u_i}{\partial x_j} + \frac{\partial u_j}{\partial x_i} \right) \right\} \quad (\text{Eq. IV-3})$$

$$\rho \frac{\partial^2 u_i}{\partial t^2} = \frac{\partial}{\partial x_i} \left\{ (\lambda + \mu) \frac{\partial u_j}{\partial x_j} \right\} + \frac{\partial}{\partial x_j} \left\{ \mu \left( \frac{\partial u_i}{\partial x_j} \right) \right\} \quad (\text{Eq. IV-4})$$

Où  $\lambda$  et  $\mu$  sont les paramètres de Lamé, respectivement les modules de compression et de cisaillement. Dans les milieux mous étudiés en élastographie,  $\lambda$  est de l'ordre du GPa et  $\mu$  est de l'ordre du kPa ( $\lambda \gg \mu$ ). La vitesse des ondes de compression étant beaucoup plus grande que la vitesse de cisaillement, on peut découpler les propagations des deux ondes puisqu'elles ne se passent pas dans les mêmes échelles temporelles. Le déplacement du à l'onde de cisaillement est donc solution de :

$$\rho \frac{\partial^2 u_i}{\partial t^2} = \frac{\partial}{\partial x_j} \left\{ \mu \left( \frac{\partial u_i}{\partial x_j} \right) \right\} \quad (\text{Eq. IV-5})$$

ou bien :

$$\rho \frac{\partial^2 \vec{u}}{\partial t^2} = \vec{\nabla} \cdot \{ \mu \cdot (\vec{\nabla} \cdot \vec{u}) \} \quad (\text{Eq. IV-6})$$

Cette équation correspond à l'équation du modèle élastique.

Si on suppose de plus  $\mu$  constant par morceaux, c'est-à-dire que le milieu est homogène ou homogène par parties, on peut sortir  $\mu$  de la dérivée spatiale :

$$\rho \frac{\partial^2 \vec{u}}{\partial t^2} = \mu \cdot \vec{\Delta} \vec{u} \quad (\text{Eq. IV-7})$$

Dans cette approximation, les trois directions de déplacement sont découplées. En Elastographie Shear Wave, le déplacement généré par la force de radiation est majoritairement axial. De plus, les déplacements mesurés par interférométrie du speckle ultrasonore sont des déplacements axiaux le long de l'axe de propagation des ultrasons. On peut donc supposer que seule la composante axiale  $u_z$  est non nulle et l'onde de cisaillement peut être décrite par un scalaire  $s(x,y,z,t)$  qui vérifie :

$$\rho \frac{\partial^2 s}{\partial t^2} = \mu \cdot \Delta s \quad (\text{Eq. IV-8})$$

Cette équation régit la propagation des ondes de cisaillement sous l'approximation acoustique.

Les inversions locales peuvent supposer que  $\mu$  est localement constant puisque les estimations en chaque point sont faites à partir des points avoisinants.

*Définition de notre modèle de propagation qui sera utilisé dans toute l'étude.*

Un modèle de propagation à inverser a été choisi et nous allons utiliser le même dans tout l'exposé (cf FIG.IV-1). Il s'agit d'un fond d'élasticité fixé à 1 (adimensionné) avec une inclusion de diamètre  $1,5\lambda$  ( $\mu=1,2$ ) ainsi qu'une inclusion de diamètre  $2\lambda$  ( $\mu=0,8$ ). Ce modèle a été choisi car il comporte deux lésions de tailles différentes et de rigidités respectivement plus faible et plus forte que le fond.

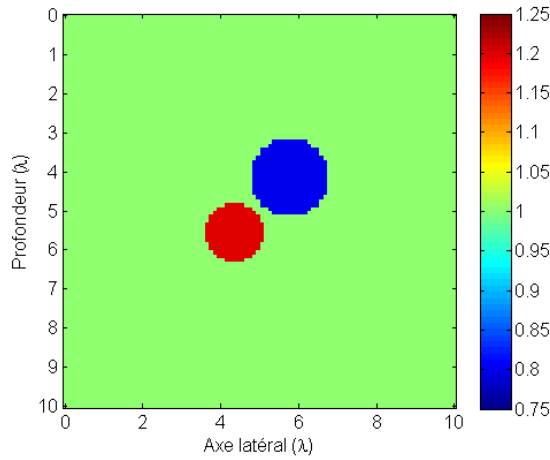


FIG.IV-1 Modèle de propagation choisi sur le paramètre  $\mu=c^2$ .

ii. L'inversion directe.

### 1. Principe.

L'inversion directe suppose que l'approximation d'un modèle acoustique scalaire est vérifiée. Il est également supposé que les variations spatiales du second ordre sont négligeables dans la direction de l'élévation car on ne peut pas mesurer le champ hors plan en échographie 3D [5].

$$\frac{\partial^2 s}{\partial y^2} \leq \frac{\partial^2 s}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 s}{\partial z^2} \quad (\text{Eq.IV-9})$$

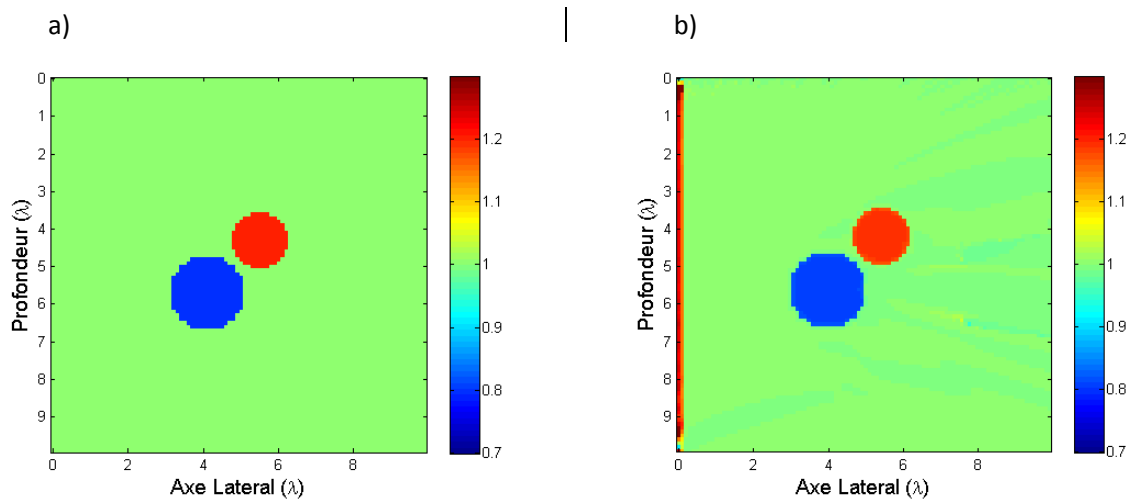
On a donc :

$$\rho \frac{\partial^2 s}{\partial t^2} = \mu \left( \frac{\partial^2 s}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 s}{\partial z^2} \right) \quad (\text{Eq. IV-10})$$

$$\forall t, \mu(x, z) = \rho \frac{\frac{\partial^2 s(x, z, t)}{\partial t^2}}{\frac{\partial^2 s(x, z, t)}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 s(x, z, t)}{\partial z^2}} \quad (\text{Eq.IV-11})$$

Le Laplacien pouvant être nul, l'estimation est en pratique réalisée dans le domaine de Fourier sur la bande de fréquence du signal:

$$\mu(x, z) = \frac{\rho}{\Delta\omega} \int \frac{\left| F \left\{ \frac{\partial^2 s(x, z, t)}{\partial t^2} \right\} \right|}{\left| F \left\{ \frac{\partial^2 s(x, z, t)}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 s(x, z, t)}{\partial z^2} \right\} \right|} d\omega \quad (\text{Eq. IV-12})$$



**FIG.IV-2 Inversion par la méthode directe. a) Carte théorique simulée. b) Résultat de l'inversion directe.**

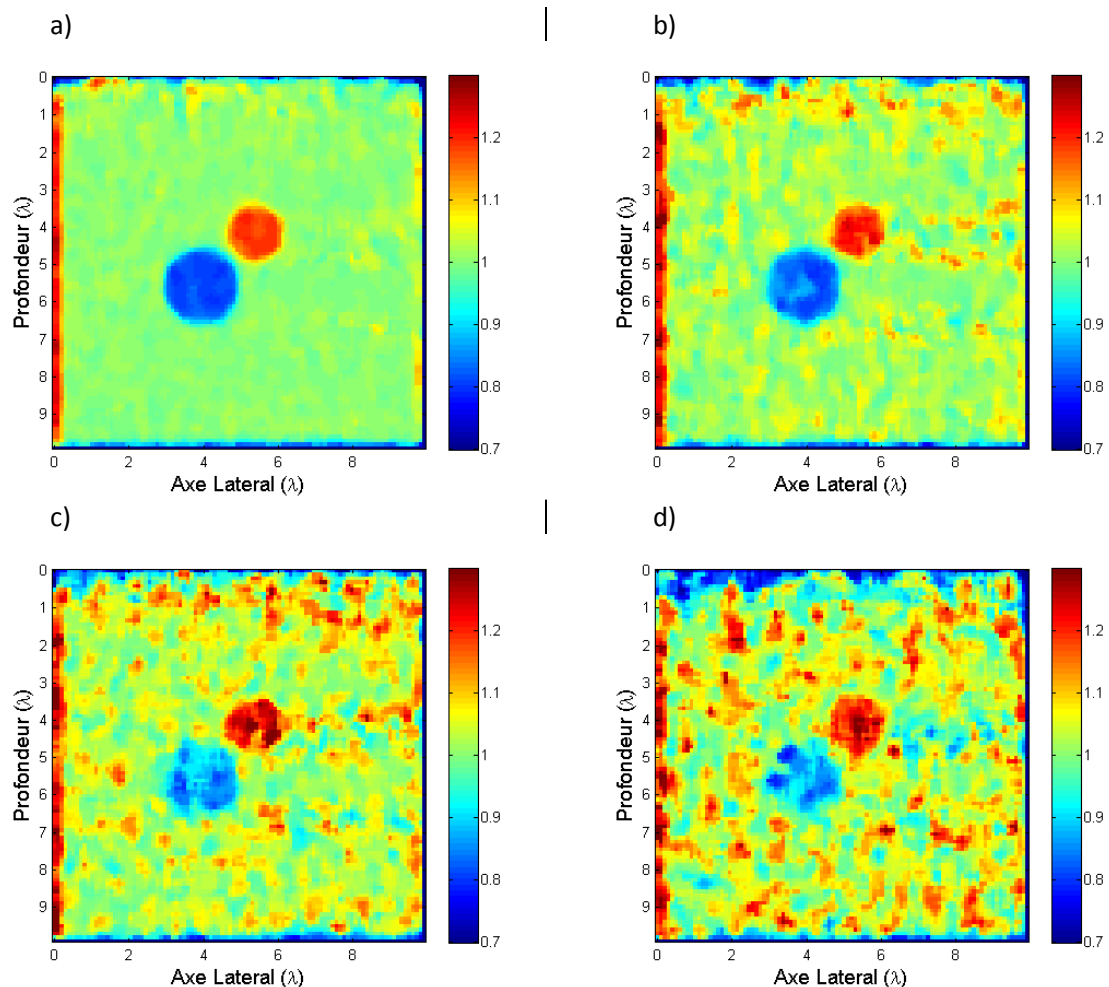
Sur la figure FIG.IV-2a), une carte théorique de module de cisaillement est représentée. Ce module, correspondant à une vitesse de propagation de  $c_s = \sqrt{\frac{\mu}{\rho}}$ , est utilisé dans une simulation par différences finies à deux dimensions de l'équation des ondes acoustiques. La densité est considérée constante et égale à  $\rho = 1000 \text{kg/m}^3$ . Toutes les grandeurs sont adimensionnées ( $\mu = 1, f = 1, \lambda = 1$ ).

Le résultat de l'inversion directe est montré FIG.IV-2b). On voit que l'on reconstruit parfaitement la carte de module de cisaillement de manière quantitative avec un contraste de 31,3dB.

## 2. Sensibilité au bruit.

Pour représenter des résultats que l'on peut obtenir dans un cadre expérimental, un bruit gaussien d'amplitude variable est ajouté au signal simulé avant de réaliser l'inversion. Le signal est filtré temporellement (Butterworth d'ordre 5) et spatialement (filtre gaussien 2D de largeur à mi-hauteur 3 pixels) pour améliorer les estimations de dérivées d'ordre 2. Enfin le résultat obtenu est filtré avec un filtre médian à deux dimensions (taille du noyau 4x4).

Dès 30% d'amplitude de bruit blanc gaussien, des artéfacts apparaissent du fait de la perte d'information due au bruit et le contraste chute à 18,3dB. A 50% et à 80%, l'inversion donne une très grande variance spatiale dans les estimations. Nous pourrions comparer les autres algorithmes avec ces résultats par cette méthode qui a été utilisée pour les premières inversions en Elastographie Shear Wave.



IV-3 Inversion directe en présence de bruit gaussien de différentes amplitudes. a) 10%, b) 30%, c) 50%, d) 80%.

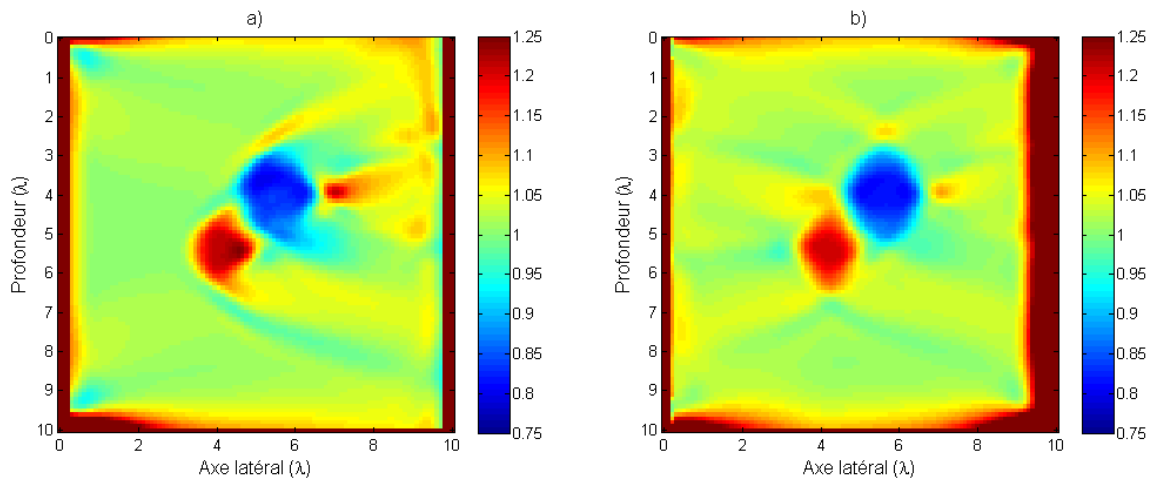
De fait, la sensibilité au bruit n'a pas permis de poursuivre vers les cas *in vivo* et l'inversion directe a été abandonnée au profit d'un algorithme de « Temps de vol » étudié durant la thèse de Thomas Deffieux [2].

### iii. L'inversion par Temps de Vol.

Le principe de cette inversion a déjà été abordé dans l'introduction de cette thèse. Nous invitons le lecteur à s'y référer. L'inversion par temps de vol a été introduite pour l'élastographie transitoire par McLaughlin [6] et s'appuie sur l'équation Eikonale bien connue en géophysique [7], notamment pour les tomographies d'ondes de surface [8]:

$$|\nabla T| \cdot \sqrt{\frac{\mu}{\rho}} = 1 \quad (\text{Eq.IV-13})$$

Cette approximation suppose que le milieu est quasi-homogène ou à faibles contrastes d'élasticités. L'algorithme de temps de vol est alors appliqué aux données simulées ci-dessus (cf FIG.IV-4a)). Des artéfacts dus à la diffraction de l'onde sont présents: la propagation n'est plus unidirectionnelle à cause des effets de lentille que provoquent les inclusions. En outre, le contraste est bon (10,2dB) mais la quantification est erronée de 5,8% et comporte une variance importante de 6,0%. Pour éliminer les artéfacts de diffraction, il est possible d'effectuer l'inversion avec une onde progressive et régressive (cf FIG.IV-4b)).



**FIG.IV-4 a) Inversion par le temps de vol avec filtre directionnel grâce à une onde progressive. b) Inversion par le temps de vol avec filtre directionnel grâce à 2 ondes progressive et régressive.**



L'inversion avec 2 ondes permet de réduire l'amplitude des artefacts mais ne garantit pas une quantification améliorée : le contraste est un peu amélioré (12,5dB) et la quantification reste erronée à  $5,5\% \pm 4,7\%$ . Cependant, les fluctuations dans les défauts sont diminuées.

L'imagerie par temps de vol est donc adaptée aux milieux dont l'élasticité ne varie pas brutalement mais la quantification au sein de l'image de lésions est biaisée avec cette méthode.

Contrairement aux approches locales, une approche globale comme notre approche optimale exploite tout le champ spatio-temporel de l'onde en adoptant une formulation variationnelle via une fonction de coût. Dans la partie suivante, nous expliquerons le principe de l'inversion totale de front d'onde étudiée en géophysique pour l'inversion de données sismiques. Cette technique existe depuis les années 80.

## **B. La migration en géophysique.**

La sismologie est l'étude des tremblements de terre et de la propagation d'ondes élastiques à travers la Terre. Les sources d'activité peuvent être imagées après traitement des sismogrammes. En contraste, la sismique appliquée vise l'étude d'un terrain, et concerne souvent la recherche de matières premières (pétrole, sel...). En sismique appliquée, des émetteurs sont placés à la surface du globe (ou de l'océan) pour générer des ondes basses fréquences de très forte amplitude. Des explosifs ou des canons à air sont souvent utilisés. Des rangées de capteurs (hydrophones ou géophones) peuvent enregistrer la pression ou même les déplacements vectoriels des ondes élastiques et collectent les données en vue d'une inversion des paramètres physiques du terrain.

La migration peut concerner à la fois la localisation de sources sismiques et l'inversion de données enregistrées sur le terrain pour cartographier les propriétés élastiques. Plusieurs techniques de migration existent. Les techniques les plus simples utilisent l'approximation des rayons. La migration temporelle consiste à superposer des fronts d'ondes rétrodiffusés préalablement enregistrés en supposant que les temps de propagation aller-retour sont égaux. C'est un analogue de la formation de voie en échographie. Aucun modèle de vitesse n'est requis et cette approximation n'est donc valable que si le milieu est faiblement hétérogène. La migration en profondeur suppose que le modèle de vitesse est connu. La migration de Kirchhoff [9] utilise une propagation de rayons acoustiques à l'aide du théorème de la diffraction. Les phénomènes de réfraction sont pris en compte. Ces techniques de migration peuvent permettre une analyse de vitesse du milieu par algorithmes itératifs maximisant les superpositions de front d'onde. Cependant, elles ne permettent pas de reproduire les effets de réflexions multiples et de diffraction. Pour tenir compte de ces effets, il est nécessaire de modéliser la propagation des ondes par différences finies. Une technique appelée Reverse Time Migration [10] consiste à

propager les signaux dans une grille numérique à la fois dans le sens direct et dans le sens inverse du temps ce qui permet d'améliorer la qualité des images. Enfin, l'approche la plus complexe est celle qui ambitionne d'inverser totalement le front d'onde, c'est-à-dire cartographier les vitesses, atténuations, densités ainsi que d'autres propriétés du milieu.

La méthode de l'adjoint est venue d'Albert Tarantola (IPGP) dans un article considérant l'inversion de données sismiques dans l'approximation acoustique [1]. Un modèle numérique de propagation est créé. Ce modèle peut partir avec des *a priori* plus ou moins précis sur le milieu en question (milieu stratifié, vitesses connues dans certaines zones...). Le problème direct est réalisé en propageant les signaux envoyés expérimentalement depuis des récepteurs virtuels placés aux mêmes positions que dans l'expérience. La différence du champ expérimental et du simulé est appelée « résidus ». Au cours de la propagation dans le sens direct, ces résidus sont nuls jusqu'à arriver à un défaut du modèle numérique par rapport au milieu expérimental. Un problème adjoint est défini comme la simulation de la rétro-propagation des résidus (depuis des récepteurs virtuels) dans le modèle numérique. Cela consiste à renvoyer l'erreur en arrière. Ainsi, elle refocalisera aux positions où le modèle est faux. Mathématiquement, on peut montrer que la corrélation du champ adjoint (remis dans le sens direct temporel) et le champ direct simulé donne une mise à jour du milieu qui améliore le modèle. Une fois le modèle actualisé, on peut répéter ce procédé et l'algorithme converge vers le milieu expérimental après quelques itérations. Cette méthode permet d'éviter les approches probabilistes qui sont difficiles à mettre en œuvre [11]. Elle a été utilisée dans différentes applications allant de la météorologie [12] à la géodynamique [13] en passant par la sismologie [14].

Si on considère une inversion multiparamétrique, on peut réaliser l'inversion totale du front d'onde. En géophysique, ce problème est en pratique rendu difficile par la complexité des milieux de propagation (anisotropie, conversions de mode, ...) voire mal posé car il n'y a pas toujours unicité de la solution. De plus, les temps de calcul pour propager des grandes quantités de données sur des kilomètres est très long et pose des problèmes de coût.

En Elastographie Shear Wave, on dispose de plusieurs avantages pour pouvoir utiliser tout le potentiel de cette technique. D'une part, les quantités de données sont très inférieures à celles des expériences de sismologie. D'autre part, du fait du concept d'imagerie multi-ondes, la technique est capable de mesurer le film de propagation de l'onde dans le volume et dans le temps. Cela constituerait un atout immense puisqu'il y a moins d'inconnues et plus d'information par rapport à la géophysique.

## C. Inversion totale du front d'onde en élastographie transitoire.

i. Démonstration mathématique (Pierre Garapon).

### 1. Modèle acoustique.

Plaçons-nous dans le cas de l'élastographie transitoire sous l'approximation acoustique: dans un milieu de module de cisaillement  $\mu^*$ , on suppose qu'une onde est créée à partir de conditions initiales non nulles:

$$\begin{cases} \partial_t^2 u^* - \mu^* \Delta u^* = 0 \\ u(t=0) = \phi; u_t(t=0) = \varphi \end{cases} \quad (\text{Eq.IV-14})$$

Réécrivons le système de la façon suivante pour plus de facilité dans la manipulation mathématique :

$$\begin{cases} \frac{1}{\mu^*} \partial_t^2 u^* - \Delta u^* = 0 \\ u(t=0) = \phi; u_t(t=0) = \varphi \end{cases} \quad (1)(\text{Eq.IV-15})$$

Le problème inverse d'élastographie consiste en l'estimation de  $\mu^*$ , connaissant le champ de déplacement  $u^*$ . Pour un domaine  $\Omega$  délimité par un contour carré, les conditions initiales  $\phi$  et  $\varphi$  sont supposées bornées dans  $\Omega$  et pour une carte arbitraire  $\mu$ , il est possible d'écrire le problème avec ces conditions limites :

$$\begin{cases} \frac{1}{\mu} \partial_t^2 u - \Delta u = 0 \\ u = u^* \text{ sur } \partial\Omega \\ u(t=0) = u_t(t=0) = 0 \text{ dans } \Omega \end{cases} \quad (2)(\text{Eq.IV-16})$$

Notons que la solution de (2) est non nulle car le champ transitoire  $u^*$  est imposé à la frontière du domaine. Définissons  $\varepsilon = u - u^*$  et le système (1) et (2) sont équivalents à :

$$\begin{cases} \frac{1}{\mu} \partial_t^2 \varepsilon - \Delta \varepsilon = \left( \frac{1}{\mu} - \frac{1}{\mu^*} \right) \partial_t^2 u^* \\ \varepsilon = 0 \text{ sur } \partial\Omega \\ \varepsilon(t=0) = \varepsilon_t(t=0) = 0 \text{ dans } \Omega \end{cases} \quad (3)(\text{Eq.IV-17})$$

La solution  $\varepsilon$  à ce problème dépend de la carte d'élasticité  $\mu$ . Nous posons  $\varepsilon(\mu)$  la solution au problème (3) et  $u(\mu)$  la solution au problème (2).

Une remarque importante concerne la formulation variationnelle de (3). Cette formulation, appelée faible, exprime que les dynamiques de  $\varepsilon(\mu)$  sont soumises au principe de moindre énergie et il est possible d'exprimer le même problème sous la forme d'un travail virtuel.

En effet, (3) implique la formulation suivante :

$$\begin{cases} \varepsilon \in C^2(H_0^1(\Omega), (0, T)) \\ \forall v \in C^2(H_0^1(\Omega), (0, T)), \int_{\Omega} \int_0^T \left( \frac{1}{\mu} \partial_t^2 \varepsilon \right) v + \nabla \varepsilon \cdot \nabla v - \left( \frac{1}{\mu} - \frac{1}{\mu^*} \right) \partial_t^2 u^* v = 0 \end{cases} \quad (Eq.IV-18)$$

En fait, la notation  $C^2(H_0^1(\Omega), (0, T))$  doit être interprétée comme l'ensemble des fonctions qui s'annulent aux frontières  $\partial\Omega$  du domaine. Cette formulation variationnelle sera très utile pour calculer les variations de la fonction de coût.

Expliquons maintenant notre problème inverse appliqué dans le cadre de l'élastographie.

## Approche optimale

L'approche proposée consiste à chercher notre estimation  $\mu$  de la carte d'élasticité du milieu réel  $\mu^*$ . La meilleure estimation de  $\mu^*$  pouvant être calculée numériquement sera celle qui s'ajuste le mieux au milieu réel étant donné le modèle de propagation choisi  $u(\mu)$ .

Ainsi, l'estimateur est défini comme ceci :

$$\hat{\mu} = Arg \max_{\mu} \int_{\Omega} \int_0^T |u^* - u(\mu)|^2 \quad (Eq.IV-19)$$

où T est la durée totale de la propagation.

Cette approche est assez naturelle et très classique dans l'estimation de paramètres. La question est maintenant de trouver une façon de calculer efficacement cet estimateur et de savoir s'il est de bonne qualité.

L'existence d'un tel estimateur serait une question légitime mais en tant que physiciens, nous ignorerons ce genre de questionnements. Définissons une fonctionnelle J comme :

$$J(\mu) = \frac{1}{2} \int_{\Omega} \int_0^T |u * -u(\mu)|^2 = \frac{1}{2} \int_{\Omega} \int_0^T |\varepsilon|^2 \quad (\text{Eq.IV-20})$$

Nous souhaitons calculer numériquement la dérivée de Frechet de J par rapport à  $\mu$ . La connaissance de cette dérivée nous permettra d'implémenter une méthode de gradient classique pour calculer  $\hat{\mu}$  itérativement en utilisant le procédé suivant :

$$\begin{cases} \mu_n = \mu_0 \text{ pour } n = 0 \\ \mu_{n+1} = \mu_n + \delta \frac{\partial J}{\partial \mu} \end{cases} \quad (\text{Eq.IV-21})$$

où  $\mu_0$  est une supposition de départ, prise en général homogène et  $\delta$  est le pas d'actualisation de l'algorithme. Bien sûr, la difficulté ici est de calculer le terme  $\frac{\partial J}{\partial \mu}$ , car la fonctionnelle dépend de  $\mu$  à travers  $u(\mu)$ .

Pour court-circuiter cette difficulté, nous utilisons une technique de relaxation en définissant une nouvelle fonctionnelle qui dépend de  $\mu$  et aussi de deux fonctions  $\varepsilon$  et  $v$  définies sur  $\Omega \times (0, T)$  et qui s'annulent sur la frontière  $\partial\Omega$ .

$$G(\mu, \varepsilon, v) = \frac{1}{2} \int_{\Omega} \int_0^T |\varepsilon|^2 + \int_0^T \left( \frac{1}{\mu} \partial_i^2 \varepsilon \right) v + \nabla \varepsilon \nabla v - \left( \frac{1}{\mu} - \frac{1}{\mu^*} \right) \partial_i^2 u * v \quad (\text{Eq.IV-22})$$

Le second terme qui a été ajouté est la contrainte pour  $\varepsilon$  d'être solution de l'équation aux dérivées partielles (EDP) (3). En effet, si  $\varepsilon$  est une solution de l'EDP, alors  $\varepsilon = \varepsilon(\mu)$  et le second terme est 0 (voir la remarque sur la formulation variationnelle ci-dessus). Ainsi :

$$\forall v \in C^2(H_0^1(\Omega), (0, T)), \quad J(\mu) = G(\mu, \varepsilon(\mu), v) \quad (\text{Eq.IV-23})$$

Différentions l'égalité précédente par rapport à  $\mu$  ; il vient alors :

$$\forall v, \partial_{\mu} J(\mu) = \partial_{\mu} G(\mu, \varepsilon, v) + \partial_{\varepsilon} G(\mu, \varepsilon, v) [\partial_{\mu} \varepsilon] \quad (\text{Eq.IV-24})$$

Le premier terme est plutôt facile à calculer, une différentiation classique donne :

$$\partial_{\mu} G = - \int_0^T \left[ \frac{1}{\mu^2} v \cdot \partial_i^2 \varepsilon - \frac{1}{\mu^2} v \cdot \partial_i^2 u * \right] = - \frac{1}{\mu^2} \int_0^T v \cdot \partial_i^2 u \quad (\text{Eq.IV-25})$$

Pour l'instant,  $v$  n'est pas déterminé. Cette fonction sera déterminée par la condition imposant la dérivée  $\partial_\varepsilon G(\mu, \varepsilon, v)$  nulle. Cette condition s'écrit :

$$\forall h \in C^2(H_0^1(\Omega), (0, T)), \quad \int_{\Omega} \int_0^T \varepsilon h + \int_{\Omega} \int_0^T \frac{1}{\mu} \partial_t^2 h v + \nabla h \cdot \nabla v = 0 \quad (\text{Eq.IV-26})$$

Après deux intégrations par partie sur la variable temps :

$$\begin{aligned} \forall h \in C^2(H_0^1(\Omega), (0, T)), \\ \int_{\Omega} \int_0^T \varepsilon h + \int_{\Omega} \int_0^T \frac{1}{\mu} h \partial_t^2 v + \nabla h \cdot \nabla v + \int_{\Omega} \partial_t v(T) \cdot \partial_t h(T) - \partial_t v(T) h(T) = 0 \end{aligned} \quad (\text{Eq.IV-27})$$

Considérant les formulations variationnelles, il est suffisant pour la fonction  $w : t \rightarrow v(T-t)$  de satisfaire :

$$\begin{cases} \frac{1}{\mu} \partial_t^2 w - \Delta w = u - u^* \\ w = 0 \quad \text{sur } \partial\Omega \\ w(t=0) = w_t(t=0) = 0 \end{cases} : \quad (\text{Eq.IV-28})$$

Ce problème est appelé **problème adjoint**, et  $w$  désigne l'état adjoint ou l'adjoint du problème.

Nous avons ainsi  $v(t, x, y) = w(T-t, x, y)$  et comme la condition  $\partial_\varepsilon G(\mu, \varepsilon, v) = 0$  est vérifiée, nous avons :

$$\partial_\mu J = -\frac{1}{\mu^2} \int_0^T (\partial_t^2 u) v \quad (\text{Eq.IV-29})$$

Cette dérivée de la fonction de coût sera proportionnelle à l'actualisation de notre modèle à chaque itération. Des résultats similaires sont obtenus avec des approches analogues [13][15]. Nous détaillerons l'algorithme plus loin.

## 2. Modèle élastique.

Dans le cas où l'on ne fait pas l'approximation acoustique, l'équation des ondes élastiques gouvernant l'onde de cisaillement est :

$$\begin{cases} \partial_t^2 \mathbf{u}^* - \nabla \mu^* \cdot \nabla \mathbf{u}^* = 0 \\ \mathbf{u}(t=0) = \phi; \mathbf{u}_t(t=0) = \varphi \end{cases} \quad (\text{Eq.IV-30})$$

En appliquant le même raisonnement que précédemment (aux détails mathématiques près), on obtiendra :

$$\partial_\mu J = - \int_0^T \overline{\nabla \mathbf{u}} : \overline{\nabla \mathbf{v}} \quad (\text{Eq.IV-31})$$

Où : représente un produit scalaire matriciel ( $a : b = a_{ij} \cdot b_{ij}$ ) et

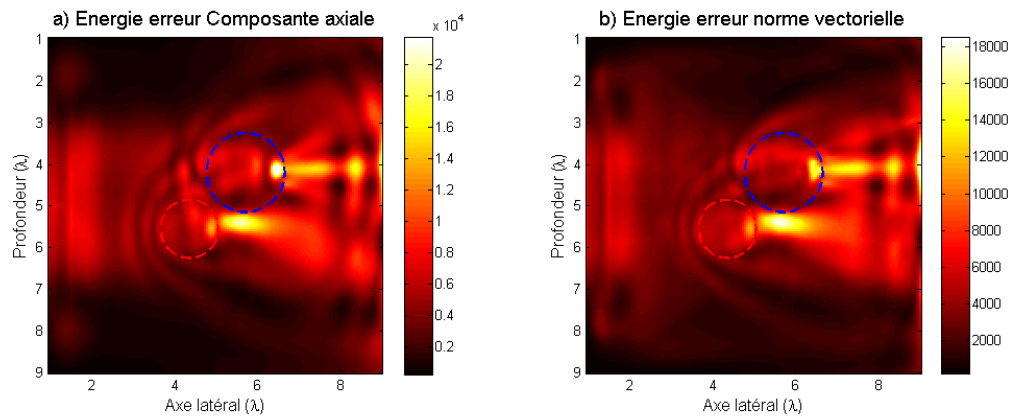
$$\overline{\nabla \mathbf{u}} = \frac{1}{2} \cdot (\nabla \mathbf{u} + \nabla \mathbf{u}^t) \quad (\text{Eq.IV-32})$$

Le développement du produit donne :

$$\partial_\mu J = - \frac{1}{4} \int_0^T \{ (\partial_x u_x \cdot \partial_x v_x + \partial_y u_y \cdot \partial_y v_y) + (\partial_x u_x \cdot \partial_y v_y + \partial_y u_y \cdot \partial_x v_x) \} \quad (\text{Eq.IV-33})$$

Des tests furent réalisés en utilisant un code de simulation par différences finies de l'équation élastique vectorielle [18]. L'inversion n'a pas fonctionné et nous n'en avons pas identifié la raison. Les simulations élastiques étant beaucoup plus lourdes que les simulations acoustiques, nous avons préféré continuer à travailler avec le code acoustique pour valider l'implémentation, comprendre la logique de l'algorithme itératif et étudier différents comportements.

On peut se demander dans quelle mesure l'approximation acoustique est applicable à une onde élastique dans notre cas. Une simulation par différences finies basée sur l'équation élastique vectorielle [18] a été réalisée dans le même milieu avec une vitesse d'onde de compression 20 fois plus grande que la vitesse de cisaillement. Sur la FIG.IV-5 est présentée l'énergie intégrée sur le temps de l'erreur entre le champ acoustique et élastique. Il existe sur les deux cartographies une focalisation de l'erreur à la sortie des deux inclusions. Cette erreur peut être due soit à la conversion de mode élastique – acoustique – élastique aux interfaces de l'inclusion, soit aux différences de coefficients de transmission entre les deux modèles. L'inversion de données expérimentales en approximation acoustique sera donc difficile.



**FIG.IV-5** Energie de l'erreur entre une onde simulée par le code acoustique et une autre onde simulée par le code élastique dans le même milieu de propagation. a) Energie de l'erreur entre champ acoustique et composante axiale du champ élastique. b) Energie de l'erreur entre champ acoustique et norme vectorielle du champ élastique.

L'algorithme de l'inversion utilisant le code acoustique est présenté en partie iv.



## ii. Définition du contraste.

En imagerie médicale, on peut considérer que la détectabilité d'une lésion par le médecin dépendra du contraste de l'image médicale. On définit le rapport contraste sur bruit (CNR, contrast to noise ratio) comme :

$$\text{CNR} = \left( \frac{\langle \mu \rangle_{\text{lésion}} - \langle \mu \rangle_{\text{fond}}}{\sqrt{1/2 \cdot (\sigma_{\mu, \text{lésion}}^2 + \sigma_{\mu, \text{fond}}^2)}} \right) \quad (\text{Eq.IV-34})$$

Où  $\langle X \rangle$  dénote une moyenne spatiale de la quantité  $X$  et  $\sigma_X$  est l'écart type spatial de la quantité  $X$ .

## iii. Définition de l'erreur de quantification.

La quantification permettrait au médecin de classer des lésions en termes de malignité. Il est donc essentiel d'être précis. Pour quantifier l'écart de quantification avec la valeur théorique de  $\mu$ , on définit l'erreur moyenne normalisée en % comme :

$$\varepsilon = \frac{\langle \mu(x, y) - \mu_{th} \rangle}{\mu_{th}} \quad (\text{Eq.IV-35})$$

Où le symbole  $\langle \rangle$  dénote une moyenne d'ensemble que l'on prendra dans les deux lésions délimitées par le contour théorique. L'écart-type  $\delta\varepsilon$  de cette erreur sera calculé comme :

$$\delta\varepsilon = \sqrt{\sum_{x,y} \left( \frac{\mu(x, y) - \mu_{th}}{\mu_{th}} \right)^2} \quad (\text{Eq.IV-36})$$

## iv. Interprétation physique et algorithmique.

L'algorithme utilisé est codé en langage Matlab® et appelle la simulation de l'équation d'onde acoustique par un programme aux différences finies dans le domaine temporel (G. Pinton, Institut d'Alembert). Ce code de simulation acoustique a pour paramètres la vitesse de propagation  $c_n = \sqrt{\mu_n}$  et la densité du milieu, fixée à 1. Il est possible d'ajouter une atténuation thermo-visqueuse [17] (cf partie D.ii.2). Les différentes étapes sont précisées ci-dessous [16]. Le lecteur peut aussi se référer au schéma de principe (cf FIG. IV-6) :

## 1. Définition du domaine de propagation.

Discrétisation du temps et de l'espace. Le domaine numérique infini est simulé par des conditions absorbantes aux bords.

Définition du domaine  $\Omega$  délimité par la boîte.

## 2. Simulation de l'expérience à inverser.

Une simulation dans le milieu numérique  $\mu^*$  à inverser est réalisée. Les données spatio-temporelles de l'onde  $u^*$  sont conservées en mémoire.

## 3. Initialisation.

Un milieu de départ est défini homogène à  $\mu_0$ . Un pas  $\Delta_0$  est choisi empiriquement.

## 4. Boucle d'itérations.

A chaque itération  $n$ , le problème direct est simulé :  $u_n = u(\mu_n)$ .

Les résidus sont calculés :  $\varepsilon = u_n - u^*$

Le problème adjoint est simulé en considérant  $\varepsilon$  comme source additive sur tous les points de la grille dans  $\Omega$  :  $v_n$

Le modèle est actualisé :  $\mu_{n+1} = \mu_n + \Delta_n \cdot \frac{1}{\mu_n^2} \int_0^T (\partial_t^2 u_n) v_n \cdot$

En pratique, la dérivée seconde sur  $u_n$  ainsi que la division par  $\mu_n^2$  influent peu sur le résultat.

Il est possible d'actualiser avec :  $\mu_{n+1} = \mu_n + \Delta_n \cdot \int_0^T u_n \cdot v_n$

## 5. Calcul de la fonction de coût.

Pour forcer la décroissance de la fonction de coût  $J$ , chaque itération est validée en calculant  $J(\mu_{n+1})$  et en la comparant avec  $J(\mu_n)$ . S'il y a eu augmentation, le pas  $\Delta_n$  est divisé par 2 et l'actualisation précédente est réalisée à nouveau. Sinon, il est multiplié par 1,1 pour accélérer la convergence.

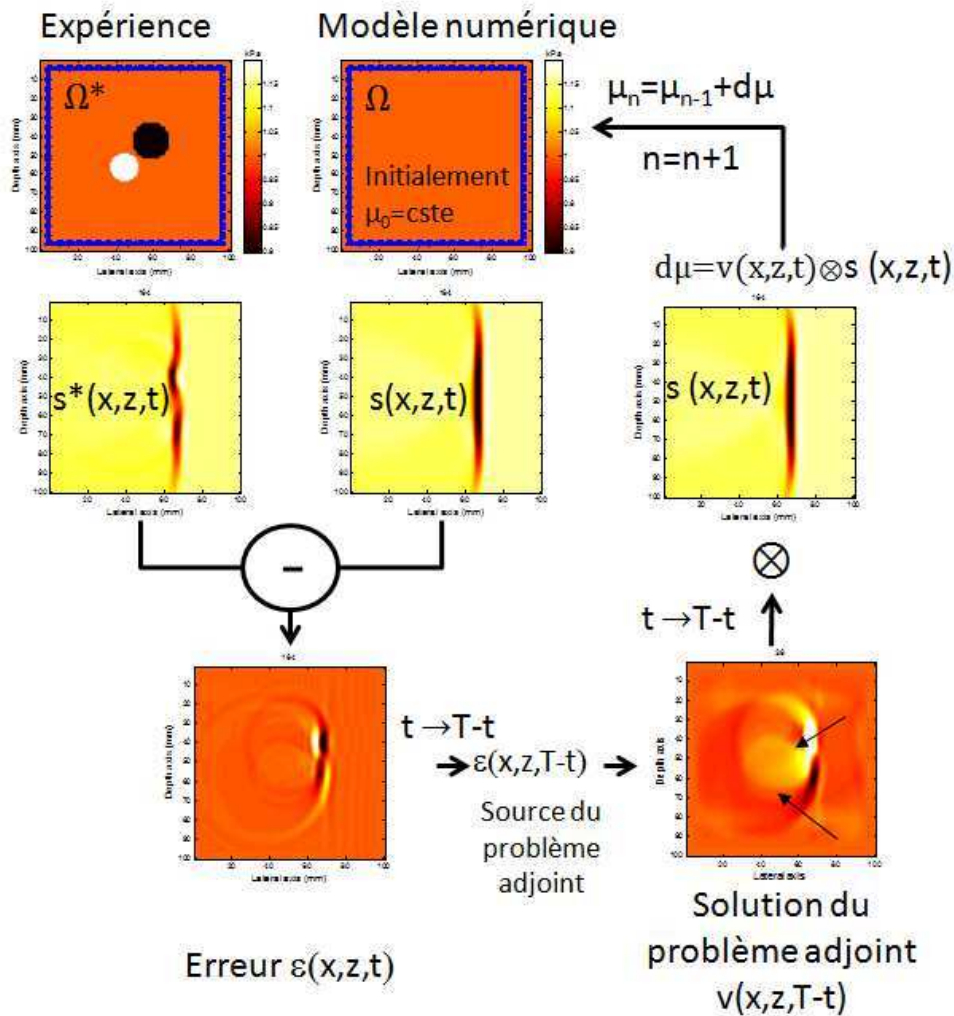


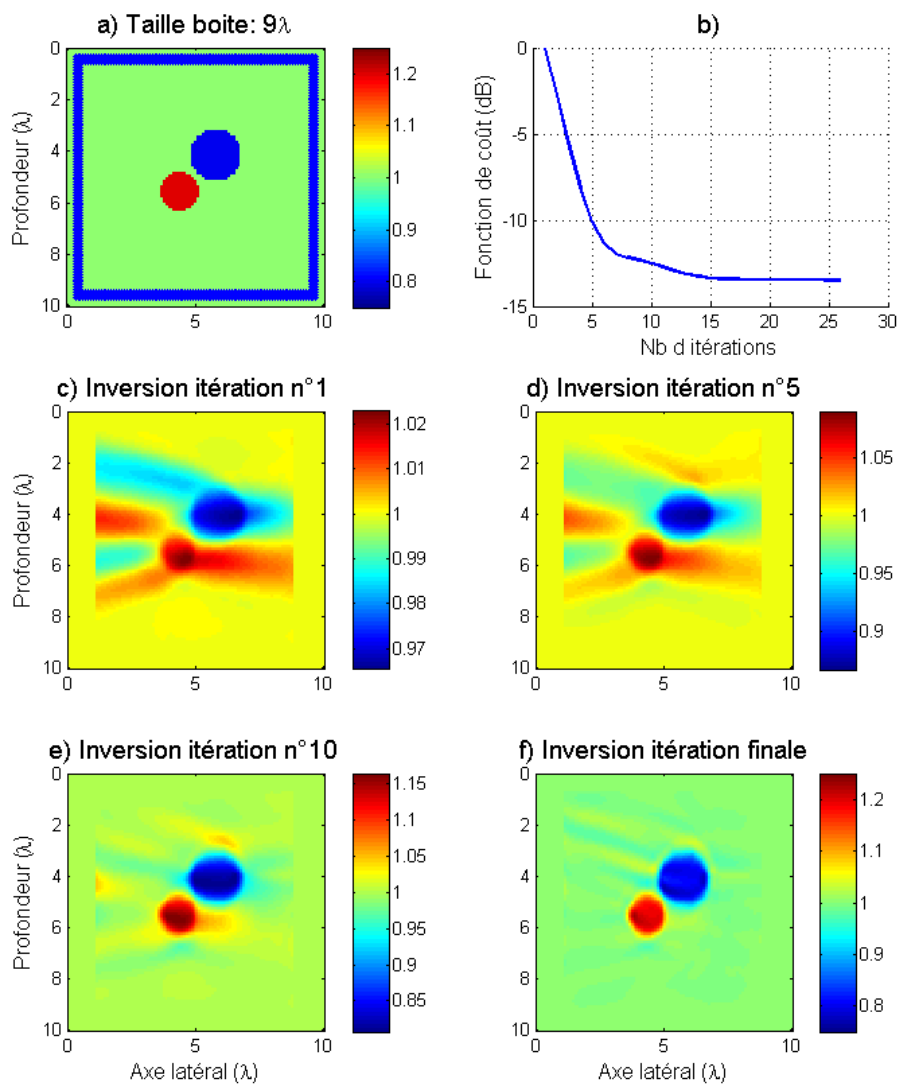
FIG. IV-6 Schéma de principe de l'approche optimale. Ce schéma est répété durant toutes les itérations.

Une itération de l'algorithme dure environ quatre secondes avec un serveur de calcul (12 cœurs i7 à 3,1GHz) pour un milieu de 100x100 pixels. Les résultats sont souvent acceptables après une dizaine d'itérations. Une implémentation du code de différences finies peut être optimisée notamment grâce au GPU des cartes graphiques. On pourrait alors envisager une telle inversion en temps réel sur un échographe relié à un cluster de calcul ou même calculée directement depuis l'échographe lui-même.

Une onde plane est émise depuis la gauche du milieu. Si le modèle numérique de départ est entièrement homogène à la valeur  $\mu_0=1$ . Les résidus sont nuls jusqu'à l'arrivée dans les

inclusions. Les résidus seront analogues à une onde diffuse et consisteront en deux ondes divergentes dont les sources sont les deux inclusions.

En mathématiques, les problèmes adjoints ne trouvent pas souvent une interprétation physique. Ici, nous avons la chance que le problème adjoint puisse être compris physiquement. C'est Albert Tarantola qui a été le premier à donner cette interprétation physique de l'adjoint de ce problème [1]. Le problème adjoint  $v$  est solution de l'équation d'onde dont les termes sources sont les résidus retournés temporellement. Le problème adjoint consiste donc à renvoyer l'erreur de modélisation en arrière dans le milieu. Le retourné temporel d'une onde divergente étant une onde convergente, on recrée une focalisation sur les deux inclusions. L'actualisation est réalisée grâce à la corrélation du champ adjoint pris dans le sens temporel direct avec le champ numérique simulé. Cette corrélation agit comme un fenêtrage spatio-temporel de l'erreur. Le signe de cette corrélation change en dépendant du fait que l'onde du modèle numérique soit en avance ou en retard par rapport à l'expérience. Cette corrélation permet donc d'éliminer le temps et d'obtenir une information spatiale sur la vitesse de propagation ou sur le module de cisaillement. Pour illustrer ceci, nous allons détailler l'inversion dans notre modèle choisi (cf FIG.IV-7).



**FIG.IV-7 Inversion du modèle choisi. a) Modèle théorique. b) Fonction de coût au cours des itérations. c)-e) Inversion à la 1<sup>ère</sup>, 5<sup>ème</sup>, 10<sup>ème</sup> itération. f) Inversion à l'itération finale (la fonction de coût n'évolue plus).**

A la 1<sup>ère</sup> itération (FIG.IV-7c)), on vérifie que le pas  $\Delta$  choisi n'est pas trop grand. On voit que l'itération donne un large fond basse fréquence tout en étant maximum au centre des deux inclusions. A la 5<sup>ème</sup> itération (FIG.IV-7d)), le fond basse fréquence commence à s'estomper et on s'est approché des bonnes valeurs de  $\mu$  au centre des inclusions. A la 10<sup>ème</sup> itération (FIG.IV-7e)), le fond a quasiment disparu et on s'approche de plus en plus du milieu réel. Enfin, on voit que les quelques décibels gagnés sur la fonction de coût à partir de la 10<sup>ème</sup> itération améliorent beaucoup le résultat. Le contraste (défini en A.ii.2) est de  $\text{CNR}=16,47$  dB et l'erreur

de quantification est de  $2,6\% \pm 3,5\%$ . Par rapport à l'algorithme de temps de vol, le contraste est donc amélioré de 6,65dB et l'erreur de quantification est 2,2 fois plus petite. La combinaison du champ lointain et du champ proche donne donc une approche quantitative intéressante qui combine contraste et quantification. Nous commenterons ces aspects dans la partie suivante.

Intéressons-nous à la robustesse de l'inversion. Lors d'une expérience, nous n'aurons aucun *a priori* sur le milieu et on peut se demander si l'inversion restera robuste si le milieu de départ est éloigné de la réalité. Dans un milieu réel, il peut y avoir différentes sources de pertes d'information et nous nous intéresserons à la robustesse dans divers cas.

## D. Inversion dans un modèle acoustique.

### i. Robustesse aux conditions initiales de l'inversion (modèle acoustique).

#### 1. Fond de vitesse non-constante.

On peut tout d'abord se demander si l'inversion fonctionnera avec l'ajout d'une variation basse fréquence du fond d'élasticité. Pour cela, on simule une onde dans un milieu avec les mêmes inclusions que le cas-type choisi mais avec l'ajout d'un fond pyramidal d'élasticité compris entre 0,7 et 1,1. Le résultat de l'inversion est présenté sur la FIG.IV-8.

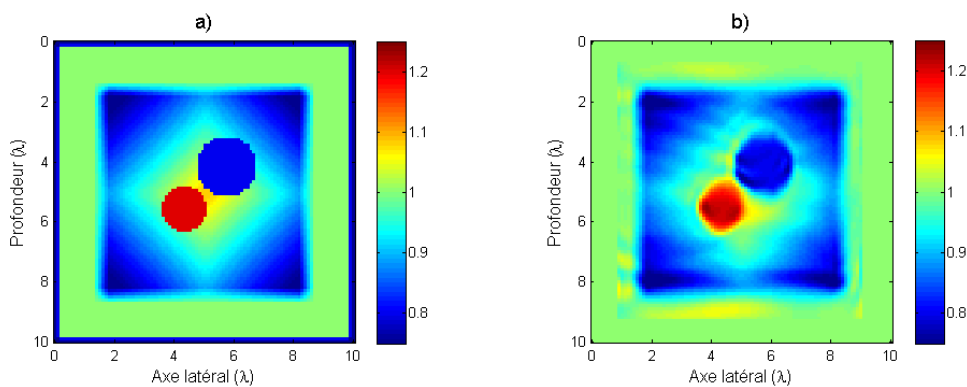


FIG.IV-8 a) Milieu théorique. b) Résultat de l'inversion optimale.

On obtient une erreur de quantification sur les deux inclusions de  $1,7\% \pm 3,6\%$ . L'inversion reste robuste à des variations basse-fréquence du fond.

## 2. Sensibilité aux conditions initiales de l'inversion.

Lorsqu'on réalise une expérience d'élasticité, on n'a pas *a priori* sur la valeur de l'élasticité moyenne du milieu étudié. Si notre valeur initiale constante est trop éloignée de la réalité, il se peut que la convergence devienne impossible. Partons d'une élasticité de 0,8 (au lieu de 1) et observons ce qui se passe. Sur la FIG.IV-9, le résultat est représenté.

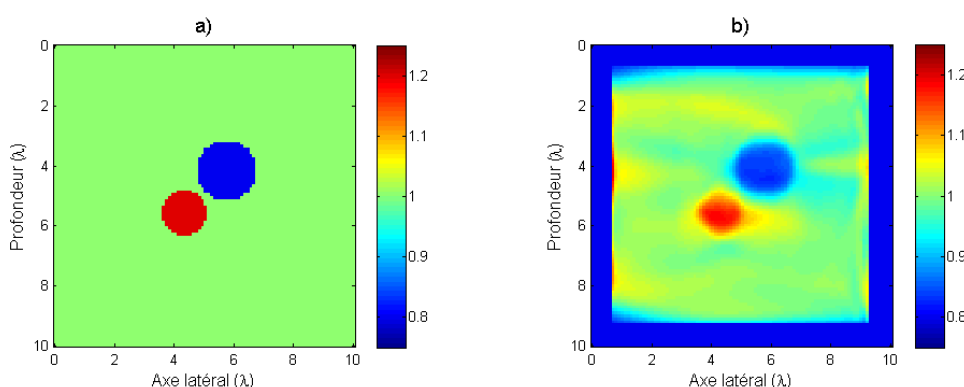


FIG.IV-9 a) Modèle théorique. b) Résultat de l'inversion avec une valeur de fond de départ erronée de 20%.

L'inversion (FIG.IV-9b)) converge bien et donne un contraste de 13,2dB et d'une erreur de quantification de  $\epsilon=6,7\%$ . Même si le résultat est un peu moins bon que celui obtenu avec le bon fond de départ, on observe qu'il y a une robustesse à cette condition. Notons que les trois lignes de sources sont placées dans un milieu faux qui n'est pas actualisé. De plus, l'inversion fonctionne si le milieu de départ comporte une valeur de  $\mu$  10% plus grande. Il y a toutefois des limites : avec un départ à 1,2, il n'y a pas convergence à moins d'introduire une régularisation. L'inversion ne converge plus pour des raisons numériques si le milieu de départ a une vitesse de propagation trop grande. En effet, le pas temporel étant imposé par la simulation dans le modèle théorique, on doit garder le même échantillonnage pour calculer l'erreur. La simulation n'est pas stable si l'échantillonnage temporel n'est pas suffisamment élevé comparé à la vitesse de départ. Nous retiendrons qu'il vaut mieux partir avec une vitesse plus faible que plus élevée.

ii. Robustesse à la perte d'information.

**1. Bruit et exemple de régularisation de Tikhonov.**

Cette méthode peut être considérée avec la présence d'un bruit dans la mesure expérimentale. Contrairement aux approches locales, la sensibilité au bruit devrait être minimale. D'une part, le problème direct est simulé depuis un contour d'où l'on propage l'onde expérimentale. Le bruit qui a une haute fréquence temporelle et/ou spatiale ne se propagera pas au-delà de quelques pixels du contour. D'autre part, notre problème adjoint cumule des sources à deux dimensions et procède ainsi à un moyennage du bruit grâce à la décorrélation du bruit entre sources proches.

Pour constater l'impact du bruit sur l'inversion, nous modélisons un bruit gaussien d'amplitude relative donnée qui vient s'ajouter à la simulation (fonction randn de matlab).

Sur la FIG. IV-10, sont représentés les résultats des différentes inversions existantes, toujours avec l'ajout de 30% de bruit. Tout d'abord, la partie a) et b) représentent les inversions optimales sans régularisation et avec régularisation. Sur les FIG. IV-10c)-d) sont représentés les résultats par la méthode du temps de vol. Un filtrage temporel de l'onde est effectué avec un filtre Butterworth d'ordre 5 à la fréquence 2,5 (la fréquence de l'onde étant adimensionnée de valeur 1). Ensuite, le filtrage directionnel [19] est appliqué sur le cas d) mais pas sur le cas c). Enfin, le temps de vol est calculé grâce à l'algorithme utilisé par Supersonic Imagine et on applique un filtre médian 2D de noyaux 3x3 sur le temps de vol avant de prendre le carré de l'inverse de cette quantité pour obtenir le module de cisaillement. L'inversion en utilisant une onde progressive et une onde régressive pour diminuer les artéfacts de diffraction est présentée en e). Pour l'inversion locale en f), la méthode a déjà été énoncée dans la partie A.ii.2.

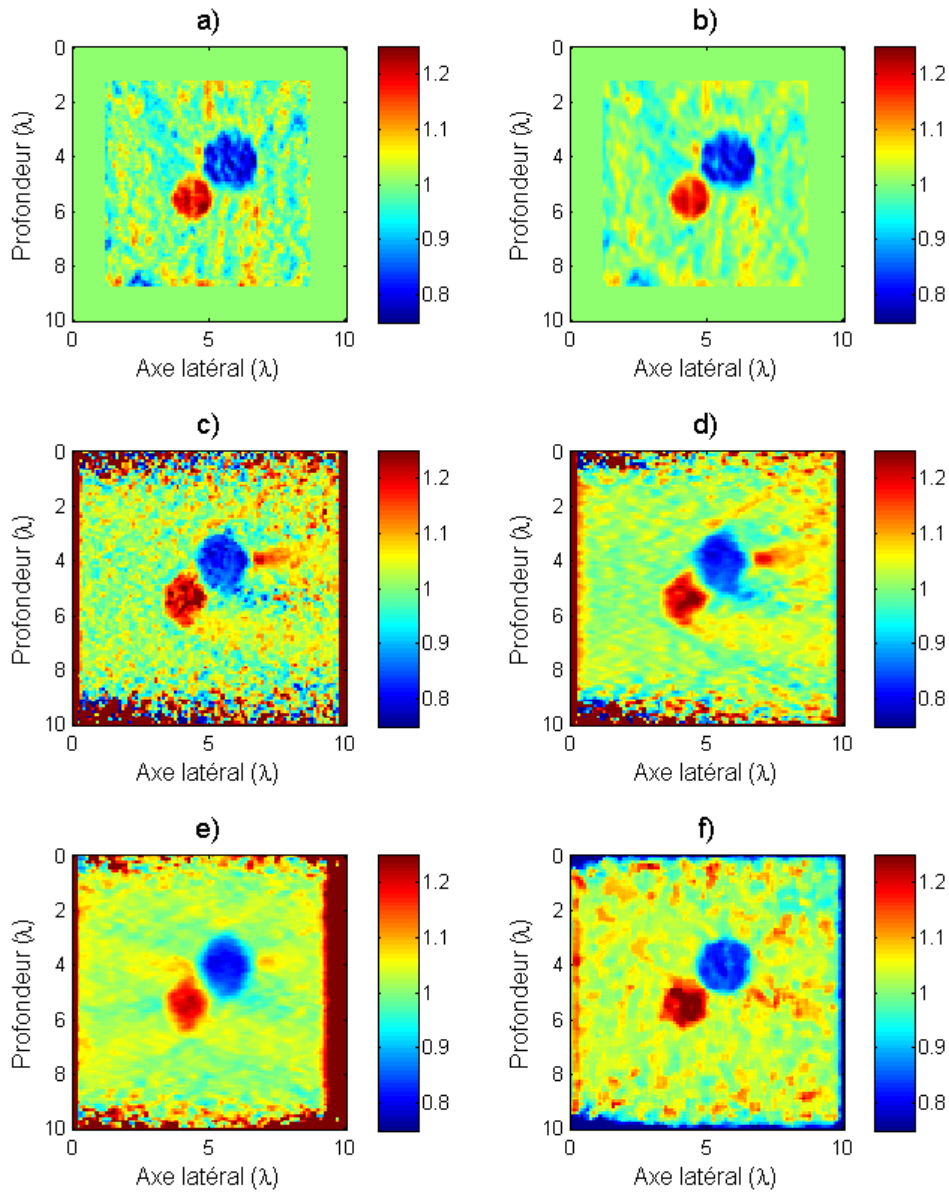
**Table I. Rapport contraste sur bruit (CNR) en dB et erreur de quantification sur la moyenne de  $\mu$  dans les inclusions.**

	CNR (dB)	$\epsilon$ (%)
a) Optimal sans filtrage temporel	11,82	3,4±4,4
b) Optimal avec filtrage temporel	13,2	3,8±3,8
c) Temps de vol sans filtre Dir.	6,5	5,7±8,1
d) Temps de vol avec filtre Dir.	9,15	5,6±6,2
e) Temps de vol avec filtre Dir. 2 ondes.	11,7	5,5±4,7
f) Inversion directe locale	10,52	4,3±6,3



Les résultats en termes de contraste (CNR) et d'erreur de quantification sur la valeur moyenne dans les inclusions sont résumés sur la Table I. On constate tout d'abord que la quantification du temps de vol est moins bonne ( $5,6\% \pm 6,2\%$  d'erreur) du fait de l'approximation de propagation unidimensionnelle et qu'il y a des artéfacts dus à la diffraction de l'onde autour de l'inclusion. Le contraste est aussi limité en présence de bruit. On constate ce que l'on avait déjà abordé dans la partie A.ii.2, à savoir que le contraste de l'inversion directe locale (f) est diminué à cause de la sensibilité au bruit de l'estimation des dérivées d'ordre 2 spatiale et temporelle. La quantification est à  $4,3\% \pm 6,3$  d'erreur. Enfin, l'approche optimale apparaît comme étant la seule technique possédant à la fois une bonne quantification (moins de 4% d'erreur avec peu de fluctuations) et un bon contraste (13,2dB). Le filtrage temporel élimine l'information ne comportant que du bruit ce qui augmente le contraste de 1,6dB. On met en évidence ici une faible sensibilité au bruit.

La technique de temps de vol est utilisée ici avec une seule onde parcourant le milieu dans une seule direction. Ces problèmes de quantifications liés à la diffraction sont minimisés par le calcul du module de cisaillement à l'aide de plusieurs ondes (typiquement 5) parcourant la zone d'intérêt dans les deux directions (vers la droite et vers la gauche). Sur la FIG. IV-10, le résultat de l'inversion par temps de vol et filtre directionnel avec 2 ondes (progressive et régressive) montre que cette astuce élimine une grande partie des artéfacts à l'extérieur des défauts mais améliore la quantification puisque l'erreur est de  $5,4\% \pm 4,7\%$ . Le contraste est rehaussé à une valeur de 11,7dB.

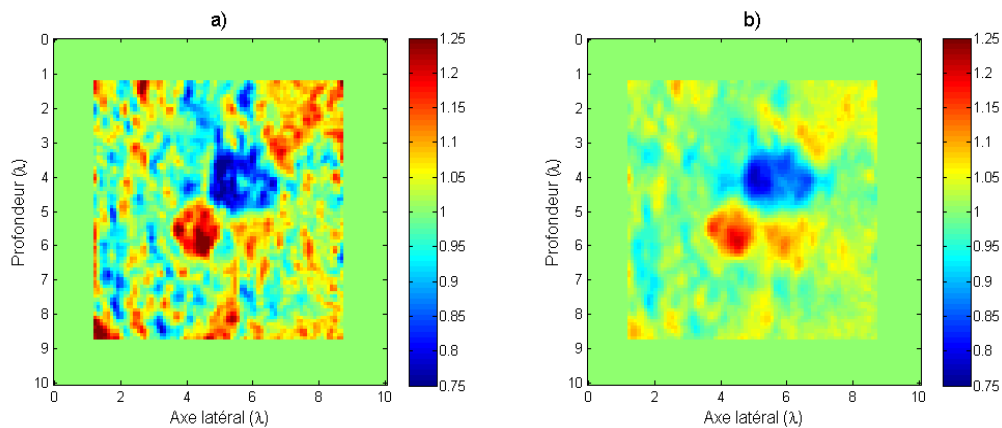


**FIG. IV-10** Comparaison des résultats d'inversion en présence de bruit (30%) avec les trois techniques existantes. a) Optimal sans filtrage temporel. b) Optimal avec filtrage temporel. c) Temps de vol sans filtre directionnel. d) Temps de vol avec filtre directionnel. e) Temps de vol avec filtre directionnel et avec 2 ondes progressive et régressive. f) Inversion directe locale. Tous ces exemples ont été traités avec les filtres spatiaux-temporels habituels aux diverses étapes.

En définitive, même si notre nouvelle méthode d'inversion nécessite un temps de calcul plus long, elle permet d'améliorer considérablement la qualité des estimations en terme de

contraste (+2,7dB par rapport à l'inversion locale) et de quantification (33% d'erreur en moins par rapport au temps de vol).

S'il on augmente le bruit à 50% sur la FIG.IV-11a), on constate tout de même que le résultat final est affecté par une forte variance spatiale. Même si les signaux ont été filtrés avec un filtre passe-bas, on voit que le fond autour des lésions varie beaucoup. Or, si on regarde le résultat à l'itération 10 sur la FIG.IV-11b), la variance du fond est beaucoup plus faible et le résultat apparaît plus acceptable. Le contraste est plus élevé de 2,4dB à l'itération 10. Les itérations suivantes n'apporteraient donc pas d'information supplémentaire.



**FIG.IV-11 a) Inversion finale en présence de 50% de bruit. b) Inversion à l'itération n°10.**

A partir de l'itération n°10, on en déduit que les résidus sont noyés dans le bruit et que le problème adjoint refocalisera à des positions non-physiques créant une variance spatiale élevée lors de l'actualisation du modèle.

Un moyen de régulariser le problème de cette variance spatiale et d'ajouter un terme dans la fonction de coût qui sera proportionnel à la variance spatiale :

$$J(u, u(\mu)) = \int_{\Omega} |u^* - u|^2 dx + \alpha \int_{\Omega} \|\nabla \mu\|^2 dx \quad (\text{Eq. IV-37})$$

où  $\alpha$  est le paramètre de Tikhonov (ici en m/Pa).

Le paramètre de Tikhonov doit être réglé dans un but précis. Rappelons que le CNR représente l'œil du médecin. Il est donc bon de régler le paramètre de Tikhonov pour maximiser le CNR. Nous considérons le même exemple que précédemment mais avec 50% de bruit et nous trouverons le paramètre de Tikhonov optimal qui maximisera le CNR. De là, nous comparerons les résultats à plusieurs niveaux de bruit.

Sur la FIG.IV-12, est représenté le CNR en fonction du paramètre de Tikhonov en échelle logarithmique. Il apparaît un gain de 3 dB en contraste pour une valeur de  $\alpha=0,15$ . On fixera donc  $\alpha$  à cette valeur.

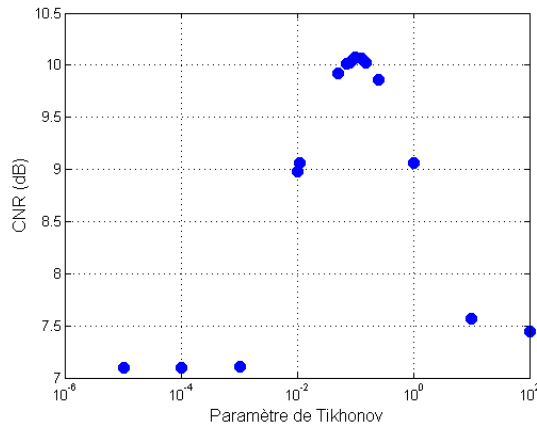


FIG.IV-12 Influence du paramètre de Tikhonov sur le contraste de  $\mu$  à 50% de bruit.

Le résultat final de l'inversion régularisée est nettement moins bruité comme le montre la FIG.IV-13b) comparé à la FIG.IV-13a) sans régularisation. Le CNR est augmenté de 3,8dB.

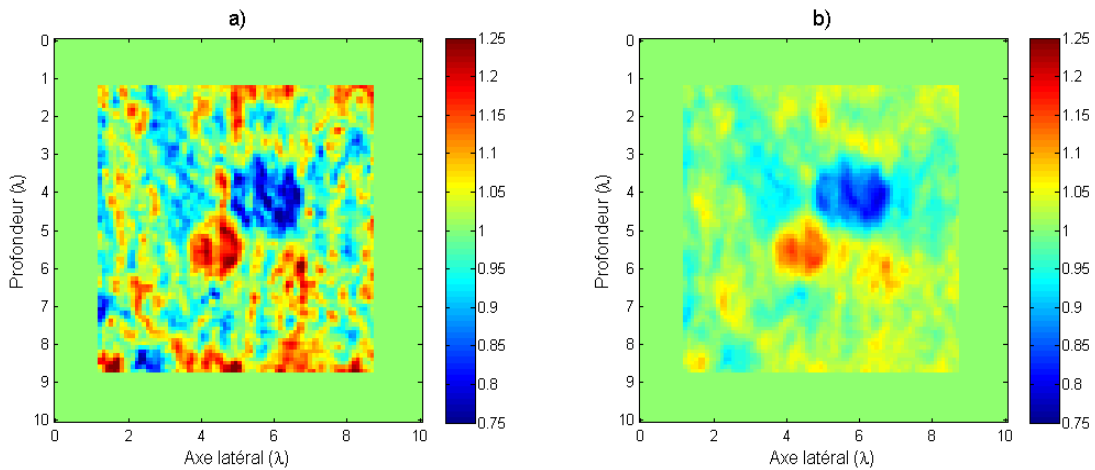
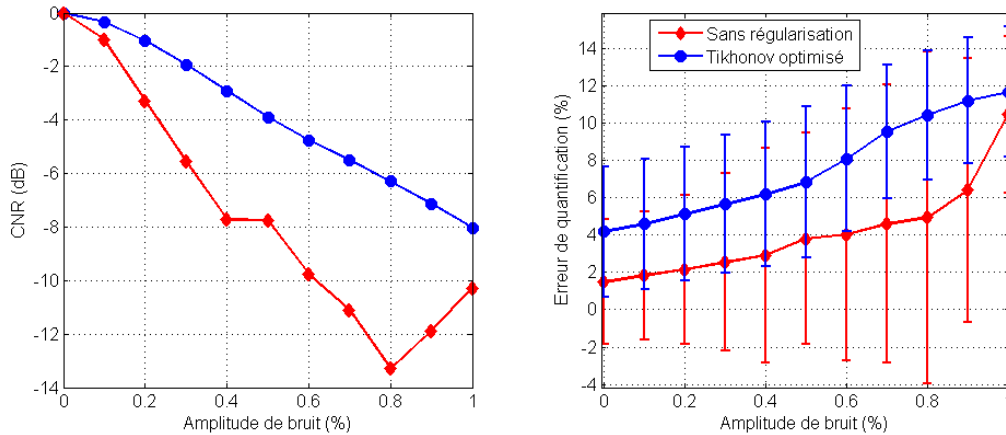


FIG.IV-13 Résultats d'inversion avec 50% de bruit sans régularisation a) et avec régularisation b).

La régularisation a été effectuée à plusieurs niveaux de bruit de 0% à 100%. Sur la FIG. IV-14a), l'évolution du CNR avec et sans régularisation pour plusieurs niveaux de bruit est

présentée. On constate une amélioration du contraste avec la régularisation pour tous les niveaux de bruit en utilisant le paramètre optimal de régularisation pour 50% de bruit. Le gain en contraste est de plus en plus fort avec le bruit jusqu'à 80%. Il est donc essentiel de régulariser quand le bruit dépasse 30%.



**FIG. IV-14 a) Evolution du CNR avec et sans régularisation en fonction de l'amplitude relative de bruit. b) Evolution de l'erreur de quantification dans les deux inclusions en fonction de l'amplitude relative de bruit.**

Cependant, le gain en contraste coûte un peu en quantification. Comme montré sur la FIG. IV-14b), l'erreur de quantification de  $\mu$  dans l'inclusion est de 2 à 4% plus élevée.

Ainsi, dans cette partie, nous avons montré que la régularisation sur la norme du gradient de  $\mu$  permettait d'augmenter le contraste mais amène un biais dans la quantification de  $\mu$  dans les lésions. Ce problème est largement rencontré dans tous les domaines de la physique et peut être appelé le « dilemme biais-variance ». Il y a donc un compromis à trouver. Si le but n'est pas d'imager, une quantification plus précise pourra être obtenue avec un autre type de régularisation. La méthode de régularisation de Tikhonov présentée ici est un exemple mais montre la flexibilité de la technique : elle agit comme un filtre passe-bas spatial de fréquence de coupure auto-ajustée qui exploite toute l'information cohérente de l'onde au dessus du bruit en optimisant de manière automatique le contraste de l'image.

Néanmoins, pour l'instant, seul le cas simple de propagation bidimensionnelle sans atténuation et sans diffraction hors-plan a été considéré. Dans la partie suivante, il s'agit de savoir dans quelle condition cette inversion totale du front d'onde fonctionne si l'on se rapproche du cas de l'Elastographie Shear Wave.

## 2. Diffraction hors-plan et atténuation.

Dans la technique Shear Wave Imaging, on génère une onde de cisaillement cylindrique à l'aide de la force de radiation ultrasonore. On obtient alors une onde dont l'amplitude décroît en  $\frac{1}{\sqrt{x-x_0}}$  où  $x_0$  est la position du push et  $x$  est la position latérale observée. A défaut d'utiliser un code de simulation de l'équation d'onde acoustique à 3 dimensions, nous simulerons la diffraction hors-plan comme une simple perte d'amplitude *a posteriori* de la simulation 2D.

La diffraction hors plan est réalisée sur la simulation du milieu expérimental. L'inversion est d'abord réalisée sans tenir compte de la diffraction sur le problème direct. Sur la FIG.IV-15a), on constate qu'un fond basse fréquence apparaît en champ proche des sources. C'est la cumulation de l'erreur due à la différence d'amplitude entre  $s$  et  $s^*$ . Quand on ajoute la diffraction après la réalisation du problème direct, on constate que l'inversion fonctionne à nouveau (cf FIG.IV-15b)).

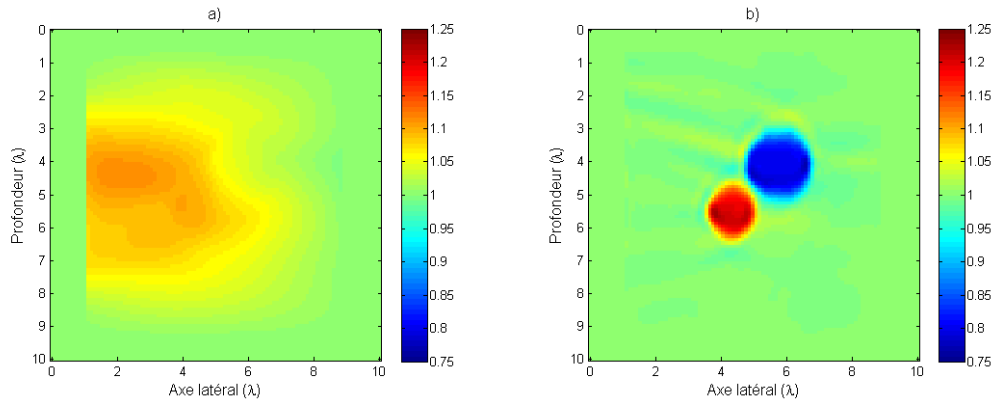
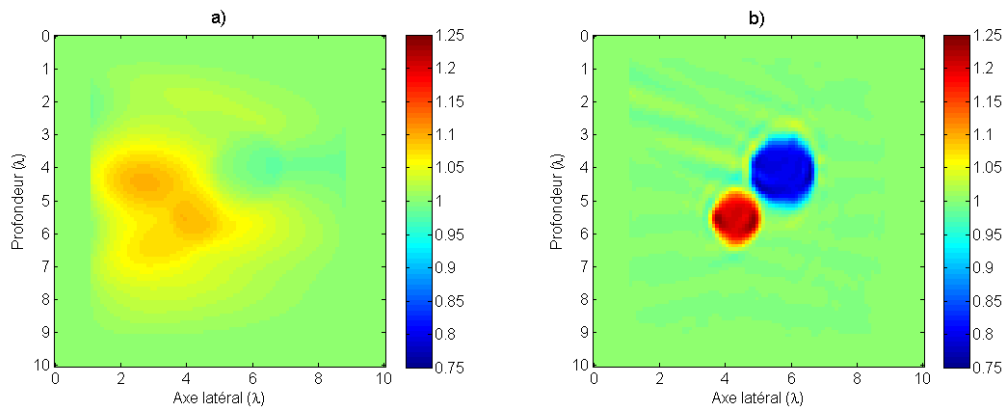


FIG.IV-15 a) Inversion sans diffraction hors-plan dans le problème direct. b) Inversion avec prise en compte de la diffraction hors-plan dans le problème direct.

Dans le code utilisé, l'atténuation peut être ajoutée au modèle de propagation sous la forme d'un terme thermo-visqueux dans l'équation d'onde :  $+\frac{\delta}{c_0^4} \frac{\partial^3 p}{\partial t^3}$  où  $\delta$  est en  $\text{Np.m}^2\text{s}^{-1}$ . [17].  $\delta$  est défini en fonction de la pulsation  $\omega$  ( $\text{rad.s}^{-1}$ ) et de l'atténuation  $\alpha$  ( $\text{Np/m}$ ) :

$$\delta = \frac{2 \cdot \alpha \cdot c_0^3}{\omega^2} \quad (\text{Eq. IV-38})$$

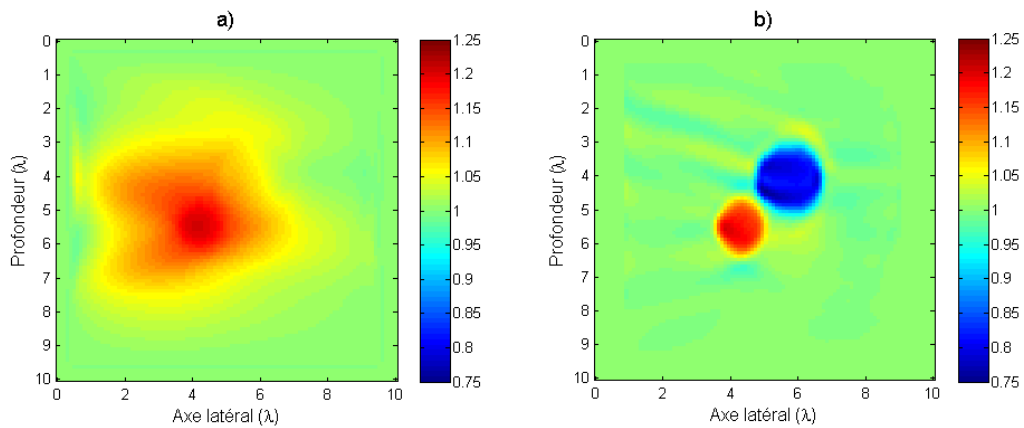
Ainsi, si on veut imposer une atténuation  $\alpha$  constante dans un milieu de vitesse de propagation  $c_0$  non uniforme, il faut normaliser par  $\delta$  en le multipliant par  $c_0^3$ . Le même principe que précédemment est appliqué à l'atténuation. On impose un champ d'atténuation constant à la simulation de l'onde expérimentale ( $-0,2\text{dB}/\lambda$ ). Puis on réalise l'inversion sans et avec atténuation (respectivement FIG. IV-16a) et b)).



**FIG. IV-16 a) Absence de convergence sans atténuation dans le problème direct. b) Inversion avec atténuation dans le problème direct ( $-0,2\text{dB}/\lambda$ ).**

On constate que l'inversion ne converge pas si l'atténuation n'est pas prise en compte. Or, l'atténuation que l'on a choisie n'est pourtant pas élevée comparée à celle endurée par les ondes de cisaillement dans le corps humain (plusieurs  $\text{dB}/\text{cm}$ ).

Il advient qu'il faut prendre en compte les phénomènes physiques de perte d'amplitude à travers tout le milieu. On peut cependant se demander s'il est possible d'inverser  $\mu$  quand il existe une atténuation dans la lésion uniquement. Si l'atténuation est suffisamment élevée, l'inversion de  $\mu$  ne converge pas si on ne prend pas en compte l'atténuation dans les deux lésions (cf FIG. IV-17).

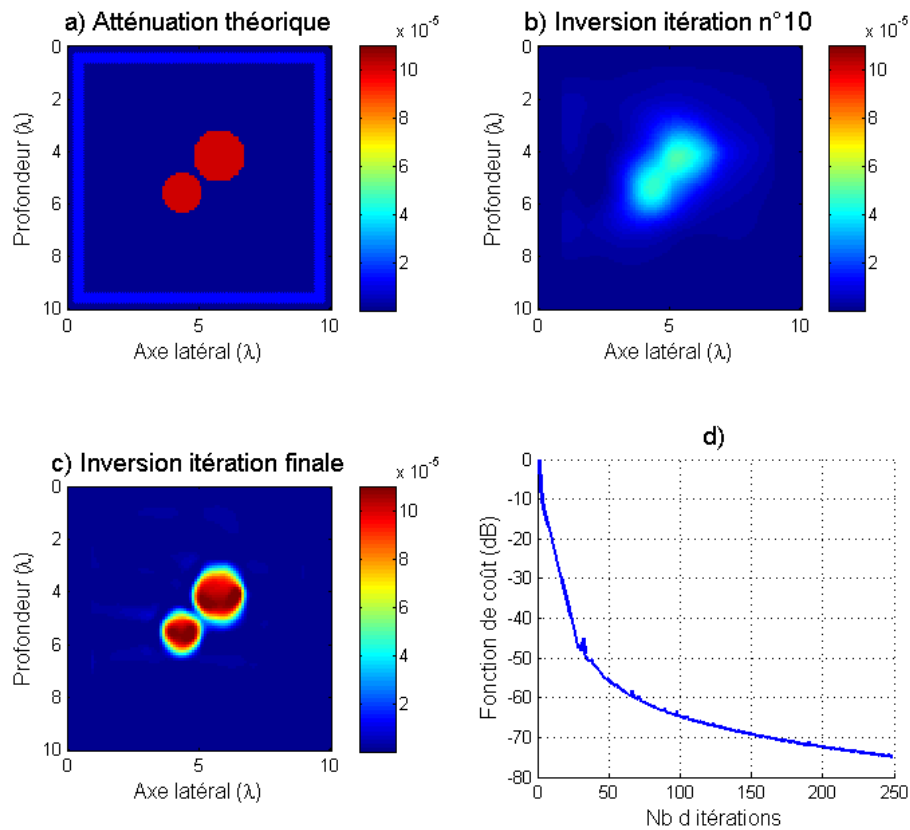


**FIG. IV-17 a) Absence de convergence sans prise en compte de l'atténuation dans les inclusions (-0,5dB/λ). b) Inversion avec la bonne atténuation dans les inclusions.**

L'inversion reste quantitative et converge si on sous-estime l'atténuation en dB/λ de 6%. Une sous-estimation de 16% entraîne une convergence partielle avec un contraste et une quantification diminués. Il est donc nécessaire d'estimer l'atténuation de manière précise.

On peut aussi inverser l'atténuation grâce à la même méthode quand le module de cisaillement est connu (cf FIG.IV-18).





**FIG.IV-18 Inversion de l'atténuation à module de cisaillement connu. a) Carte d'atténuation théorique. b) Inversion à la 10<sup>ème</sup> itération. c) Inversion à l'itération finale. d) Fonction de coût au cours des itérations.**

L'inversion de l'atténuation donne dans ce cas une erreur de quantification de  $\epsilon=11,6\%$  et un CNR de 15,33dB.

En résumé, on peut cartographier l'atténuation quand  $\mu$  est connu et on peut inverser  $\mu$  quand l'atténuation est connue. Malheureusement, l'inversion des deux paramètres n'a pas fonctionné car en utilisant la même formule de corrélation pour l'actualisation des paramètres, on ne découple pas l'évolution de la fonction de coût avec l'un et l'autre des paramètres. Une étude plus poussée devra être réalisée. Néanmoins, pour l'application de la méthode sur des données expérimentales, une méthode pourra consister en l'estimation du module de cisaillement (par exemple avec la méthode temps de vol) puis on pourra inverser l'atténuation avant de revenir sur  $\mu$  pour améliorer l'estimation. Une autre solution pourrait consister à estimer l'atténuation par une méthode directe avant de procéder à l'inversion de  $\mu$  grâce à

l'approche optimale. On peut aussi envisager des algorithmes qui jonglent entre les deux paramètres si le modèle de départ n'est pas trop éloigné de la réalité.

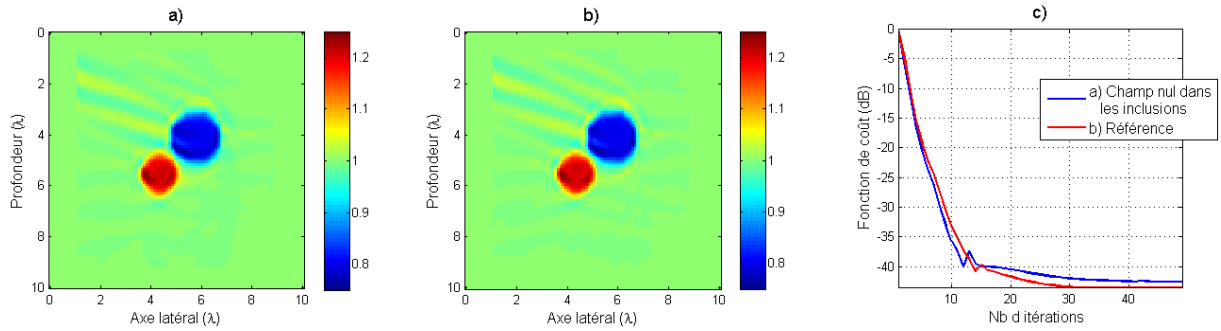
### **3. Robustesse à la connaissance parcellaire du champ.**

Le concept d'imagerie multi-onde présente de nombreux avantages. Cependant, quand une onde élastique se propage dans une zone hypo-échogène, la détection des déplacements dus à l'onde de cisaillement n'est plus possible. Ne connaissant pas le champ localement, les inversions locales n'ont pas l'information nécessaire pour l'estimation de  $\mu$ .

Une approche globale telle l'approche optimale permet de minimiser une fonction de coût dans tout le milieu indépendamment de la connaissance parcellaire du champ. Pour montrer cela, le champ simulé dans le milieu expérimental est annulé dans les deux lésions. On réalise alors l'inversion de la manière suivante :

- Le problème direct est réalisé normalement donnant  $s(x, z, t)$ .
- Un masque binaire  $M(x, z)$  défini à partir d'un seuil sur l'amplitude de  $s^*(x, z, t)$  est calculé pour détecter les zones où il n'a pas de signal.
- On définit  $\hat{s}(x, z, t) = s(x, z, t)M(x, z)$  comme le problème direct masqué.
  - L'erreur est calculée à partir de  $\hat{s}$  pour éviter d'avoir une erreur non physique dans la zone d'hypo-signal:  $\mathcal{E}(x, z, t) = \hat{s}(x, z, t) - s^*(x, z, t)$
  - Le problème adjoint est simulé.
- On calcule  $\delta\mu$  avec  $s$  et non avec  $\hat{s}$  pour que le modèle évolue dans la zone d'hypo-signal.

La FIG. IV-19a) montre le résultat de l'inversion quand le champ n'est pas connu dans l'inclusion. Il y n'a aucune différence visible (cf FIG. IV-19b)) par rapport au cas où le champ est connu dans l'inclusion. Sur la FIG. IV-19c), les deux fonctions de coût sont représentées. La vitesse de convergence n'est pas affectée par l'ignorance du champ dans les défauts. Les valeurs finales des fonctions de coût ne diffèrent que de 0,9dB.



**FIG. IV-19 a) Inversion à partir d'une onde qui est nulle dans les inclusions. b) Référence, cas normal. c) Comparaison de la convergence des deux cas a) et b).**

Ce résultat est particulièrement intéressant dans le cadre de cette thèse puisque cela montre qu'il serait possible d'obtenir des informations viscoélastiques dans une lésion d'histotripsie en vue de mieux comprendre le lien entre les changements de propriétés biomécaniques et la fragmentation des matériaux cellulaires dans le stade avancé de la lésion.

### iii. Conditions pour la super-résolution.

Grâce au concept d'imagerie multi-ondes, l'élastographie par ondes de cisaillement mesure le champ proche de l'onde de cisaillement depuis le champ lointain avec très haute résolution spatiale ultrasonore. A la rencontre d'un fort contraste, il est donc possible d'observer des ondes évanescentes de cisaillement au voisinage de l'objet rencontré, à une distance inférieure à  $\lambda$ .

Lors de notre problème adjoint à sources additives, nous cumulons donc des ondes propagatives et des ondes évanescentes dont on peut écrire la somme en amplitude cohérente comme :

$$\text{Ondes propagatives : } \iint_S \frac{1}{r} dS = \int_{r=0}^R \frac{2\pi r}{r} dr = 2\pi R \quad (\text{Eq. IV-39})$$

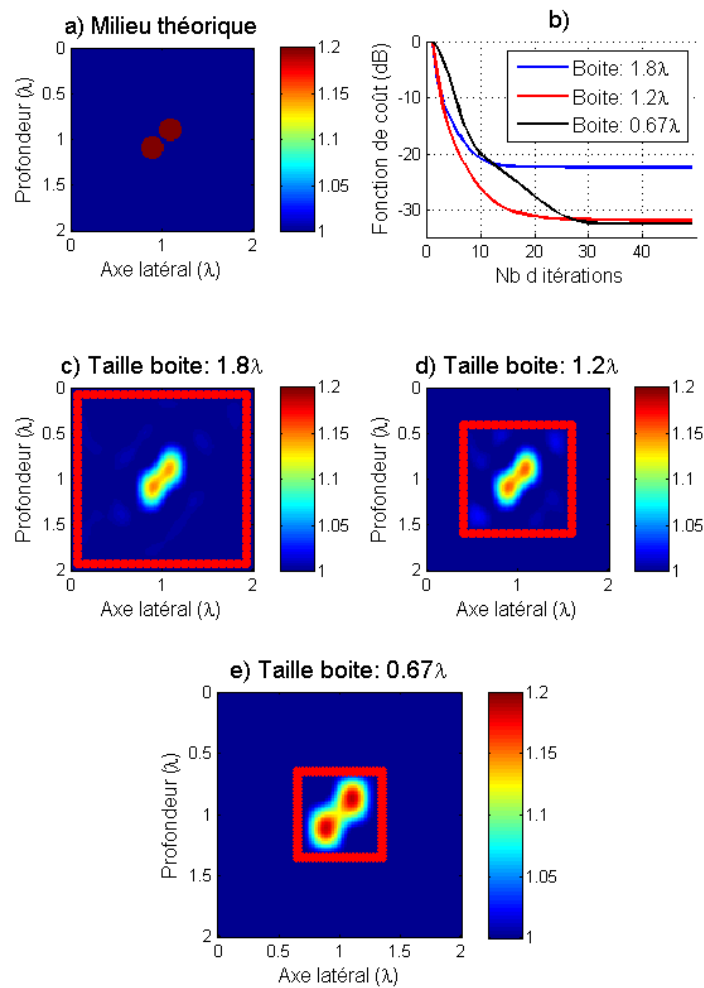
$$\text{Ondes évanescentes : } \iint_S \frac{1}{r} e^{-k_{\perp} r} r dr d\theta = 2\pi \left[ \frac{-1}{k_{\perp}} e^{-k_{\perp} r} \right]_0^R = \frac{2\pi}{k_{\perp}} (1 - e^{-k_{\perp} R}) \quad (\text{Eq. IV-40})$$

où  $R$  est le rayon de la boîte et  $k_{\perp}$  le vecteur d'onde évanescent qui est de l'ordre de  $k_{\perp} \approx 2\pi/\lambda$  avec  $\lambda$  la longueur d'atténuation des ondes évanescentes. Pour  $R \ll k_{\perp}^{-1}$ , le rapport des amplitudes évanescentes / propagatives  $\Omega$  est de :

$$\Omega = \frac{1}{k_{\perp}R} \approx \frac{\lambda}{2\pi R} \quad (\text{Eq. IV-41})$$

Ainsi, si la boîte a un rayon de l'ordre de la longueur d'onde ou inférieur, les ondes évanescentes ne sont plus négligeables et peuvent avoir une influence au cours des itérations.

Pour vérifier cela, un modèle envisageable est de placer deux défauts de taille inférieure à la limite de diffraction  $\lambda/2$  et de les séparer d'une distance inférieure à  $\lambda/2$ . L'inversion est réalisée avec une boîte de taille  $1,8\lambda$  puis  $1,2\lambda$  puis  $2\lambda/3$ . La FIG.IV-20 montre les résultats obtenus avec ces différentes tailles de boîte. Sur la FIG.IV-20a), le modèle théorique est exposé. Il s'agit de deux inclusions ( $\mu=1,2$ ) de diamètre  $\lambda/4$  et dont les centres sont espacés de  $\lambda/4$ . Sur les FIG.IV-20c) et d) où les tailles de boîte sont respectivement de  $1,8\lambda$  et  $1,2\lambda$ , on constate que l'inversion ne converge pas vers la bonne valeur et qu'on ne résout pas les deux inclusions. Sur la FIG.IV-20e) avec la boîte de taille  $2\lambda/3$ , l'inversion donne la bonne valeur maximale de  $\mu$  ( $\epsilon=16\%$ ) et les deux inclusions sont résolues.



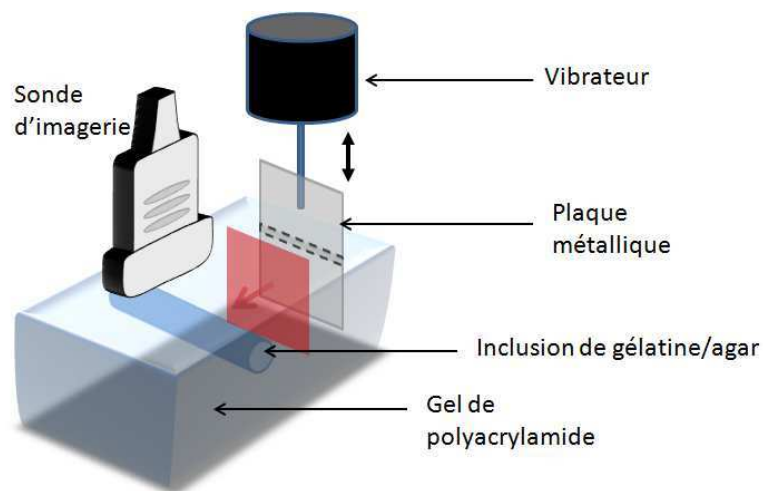
**FIG.IV-20 Inversion en régime de super-résolution. a) Modèle de propagation. b) Fonctions de coût pour les différentes tailles de boîte. c) d) e) Inversion pour des tailles de boîte de  $1,8\lambda$ ,  $1,2\lambda$  et  $0,67\lambda$  respectivement.**

Pour conclure, une boîte de taille avoisinant  $\lambda/2$  permet d'atteindre le régime de super-résolution en élastographie transitoire grâce à une densité d'onde évanescente suffisante. On peut alors réaliser l'inversion zone par zone afin de résoudre des détails qui seraient invisibles dans le régime de la limite de diffraction. L'information de champ proche est donc utilisée de manière globale. Une méthode locale verrait cette information disparaître en présence de bruit sous l'effet des filtres.

## E. Inversion optimale de données expérimentales.

### i. Modèle expérimental simplifié.

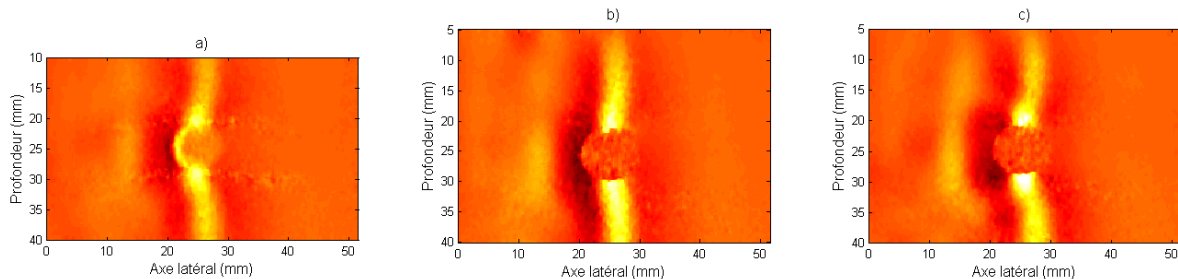
Des essais préliminaires sur des données expérimentales avec force de radiation n'ont pas été concluants. L'inversion peut ne pas fonctionner à cause de la diffraction hors plan, de l'atténuation, du fait qu'une onde élastique ne peut pas être modélisée par un modèle acoustique... Pour séparer chaque problème physique, on doit d'abord considérer un cas simple. Nous éliminons donc la diffraction hors plan en considérant un émetteur infini dans le plan transverse comme montré sur la FIG.IV-21.



**FIG.IV-21 Schéma expérimental d'élastographie transitoire unidimensionnelle. L'onde plane est représentée en rouge.**

Le gel de polyacrylamide étant un gel chimique, il est insensible à un rinçage à l'eau chaude contrairement aux gels physiques type gélatine. Plusieurs inclusions de différentes propriétés ont été réalisées. On peut ajuster le module de cisaillement en changeant la concentration de gélatine et d'agar. Ainsi, on a pu obtenir des inclusions plus molles ou plus dures que le gel de polyacrylamide dont le module est de  $\mu=9$  kPa. Le champ d'onde à l'instant de traversée de l'inclusion est montré sur la FIG. 22a) pour une inclusion molle ( $\mu=2,9$ kPa). Pour cet exemple, des diffuseurs acoustiques ont été ajoutés (2% de cellulose). La FIG. 22b) montre le champ d'onde pour la même inclusion molle de gélatine sans l'ajout de diffuseur. Il s'agit donc d'une inclusion élastique dont nous ne pouvons pas connaître les propriétés avec une inversion locale. Cette expérience nous permettra d'illustrer l'inversion avec connaissance parcellaire du champ. La FIG. 22c) montre le champ dans le cas d'une inclusion remplie d'eau. On peut voir

l'onde réfléchi rétrograde ainsi que la distorsion de l'onde plane qui contourne le liquide où aucun cisaillement n'est possible.



**FIG. 22 Onde de cisaillement à la traversée de l'inclusion pour différentes inclusions. a) Inclusion molle (2,9 kPa). b) Inclusion molle sans diffuseurs acoustiques. c) Inclusion d'eau.**

Ces différentes expériences nous permettront de tester l'inversion dans différents cas.

## ii. Les problèmes rencontrés

A ce jour, l'inversion de ces données n'a pas pu être réalisée. Nous allons énoncer plusieurs difficultés rencontrées. D'une part, nous avons vu qu'il faut bien modéliser l'atténuation du milieu. Alors que le polyacrylamide est faiblement atténuant, la gélatine peut avoir une viscosité non négligeable induisant aussi une loi de dispersion. Le problème est donc d'avoir assez de degrés de liberté dans le code de simulation par différences finies pour générer la bonne loi de dispersion.

D'autre part, nous avons établi que l'onde de cisaillement pouvait se modéliser sous l'approximation acoustique dans le cas de faibles contrastes (cf A.i). Dans notre expérience, il existe une rupture nette d'impédance et l'approximation acoustique peut ne pas être valide. Pour avoir une idée de la différence entre propagation élastique et propagation acoustique, nous avons réalisé deux simulations dans des milieux équivalents : une simulation utilisant notre code acoustique avec notre milieu test et une simulation utilisant une modélisation par différences finies dans le domaine temporel de l'équation d'onde élastique. Dans ce dernier, on peut paramétrer les deux coefficients de Lamé  $\lambda$  et  $\mu$  (ici on prendra  $\lambda=20\mu$ ). Sur la FIG.IV-5, l'erreur entre la propagation acoustique et élastique a été montrée sous la forme de l'énergie de la différence des deux champs, intégrée sur le temps.

Il apparaît que l'erreur est faible avant l'entrée dans l'inclusion ce qui valide l'assimilation de propagation acoustique et élastique dans le cas de faibles contrastes. A la

sortie de l'inclusion, une grande différence existe à la sortie ainsi qu'à droite de l'inclusion, ce qui met en évidence que la diffraction de l'onde élastique n'est pas du tout équivalente à celle de l'onde acoustique. La modélisation élastique est donc nécessaire pour l'inversion de nos données expérimentales. Cependant, le champ de déplacements n'est mesuré habituellement que dans la direction axiale. Une étude future pourra se concentrer sur l'importance de la mesure des autres composantes de déplacement, à savoir, à 2 dimensions, le déplacement latéral et à 3 dimensions, le déplacement hors-plan. Cette étude pourra permettre de quantifier les différentes conversions de modes entre modes élastiques et acoustiques et leurs importances dans l'inversion de données expérimentales.

Enfin, nos expériences ont été réalisées dans un contenant de taille limité ce qui a pu générer des réflexions de l'onde de cisaillement sur les parois. La présence de réflexions dans le plan perpendiculaire à notre plan d'imagerie peut être une source de problème, même si celles-ci ont une amplitude très faible.



## F. Conclusion

Ce chapitre nous a permis d'exposer l'intérêt à utiliser une approche variationnelle dans l'estimation du module de cisaillement en Elastographie Shear Wave. Nous disposons de beaucoup plus d'informations sur notre milieu par rapport aux sismologues puisque nous avons accès au film de la propagation de l'onde de cisaillement. Appuyé sur l'approximation acoustique, ce travail a d'abord consisté à comprendre les mécanismes de cette inversion itérative et révéler quels seront les paramètres à ignorer ou à prendre en compte dans l'inversion de données expérimentales.

Une telle approche globale, qui minimise une erreur dans tout le domaine spatio-temporel, permet une importante robustesse à la perte d'information. Tout d'abord, nous avons obtenu une meilleure quantification dans les lésions étudiées en simulation (2% d'erreur en moins) ainsi qu'un contraste amélioré de 4dB avec une présence de 30% de bruit. L'inversion possède une importante robustesse au bruit et il est possible d'utiliser des techniques de régularisation comme montré précédemment. Le domaine vaste de la régularisation n'a pas été exploré davantage mais le principe a été montré avec succès par la maximisation du contraste à bruit. L'inversion a aussi l'avantage de pouvoir être appliquée avec une connaissance partielle du champ qui correspond à une situation intermédiaire entre celle rencontrée en sismologie et celle de l'élastographie Shear Wave. Cette technique peut donc avoir un impact important dans le diagnostic de lésions élastiques et hypo-échogènes ainsi que dans le suivi de la formation de lésions induites par l'histotripsie ou d'autres techniques thérapeutiques.

Toutefois, cette inversion totale du front d'onde s'avère difficile quand on envisage de l'utiliser sur des données expérimentales. D'une part, la diffraction en dehors du plan d'imagerie doit être reproduite dans la simulation. De plus, cette diffraction hors-plan peut donner un champ différent lorsque l'onde diffracte sur une hétérogénéité. Dans ce cas, cette approche généralisable à 3 dimensions pourra être appliquée si tout le champ est connu. D'autre part, l'atténuation, et plus généralement la dispersion, pose un problème de modélisation. Sans modéliser l'atténuation, l'erreur source et le problème adjoint possèdent une partie basse fréquence qui refocalise souvent à des positions éloignées de l'hétérogénéité. Une bonne modélisation de l'atténuation est nécessaire. En outre, nous avons montré que cette inversion globale permettait une inversion parfaite dans une zone où le champ n'est pas mesurable, ce qui a tout son intérêt pour imaginer des lésions hypo-échogènes.

Enfin, nous avons montré que le régime super-résolu peut être atteint quand les ondes évanescentes participent à l'inversion avec une boîte est suffisamment petite ( $\approx \lambda/2$ ).

Expérimentalement, le fait de réduire la taille de la boîte rendra l'inversion moins stable et moins robuste par rapport au bruit. Il conviendra de choisir une taille optimale.

En définitive, nous avons pu tester notre code d'inversion sur des données expérimentales ce qui nous a permis de mieux comprendre le besoin de modéliser parfaitement la propagation de l'onde. Il faut bien modéliser les effets visqueux induisant une loi d'atténuation en fonction de la fréquence via le bon modèle rhéologique. Il faut aussi disposer d'un modèle de propagation élastique, ce qui nécessitera une étude plus poussée. Une approche transitoire serait d'utiliser un code scalaire élastique qui permettra de modéliser le terme en gradient de  $\mu$  sans tenir compte des conversions de modes et des déplacements latéraux de cisaillement.

# BIBLIOGRAPHIE

- [1] M. Fink et M. Tanter, « Multiwave imaging and super resolution », *Physics Today*, vol. 63, n° 2, p. 28, 2010.
- [2] T. Deffieux, « Palpation par force de radiation ultrasonore et échographie ultrarapide : Applications à la caractérisation tissulaire in vivo. », Université Paris-Diderot - Paris VII, 2008.
- [3] A. Tarantola, « Inversion of seismic reflection data in the acoustic approximation », *Geophysics*, vol. 49, n° 8, p. 1259–1266, 1984.
- [4] D. Royer and E. Dieulesaint, *Elastic Waves in Solids I : Free and Guided Propagation*. 2000.
- [5] L. Sandrin, M. Tanter, S. Catheline, et M. Fink, « Shear modulus imaging with 2-D transient elastography », *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control*, vol. 49, n° 4, p. 426 -435, avr. 2002.
- [6] J. McLaughlin et D. Renzi, « Shear wave speed recovery in transient elastography and supersonic imaging using propagating fronts », *Inverse Problems*, vol. 22, n° 2, p. 681-706, avr. 2006.
- [7] J. H. Rose et B. Defacio, « Eikonal approximation in elastic-wave-scattering theory », Presented at the AF/DARPA Rev. of Progress in Quantitative NDE, Boulder, Colo., 2-7 Aug. 1981, vol. -1, p. 2-7, 1981.
- [8] F.-C. Lin, M. H. Ritzwoller, et R. Snieder, « Eikonal tomography: surface wave tomography by phase front tracking across a regional broad-band seismic array », *Geophysical Journal International*, vol. 177, n° 3, p. 1091–1110, 2009.
- [9] T. H. Keho et W. B. Beydoun, « Paraxial ray Kirchhoff migration », *Geophysics*, vol. 53, n° 12, p. 1540-1546, janv. 1988.
- [10] Baysal, E., Kosloff, D., and Sherwood, J.W.C., 1983, *Reverse time migration: Geophysics*, 48, 1514-1524.
- [11] A. Tarantola, *Inverse Problem Theory and Methods for Model Parameter Estimation*. Society for Industrial and Applied Mathematics, 2005.
- [12] O. Talagrand et P. Courtier, « Variational Assimilation of Meteorological Observations With the Adjoint Vorticity Equation. I: Theory », *Quarterly Journal of the Royal Meteorological Society*, vol. 113, n° 478, p. 1311–1328, 1987.
- [13] A. Fichtner, H.-P. Bunge, et H. Igel, « The adjoint method in seismology—: II. Applications: traveltimes and sensitivity functionals », *Physics of the Earth and Planetary Interiors*, vol. 157, n° 1-2, p. 105-123, août 2006.
- [14] J. Tromp, C. Tape, et Q. Liu, « Seismic tomography, adjoint methods, time reversal and banana-doughnut kernels », *Geophysical Journal International*, vol. 160, n° 1, p. 195–216, 2005.
- [15] R.-E. Plessix, « A review of the adjoint-state method for computing the gradient of a functional with geophysical applications », *Geophysical Journal International*, vol. 167, n° 2, p. 495–503, 2006.
- [16] Habib Ammari, Pierre Garapon , François Jouve. Separation of scales in elasticity imaging: a numerical study, *Journal of Computational Mathematics*, 2010,V28(3): 354-370, 2010.

- [17] G. Pinton, J. Dahl, S. Rosenzweig, et G. Trahey, « A heterogeneous nonlinear attenuating full-wave model of ultrasound », IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control, vol. 56, n°. 3, p. 474 -488, mars 2009.
- [18] G. Pinton, J.-F. Aubry, E. Bossy, M. Muller, M. Pernot, et M. Tanter, « Attenuation, scattering, and absorption of ultrasound in the skull bone », Medical Physics, vol. 39, n°. 1, p. 299-307, 2012.
- [19] T. Deffieux, J.-L. Gennisson, J. Bercoff, et M. Tanter, « On the effects of reflected waves in transient shear wave elastography », IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control, vol. 58, n°. 10, p. 2032 -2035, oct. 2011.



## Chapitre V.

### Cavité à retournement temporel réglable pour la génération d'impulsions ultrasonores de forte amplitude. Application à l'histotripsie.

#### Sommaire

Chapitre V. Cavité à retournement temporel réglable pour la génération d'impulsions ultrasonores de forte amplitude. Application à l'histotripsie.....	173
A. Les cavités solide et ouverte. ....	176
i. La cavité solide.....	176
ii. La cavité remplie d'eau. ....	177
iii. Retournement temporel 1-bit. ....	178
iv. Modèle du bruit shot. ....	180
B. Le concept de cavité à coefficient de transmission réglable.....	181
i. Principe. ....	181
ii. Choix du milieu multi-diffuseur. ....	182
iii. Comparaison des différents concepts (Simulations). ....	186
C. Validation expérimentale de la cavité à RT réglable. ....	188
i. Présentation de la cavité. ....	188
ii. Epaisseur du milieu diffusant dans la configuration A. ....	189
iii. Epaisseur du milieu diffusant optimale et effet de l'angle d'insonification dans les configurations A et B. ....	190
iv. Effet de la largeur des émetteurs. ....	191
v. Angulation du faisceau.....	193
D. Améliorations de la cavité réglables et mesures de fortes pressions.....	196
i. Lentille acoustique pour focaliser dans l'élévation.....	196
ii. Réflecteur parfait : interface eau/air.....	199

iii.	Mesures de pression à forte puissance. ....	201
iv.	Conclusions sur le concept de cavité réglable. ....	203
E.	La cavité tri-sonde : un premier pas vers le traitement clinique. ....	204
i.	Nécessité de la focalisation 3D. ....	204
ii.	Présentation de la cavité tri-sonde. ....	204
iii.	Lentille acoustique TPX/PDMS. ....	206
iv.	Réalisation de la cavité tri-sonde. ....	210
v.	Validation de la lentille TPX/PDMS. ....	211
vi.	Génération d'impulsions grâce à la cavité tri-sonde. ....	212
F.	Conclusion. ....	213
	Bibliographie .....	214

Dans les applications de lithotripsie et d'histotripsie, des systèmes de puissance émettent et focalisent des ondes ultrasonores de très forte amplitude. L'histotripsie a besoin d'atteindre le seuil de cavitation au foyer (environ -15MPa à 660kHz [1]). Si le point de focalisation n'est pas déplacé la lésion créée, est de l'ordre 2 à 4mm. En vue de traiter de larges zones, il est nécessaire de déplacer le faisceau. Une première solution est de déplacer l'émetteur de manière mécanique. Cette solution pose des problèmes quand vient le traitement sur le patient (contact acoustique, accessibilité, rapidité du traitement...). Une angulation électronique du faisceau permet de garder le système fixe et de traiter rapidement une zone étendue. La solution la plus commune serait d'utiliser un réseau 2D d'émetteurs de forte puissance avec un très grand nombre d'éléments (>500) contrôlés par des électroniques multi-voies. Ces systèmes permettent en effet de générer des lésions d'histotripsie *in vivo* avec succès. Néanmoins, l'angulation du faisceau d'un réseau sphérique est limitée géométriquement dans une zone de quelques millimètres autour de la focale naturelle à cause de la directivité des transducteurs qui ont nécessairement des diamètres allant de 3 à 10  $\lambda$  pour garantir une surface active suffisante sans augmenter le nombre d'éléments de manière rédhibitoire. La compagnie Insightec fabrique des sondes thérapeutiques de 1024 éléments. Même si des groupes envisagent aujourd'hui des sondes à 16000 éléments pour différents types de thérapie ultrasonore [3], il existe une autre solution bien moins coûteuse : les Cavités à Retournement Temporel (CRT) (Montaldo *et al.* [4]-[6], Sarvazyan *et al.* [7][8] et Haworth *et al.* [9]). La focalisation par retournement temporel (RT) est une méthode adaptative qui bénéficie du désordre d'un milieu en fournissant une focalisation spatio-temporelle dynamique sur un large champ de vue avec un nombre limité d'éléments. L'utilisation d'une CRT permet la création d'une multitude de sources acoustiques virtuelles grâce aux réverbérations dans la cavité.

En 1997, une expérience de focalisation par RT dans un guide d'onde a montré les avantages d'un milieu borné pour affiner le point focal [10]. Habituellement, la focalisation par RT se réalise en deux étapes. Un signal large bande de courte durée est émis d'une source et est enregistré par un réseau de récepteurs [11]. Ces signaux sont ensuite retournés temporellement et réémis depuis le réseau, utilisé cette fois comme un réseau d'émission. En exploitant l'invariance par RT et la réciprocity spatiale de l'équation d'onde, les signaux refocalisent temporellement et spatialement sur la source initiale. Ainsi, le RT fournit un moyen élégant d'appliquer des signaux temporels complexes sur chaque élément de la CRT pour créer une multitude d'éléments virtuels et refocaliser de manière optimale sur une cible donnée. Au lieu d'utiliser une distribution spatiale étendue d'éléments, la plupart de la complexité de l'onde transmise peut être convertie dans la dimension temporelle.

Dans ce chapitre, nous allons introduire un nouveau concept de CRT avec son optimisation pour viser les applications d'histotripsie. Nous utiliserons une sonde d'échographie



à 1,5MHz contrôlée par une baie à retournement temporel (128 voies d'émission entièrement programmables, Corelec) qui a été utilisée au laboratoire pour les premières expériences d'imagerie ultrarapide et d'Elastographie Shear Wave. Mais tout d'abord, introduisons les différents types de CRT existantes. Nous verrons de plus comment optimiser cette cavité pour obtenir le coefficient de transmission optimal dans le cadre de l'histotripsie.

## A. Les cavités solide et ouverte.

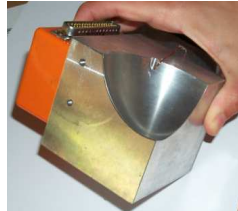
### i. La cavité solide.

Un autre avantage des CRT réside dans l'amplification en amplitude de l'impulsion de focalisation par re-compression temporelle du signal transmis très long ( $\sim 1\text{ms}$ ) en une impulsion très courte au foyer ( $\sim 1\mu\text{s}$ ). Montaldo *et al.* [6] ont utilisé une cavité solide en duralumin pour focaliser une impulsion ultrasonore dans l'eau (cf FIG.V-1). Cette expérience a permis de réaliser la preuve de concept, cependant l'amplitude de pression au foyer restait limitée car cette cavité fermée a fortement limité l'énergie transmise dans le milieu cible. Il a été montré que les ondes longitudinales initiales étaient converties graduellement en ondes de cisaillement jusqu'à qu'elles deviennent prépondérantes. Une partie des ondes de cisaillement peuvent être reconverties à l'interface en onde de compression. Cependant, la rupture d'impédance acoustique franche à l'interface, qui fournit un haut facteur de qualité (Q) au résonateur, limite fortement la transmission de l'impulsion ( $T\sim 0,1$ ) vers le milieu cible.



**FIG.V-1** La cavité à retournement temporel solide pour l'émission d'impulsion de forte amplitude (Montaldo *et al.*). A gauche, les émetteurs sont collés sur le bloc de métal. A droite, la sortie de la cavité. D'autres cavités de diamètres différents sont présentes en haut et en bas sur la photo.

Il fut possible d'appliquer ce concept à l'imagerie échographique à trois dimensions avec des performances acceptables [4] [5] en utilisant la CRT pour focaliser à l'émission en tout point du volume. Etant donné le faible niveau du signal rétrodiffusé dans la cavité, la réception était réalisée au moyen d'un élément piézoélectrique placé en dehors de la cavité.

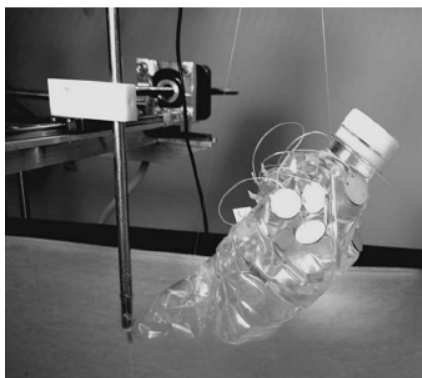


**FIG.V-2 Cavité solide pour l'échographie tridimensionnelle.**

A l'opposé, Sarvazyan *et al.* ont étudié les propriétés de focalisation d'une CRT remplie d'eau.

#### ii. La cavité remplie d'eau.

Ce réverbérateur était composé d'une cavité réverbérante remplie d'eau réalisée à l'aide d'une bouteille en plastique entourée d'air et ouverte à l'une des extrémités [8]. Ce dispositif a été montré capable de générer un ou plusieurs foci et de les anguler électroniquement à une distance considérable hors de l'axe du système sans générer des lobes de réseau ou des maxima secondaires d'intensité. Cependant, cette cavité ouverte n'a pas montré d'amélioration significative de l'amplitude de pression au foyer puisque ce dispositif agissait comme un résonateur à faible facteur de qualité avec de fortes pertes (cf FIG.V-3). La bouteille froissée a donné de meilleures focalisations qu'une bouteille intacte ou qu'une bouteille où des réflecteurs de type bille de verre ou galets ont été posés aléatoirement à l'intérieur [7].



**FIG.V-3 La cavité ouverte remplie d'eau (Sarvayan *et al.*). Une bouteille d'eau est froissée et des émetteurs ultrasonores sont collés dessus. Seule la sortie de la bouteille est en contact avec la surface de l'eau, la bouteille étant remplie d'eau.**

On a donc d'un côté une cavité solide à longue réverbération mais à faible transmission et de l'autre côté, une cavité à faible réverbération mais à forte transmission. Dans ce chapitre, on se propose d'introduire un nouveau concept de cavité dont le coefficient de transmission aura une valeur intermédiaire entre ceux des deux concepts existants.

### iii. Retournement temporel 1-bit.

On peut se demander si le RT classique est la meilleure technique de focalisation. De fait, le RT est un filtre adapté. Le RT maximise la pression au point de focalisation en fonction de l'énergie envoyée. Une autre technique de focalisation est le filtre inverse [12]. Cette technique peut améliorer la focalisation en termes de lobes secondaires et de largeur focale mais le coût à payer est cher en termes de rendement. En effet, la technique dépensera beaucoup d'énergie à améliorer la focalisation et n'est pas donc adaptée dans notre cas où l'on veut maximiser la puissance. Toutefois, Derode *et al.* ont introduit le retournement temporel 1-bit comme étant un moyen d'augmenter l'amplitude de focalisation obtenue par RT classique [13]. Cela consiste à appliquer aux signaux réémis une quantification 1-bit : (+1 si  $s(-t) > 0$  et -1 si  $s(t) < 0$ ). A travers un milieu multi-diffuseur, Derode *et al.* ont montré que l'impulsion recompressée était amplifiée de 12dB alors que les résolutions temporelles et spatiales restaient les mêmes. Cela signifie que la focalisation par RT n'a pas besoin de l'information d'amplitude pour être efficace. Par ailleurs, le RT 1-bit permet d'émettre plus d'énergie. Un autre avantage du RT 1-bit est de pouvoir utiliser des pulsers électroniques à faible coût.

Le retournement temporel 1-bit est-elle la meilleure des techniques pour obtenir une pression maximale ? Sachant que notre électronique est limitée à l'émission par un voltage

donné  $+V/-V$ , il faut prendre en compte la renormalisation des signaux dans les cas du RT et du RT-1bit.

Soit  $s(t)$  le signal réverbéré enregistré lors de la phase aller. Grâce à la réciprocité, la réponse impulsionnelle (fonction de Green) de la source au réseau est la même que celle du réseau à la source. Ainsi, le signal recréé sur la source après RT s'écrit :

$$r(t) = s(\theta) \otimes s(-\theta) \quad (\text{Eq. V-1})$$

où le signe  $\otimes$  désigne l'opération de convolution. Le RT agit comme une auto-corrélation sur le signal. En pratique, pour maximiser l'amplitude émise, les signaux sont normalisés sur les  $N$  voies disponibles:

$$r(t) = \sum_{i=1}^N \frac{1}{M_i} s_i(\theta) \otimes s_i(-\theta) \quad (\text{Eq. V-2})$$

Considérons maintenant que les signaux renvoyés sont quelconques : notons-les  $h(t)$ . L'amplitude de pression obtenue est notée :

$$r_0 = \left| \int s(t)h(t)dt \right| \quad (\text{Eq. V-3})$$

Par l'inégalité de Cauchy-Schwartz, il est possible d'écrire:

$$r_0 = \left| \int s(t)h(t)dt \right| \leq \int |s(t)h(t)|dt \leq \int |s(t)||h(t)|dt \quad (\text{Eq. V-4})$$

Or, on peut supposer que  $|h(t)|$  ne peut pas dépasser une certaine valeur  $V$  imposée par notre électronique. De plus, on peut écrire  $|s(t)| = \text{sign}(s(t)).s(t)$ .

D'où finalement:

$$r_0 = \left| \int s(t)h(t)dt \right| \leq \int |s(t)h(t)|dt \leq \int |s(t)||h(t)|dt \leq \int V.\text{sign}(s(t)).s(t).dt \quad (\text{Eq. V-5})$$

On obtient l'égalité quand  $h(t) = V.\text{sign}(s(t))$ , c'est-à-dire quand on réalise le RT-1bit. Ceci montre que le RT-1bit est la technique optimale qui maximisera le niveau d'amplitude de la focalisation dans notre problématique.

#### iv. Modèle du bruit shot.

Introduit par Derode *et al.*, le modèle du bruit shot permet de manipuler les signaux diffusés dans un milieu multi-diffuseur d'ordre élevé [13]. Les signaux sont décrits comme des variables aléatoires. Le bruit shot consiste à écrire la réponse impulsionnelle du milieu comme une somme de signaux élémentaires qui ont un temps d'arrivée aléatoire.

$$s(t) = \sum_i e(t-t_i) \quad (\text{Eq. V-6})$$

où  $e(t)$  est la réponse impulsionnelle acousto-électrique de la source convoluée à celle du récepteur. Le désordre doit être suffisamment grand pour que le signal  $s(t)$  soit une somme de nombreuses variables aléatoires indépendantes pouvant être traitée comme une réalisation d'un processus gaussien via le théorème de la limite centrale. On peut alors écrire la variable aléatoire associée au signal comme un signal gaussien non-stationnaire de moyenne nulle et possédant une variance  $\sigma^2(t)$  qui représente l'enveloppe du signal  $s(t)$ . Il en découle les espérances d'amplitude de focalisation par RT et par RT-1bit :

$$E\{r(t)\} = \frac{1}{M} \rho(t) \int \sigma^2(\theta) d\theta \quad (\text{Eq. V-7})$$

$$E\{u(t)\} = \sqrt{\frac{2}{\pi}} \rho(t) \int \sigma(\theta) d\theta \quad (\text{Eq. V-8})$$

où  $\rho$  est le coefficient de corrélation entre  $s(t_1)$  et  $s(t_2)$  et le symbole  $E\{\}$  réfère à une moyenne d'ensemble.

*Cas particulier* : Si l'on suppose que la coda décroît exponentiellement dans le temps, on peut écrire  $\sigma(t)$  comme :

$$\sigma(t) = M u(t) e^{-\alpha t} \quad (\text{Eq. V-9})$$

où  $M$  est la valeur du maximum de l'amplitude de la coda  $s(t)$  (réponse impulsionnelle),  $u(t)$  est la fonction de Heavyside,  $\alpha$  est l'inverse du temps caractéristique ( $s^{-1}$ ).

$$E\{r(t)\} = \frac{M}{2\alpha} \rho(t) \quad (\text{Eq. V-10})$$

$$E\{u(t)\} = \sqrt{\frac{2}{\pi}} \frac{M}{\alpha} \rho(t) \quad (\text{Eq. V-11})$$

La pression du signal retourné temporellement est dépend donc autant de la compression temporelle, représentée par le temps de décroissance  $1/\alpha$ , que de la transmission de la cavité, qui est proportionnelle à  $M$ . En conséquence, nous allons optimiser une CRT pour trouver le meilleur compromis entre transmission et réverbération.

## B. Le concept de cavité à coefficient de transmission réglable.

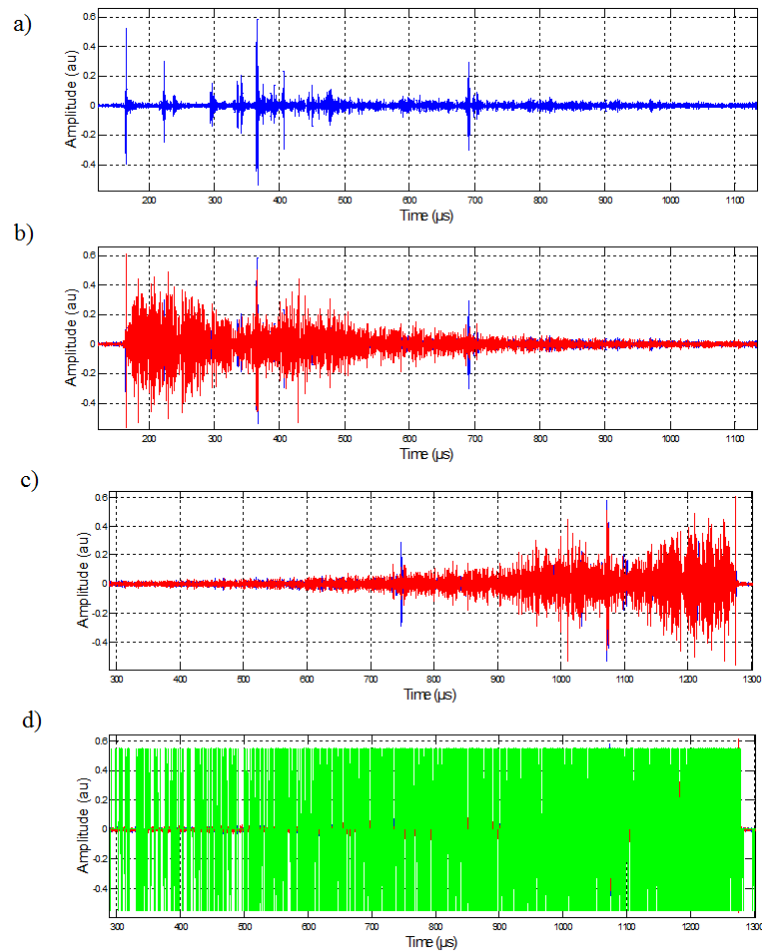
### i. Principe.

La cavité de départ sera une cavité d'eau pour assurer un bon couplage avec le milieu cible. Cette cavité sera placée dans l'eau et aura pour but de focaliser à une certaine distance de son ouverture ( $f/D \approx 1$ ). Un exemple de réponse impulsionnelle d'une cavité remplie d'eau est montré sur la FIG.V-4a). On distingue clairement les différents temps de vol correspondant à différentes réflexions sur les parois de la cavité. De plus, il n'y a aucun signal entre ces temps d'arrivée. On veut donc une façon simple de rendre ces temps d'arrivées aléatoires tout en diminuant le coefficient de transmission moyen à une valeur. L'idée repose alors sur le concept de milieu effectif composé d'un mélange de réflecteur et d'eau à densité variable. En 1995, Derode *et al.* ont montré que le retournement temporel était robuste à travers un milieu multi-diffuseur d'ordre élevé constitué de tiges d'acier disposées aléatoirement [14].

### ***Les bases de la Cavité à retournement temporel réglable :***

Prenons une forêt de tiges métalliques de positions aléatoires et de taille comparable à la longueur d'onde et plaçons ce milieu à la sortie de la cavité sur toute l'ouverture. Sur la FIG.V-4b), l'effet de cet ajout est montré. L'enveloppe du signal est lissée et les temps d'arrivée sont rendus aléatoires. Tout en gardant une géométrie de cavité simple, la forêt de tige ferme la cavité d'une manière intermédiaire en générant un désordre d'ordre élevé comme souhaité. En outre, les paramètres du milieu multi-diffuseur sont facilement contrôlables : diamètre de tige, densité de diffuseur, épaisseur du milieu... Il advient que l'on pourra optimiser la CRT pour obtenir le meilleur compromis entre la transmission et la dispersion temporelle.

Une fois, les signaux enregistrés, ils sont d'abord retournés temporellement (cf FIG.V-4c)) puis le cas échéant, encodé sur un bit à trois états (-1, 0, +1) dépendant du signe et du niveau de bruit des signaux pour le RT-1bit.



**FIG.V-4 a) Réponse impulsionnelle d'une cavité remplie d'eau. b) Réponse impulsionnelle obtenue avec l'ajout d'un milieu multi-diffuseur en sortie. c) Retournement temporel du signal. d) Signaux encodés sur 1 bit avant la réémission.**

## ii. Choix du milieu multi-diffuseur.

### 1. Le choix du diffuseur unique.

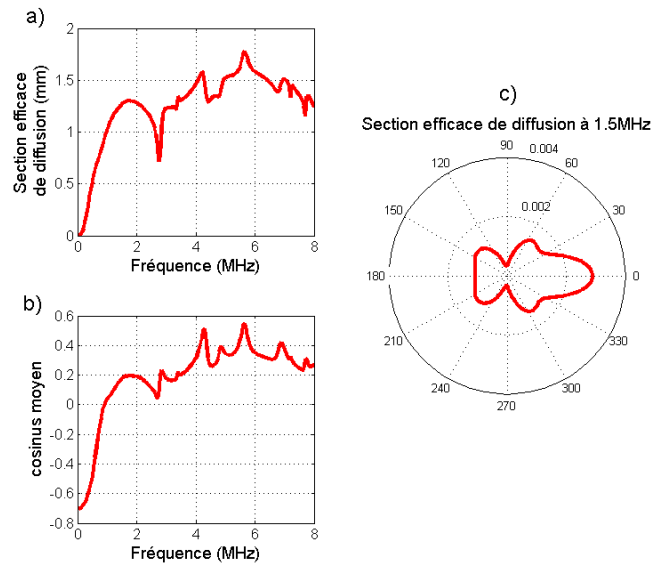
Un diffuseur unique est caractérisé par sa section efficace de diffusion  $\sigma$  et sa directivité exprimée comme le cosinus moyen  $\langle \cos \theta \rangle$ . Le libre parcours moyen de diffusion est défini comme la distance moyenne entre deux diffusions significatives. Pour maximiser la dispersion temporelle, le libre parcours moyen de diffusion  $l_d$  doit être minimisé. Le libre parcours moyen de transport  $l^*$  est défini comme étant la distance caractéristique parcourue par l'onde avant qu'elle ne perde la mémoire de sa direction initiale. Pour conserver une bonne transmission à travers le milieu, il faut maximiser ce libre parcours moyen de transport. Or, dans un milieu diffuseur aléatoire d'ordre élevé possédant une densité de diffuseur moyenne constante dans l'échantillon, il est bien connu que :

$$l_e = \frac{1}{n\sigma} \quad (\text{Eq. V-12})$$

$$l^* = \frac{l_e}{(1 - \langle \cos \rangle)} \quad (\text{Eq. V-13})$$

Où  $n$  est la densité moyenne de diffuseurs [15]. Nous devons donc maximiser à la fois  $\sigma$  et  $\langle \cos \rangle$  dans la bande de fréquence utilisée. Puisque nous travaillons avec des signaux large-bande, nous devons à tout prix éviter des effets de résonance des diffuseurs dans la bande de fréquence utilisée. Le choix du matériau s'est tourné vers l'acier. En effet, l'acier possède à la fois une grande densité et une grande vitesse du son. Son impédance ( $Z=44,5\text{MRa}$ ) est donc très supérieure à celle de l'eau ( $Z=1,5\text{MRa}$ ), ce qui lui donne de bonnes propriétés de réflexion et de diffusion. En utilisant un calcul analytique de la section efficace de diffusion et du cosinus moyen (extrait de [16]) réalisé pour plusieurs diamètres de tiges d'acier, nous remarquons tout d'abord qu'il existe une large bande de fréquence dans laquelle à la fois  $\sigma$  et  $\langle \cos \rangle$  sont maximaux. Pour des tiges de 0,8mm de diamètre très communément utilisées au laboratoire par les équipes de diffusion multiple, ce maximum se trouve à 1,7MHz ( $\sigma_{\max}=1,3\text{mm}$ ,  $\langle \cos \rangle=0,2$ ). La bande de fréquence utilisable parcourt l'intervalle 0,75 - 2,75 MHz ce qui correspond à notre barrette ultrasonore (Vermon, 128 éléments, 1,5MHz, 80% de bande à -3dB : 0,9 – 2,1 MHz).





**FIG.V-5 Paramètres de diffusion d'une tige d'acier de 0,8mm de diamètre. a) Section efficace. b) Directivité du diffuseur calculée comme le cosinus moyen de l'angle de diffusion. c) Section efficace différentielle à 1,5MHz.**

## 2. Choix d'un ordre de grandeur de concentration de diffuseur.

Des simulations acoustiques aux différences finies à 2D ont été réalisées dans la géométrie représentée FIG.V-6. Une barrette d'émetteurs ultrasonores (pitch 0,7mm, ouverture : 90mm) a été placée sur un côté du milieu multi-diffuseur (L=3cm). Une courte impulsion, de fréquence centrale 1,5MHz et de largeur de bande  $\approx 1,2$ MHz, est émise depuis la cible indiquée par une croix rouge. La cible est distante de 3cm du milieu multi-diffuseur. Un long signal est enregistré sur la sonde ( $\sim 300 \mu s$ ) et est ensuite renvoyé après l'opération de RT. Pour estimer la pression obtenue si on utilisait le RT-1bit, la pression de RT classique a été multipliée par le gain théorique correspondant au modèle bruit-shot. Ce ratio est typiquement compris entre 3 à 6.

$$\frac{P_{1-bit}}{P_{classic}} = \frac{\int |s(t)| / M \cdot dt}{\int s^2(t) / M^2 dt} \geq 1$$

**(Eq. V-14)**

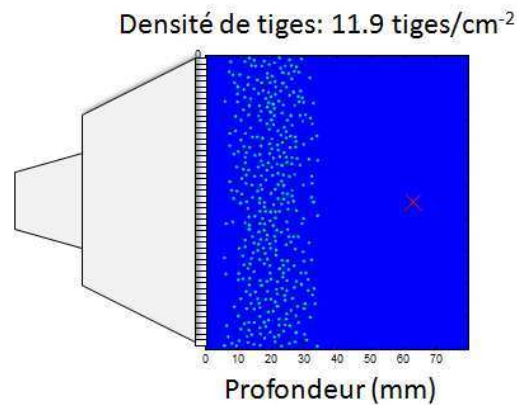


FIG.V-6 Milieu de simulation pour un exemple de densité de tige d'acier (11,9 tiges/cm<sup>2</sup>). Les émetteurs sont placés à gauche.

La focalisation a été réalisée dans des milieux numériques de différentes densités (allant de 0 à 18,6 tiges/cm<sup>2</sup>). Pour chaque simulation, on obtient la pression en RT classique et on en déduit la pression par RT-1bit. La FIG.V-7 montre l'effet de la densité sur les valeurs de maxima de pression en RT et en RT-1bit. Les gains en RT et en RT-1bit sont maximaux autour de 8 tiges/cm<sup>2</sup>. On observe que le gain en RT n'est pas très élevé. Par contre, en RT-1bit, on atteint un gain de 3,85 par rapport au RT. A noter que la valeur de pression en RT-1bit à 0 tiges/cm<sup>2</sup> n'a pas de sens puisque le gain entre RT-1bit et RT suppose qu'on ait signal gaussien ce qui n'est pas le cas.

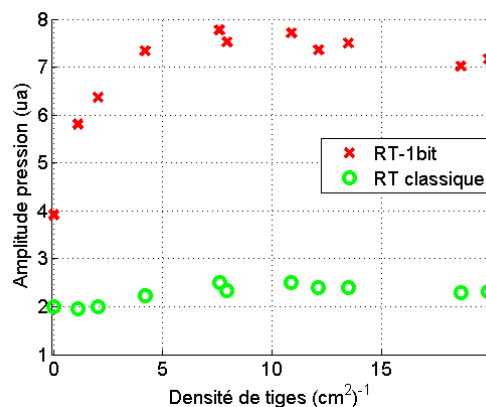


FIG.V-7 Effet de la densité de tige sur l'amplitude de pression à la focalisation par RT et RT-1bit.

Ces simulations donnent un bon ordre de grandeur en concentration de tiges. On fixera la concentration de tiges à 10 tiges/cm<sup>2</sup> en gardant la liberté de changer l'épaisseur du milieu.

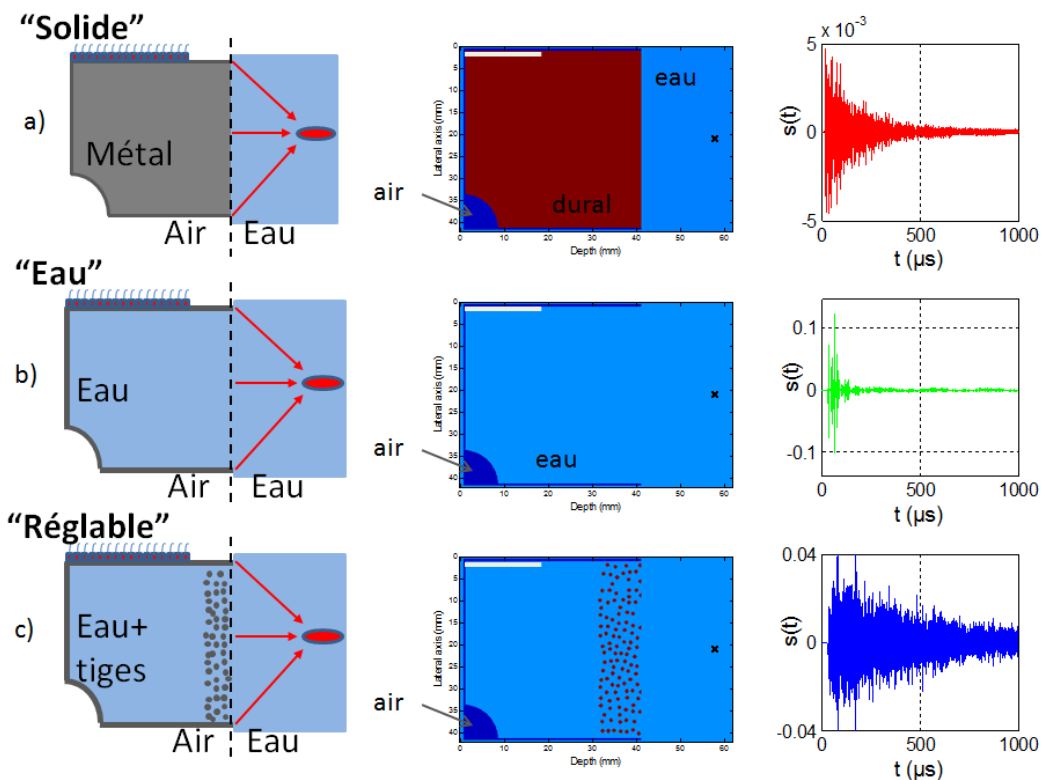
### iii. Comparaison des différents concepts (Simulations).

En guise de comparaison, nous avons effectué 3 simulations par différences finies acoustiques dans chaque cavité. Pour la cavité réglable, une concentration de tige de 10 tiges/cm<sup>2</sup> est choisie avec un milieu de 10mm. Le réseau d'émetteurs est placé sur la ligne blanche en haut à gauche. Le coin en bas gauche de la cavité est taillé circulairement pour briser la symétrie. La cavité est entourée d'une couche d'air qui joue le rôle de réflecteur parfait. Une impulsion est émise depuis la cible et le signal est enregistré sur le réseau récepteur. Un exemple de signal reçu sur un des éléments figure dans la colonne droite de la FIG.V-8.

Ici, les résultats de RT et RT-1bit sont obtenus en auto-corrélant les signaux reçus. Les résultats en terme de pression relatives obtenues au foyer sont donnés Table I.

	$P/P_0$ (TR)	$P/P_0$ (1bit-TR)
<b>Cavité solide</b>	1,00	6,44
<b>Cavité Eau</b>	5,03	28,39
<b>Cavité Réglable</b>	22,65	96,47

**Table I. Pressions normalisées au foyer obtenues en différences finie (à même intensité acoustique transmise pour chaque configuration) : colonne de gauche : RT et colonne de droite : RT-1bit.**



**FIG.V-8 Comparaison des 3 concepts de CRT en simulation FDTD. a) La cavité solide. b) La cavité d'eau. c) La cavité réglable.**

A intensités acoustiques normalisées, la CRT réglable donne une pression 15 fois supérieure à celle de la CRT solide en utilisant le RT-1bit. Pour justifier ce résultat, on peut regarder les codas obtenues avec chacune des cavités sur la FIG.V-8 (colonne de droite). Pour la cavité d'eau, on n'observe que quelques réflexions avant que les ondes ne soient complètement sorties de la cavité sans pouvoir atteindre le réseau de récepteurs. Par contre, on observe un temps de réverbération assez long pour les cavités solide et réglable (plusieurs centaines de  $\mu$ s). On peut dire que la compression temporelle des deux cavités sera du même ordre de grandeur. Toutefois, on observe que les codas enregistrées n'ont pas les mêmes amplitudes. En effet, l'amplitude de la coda enregistrée ( $M$ ) pour la cavité réglable est 8 fois plus grande. D'après l'Eq.VI-11, l'amplitude de pression après RT-1bit est bien proportionnelle à  $M$ . On observe aussi que le temps de réverbération de la cavité réglable est plus long que celui de la cavité solide. Ces deux arguments expliquent le gain x15 entre les deux résultats, la majorité du gain venant de la transmission plus élevée ( $M$  8 fois plus grand).

## C. Validation expérimentale de la cavité à RT réglable.

### i. Présentation de la cavité.

Pour réaliser ce concept expérimentalement, nous avons besoin d'une cavité possédant des parois réfléchissantes et un milieu multi-diffuseur constitué de tiges d'aciers réparties aléatoirement. Nous avons donc construit un guide d'onde à 2 dimensions avec des parois réfléchissantes en duralumin (14x14x25cm). Une sonde diagnostique (1,5MHz, bande à -3dB 80%, Vermon, Tours, France) connectée à une baie électronique multi-voies entièrement programmable (Correlec, France) est fixée à une pièce rotative pour permettre différentes configurations d'insonifications. Nous avons adopté deux configurations distinctes comme montré sur la FIG.V-9. Une première configuration (A) a consisté à fixer la sonde dans l'axe du guide d'onde, la pièce rotative permettant de la faire tourner de  $-30^\circ$  à  $30^\circ$  (cf FIG.V-9 a) et d)). Une seconde configuration a permis de fixer la sonde perpendiculairement à l'axe du guide ( $90^\circ$ ), la pièce rotative permettant de la faire tourner de  $60^\circ$  à  $120^\circ$  (cf FIG.V-9 c) et e)). Le milieu diffusant (120x90x60mm, cf FIG.V-9b)) est inséré à l'intérieur de la cavité près de l'ouverture.

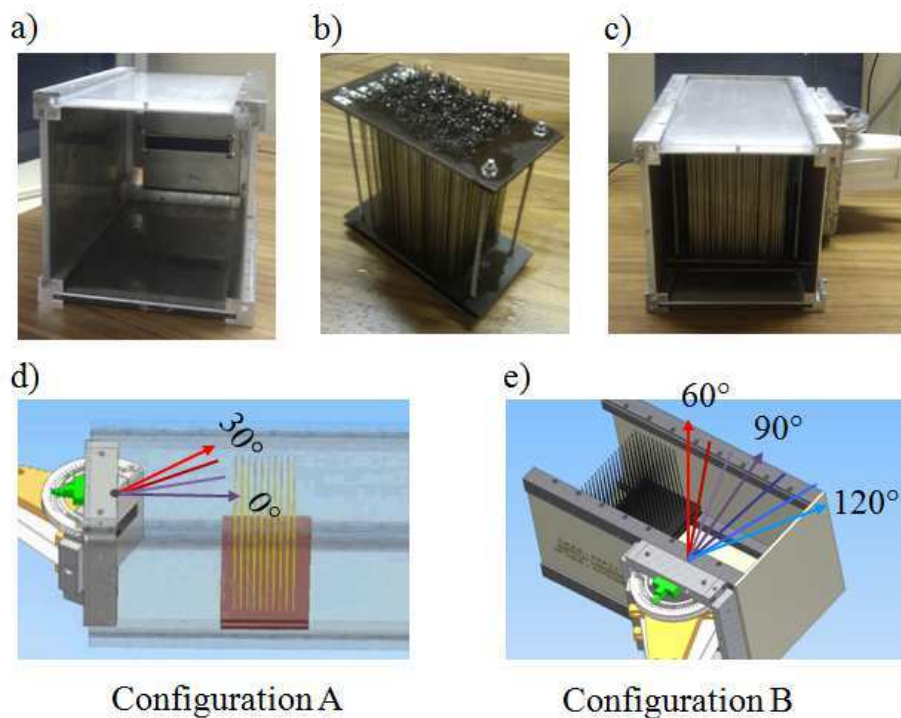


FIG.V-9 Cavité à RT réglable. a) Configuration A sans tige, la barrette est placée dans l'axe du guide d'onde et peut être angulée de  $-30^\circ$  à  $30^\circ$ . b) Milieu multi-diffuseur composé de tiges d'acier à 10 tiges/cm<sup>2</sup> dont l'épaisseur peut varier de 0 à 6 cm. c) Configuration B avec tiges, la barrette est placée à  $90^\circ$  et peut être angulée de  $60^\circ$  à  $120^\circ$ . d) Représentation 3D de la configuration A. e) Représentation 3D de la configuration B.

Ce dispositif permet d'avoir beaucoup de flexibilité quant à la longueur du milieu diffusant et la position des émetteurs. Nous allons donc investiguer l'effet de l'épaisseur du milieu diffusant dans la configuration A à 0°.

## ii. Epaisseur du milieu diffusant dans la configuration A.

La cavité est placée dans une cuve d'eau dégazée et un hydrophone (HGL 200, Onda Corp, SunnyVale, Etats-Unis) est placé à 10cm de la sortie de la cavité. Une arche de sinusoïde est émise depuis la barrette en utilisant la base d'Hadamard [17][18] en émission ainsi que la réciprocité de la fonction de Green émetteur-récepteur. La base d'Hadamard permet d'envoyer plus d'énergie que la base canonique et permet donc de réduire le nombre de moyennages. Les signaux reçus sont projetés sur la base canonique en re-multipliant par l'inverse de la matrice Hadamard qui est égale à la matrice elle-même (matrice orthogonale et symétrique). Les signaux de la base canonique sont retournés temporellement et réémis par le réseau dans l'étape retour de la focalisation par RT. Le maximum du signal est tracé en fonction de l'épaisseur du milieu diffusant dans la FIG.V-10. L'expérience est en fait réalisée dans le régime acoustique linéaire, c'est-à-dire à basse pression (5% du gain maximum en émission). Les signaux sont ensuite renormalisés par ce gain. Les valeurs de pression correspondent donc à la pression que l'on aurait obtenue à gain maximum sans présence de non-linéarité acoustique.

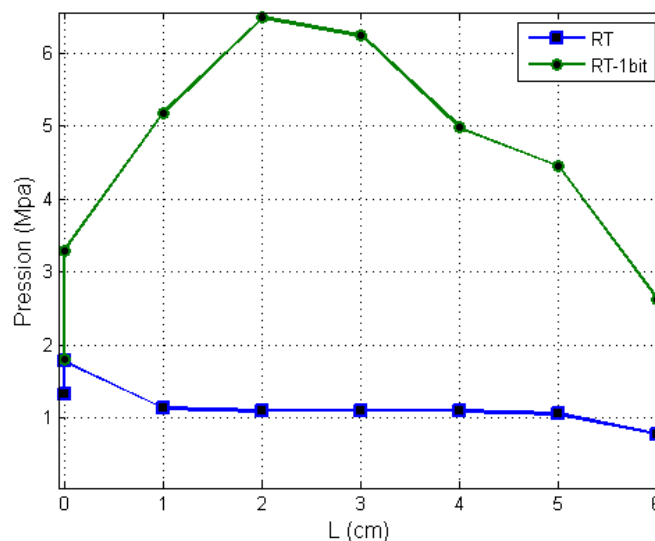


FIG.V-10 Amplitude de pression obtenue par RT et RT-1bit pour différentes épaisseurs du milieu diffusant dans la CRT réglable en configuration A.

On observe qu'avec le RT, on n'amplifie pas la pression en ajoutant les tiges. En RT-1bit, il y a un gain maximal pour une épaisseur du milieu diffusant entre 2 et 3 cm, ce qui est cohérent avec les résultats de simulations. Pour des valeurs d'épaisseur supérieure, on constate une diminution de l'amplitude de focalisation. Le milieu devient trop opaque et rétrodiffuse trop le signal. Or, la barrette ultrasonore absorbe beaucoup d'énergie du fait de sa configuration électro-acoustique. Cet argument explique aussi pourquoi on a beaucoup de pertes dans cette configuration où le RT classique ne donne pas d'amplification. On voit aussi tout l'intérêt du RT-1bit qui compense les pertes endurées par le RT par un gain de RT à RT-1bit de x5,9 pour L=2cm. Le milieu multi-diffuseur lisse l'enveloppe du signal et permet ainsi de maximiser l'effet du RT-1bit. Par rapport à la barrette qui focalise seule dans l'eau (P=1,3 MPa) depuis la même distance (f/D~1,1), l'amplification est de x4,9.

### iii. Epaisseur du milieu diffusant optimale et effet de l'angle d'insonification dans les configurations A et B.

On réalise le même protocole que dans le paragraphe précédent en changeant la configuration géométrique de l'émetteur. Sur la FIG.V-11a), il apparaît que l'angle n'influe pas de manière significative sur l'amplification du signal. A l'opposé, sur la FIG.V-11b), il apparaît des différences importantes selon l'angulation de la barrette. Le gain est maximum quand la barrette est tournée vers la sortie (60° et 70°). Pour que l'effet de compression temporelle ait lieu, une épaisseur de L=1cm à 2cm donne les meilleurs résultats. Par rapport à la configuration A, la configuration B ne voit pas les amplitudes diminuer significativement avec l'épaisseur du milieu. Il y a donc manifestement moins de pertes dans la cavité. De fait, une grande partie des faisceaux rétrodiffusés par le milieu diffusant peuvent se réfléchir à nouveau sur la face arrière de la cavité et être réinjectés dans le milieu diffusant sans être absorbés par la barrette.

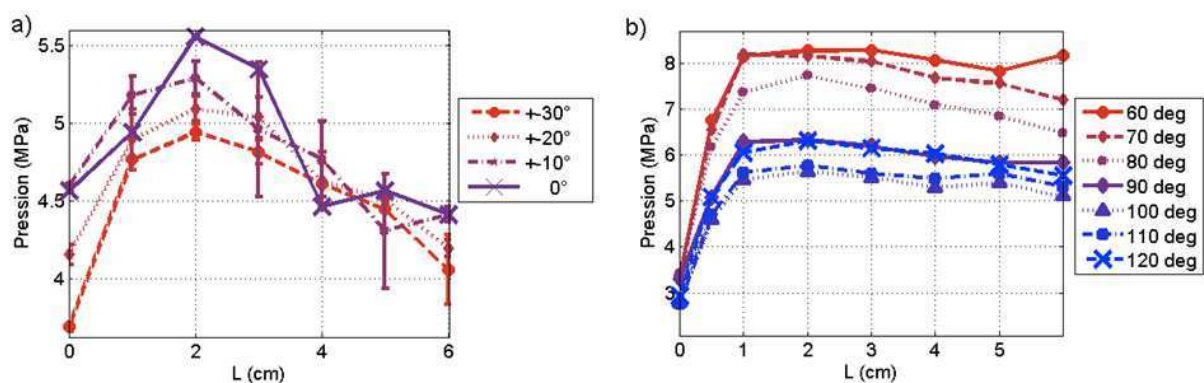


FIG.V-11 Effet de l'épaisseur du milieu diffusant pour différentes configurations d'émetteurs.  
a) Configuration A (de -30 à 30°). b) Configuration B (de 60° à 120°).

En définitive, la configuration optimale retenue pour les tirs à haute pression est la configuration B avec une angulation de  $60^\circ$  et une épaisseur de  $L=3\text{cm}$ . Le gain obtenu est ici de  $\times 6,3$  par rapport à la barrette seule placée à la même distance de la cible.

#### iv. Effet de la largeur des émetteurs.

Les réseaux d'émetteurs conventionnels (« phased array ») sont focalisés géométriquement du fait du grand diamètre des éléments, qui induit une forte directivité. Les éléments doivent tous viser le point focal et sont donc placés classiquement sur une coquille sphérique. L'angulation du faisceau sera limitée par la longueur de corrélation spatiale du champ le long de l'axe latéral du transducteur. Lors de la phase aller du RT, une onde trop angulée créera des interférences destructives sur le capteur et la réémission de tels signaux s'avèrera impossible réciproquement. Avec ces « phased arrays », on est donc limité à l'émission de faisceaux à géométrie simple, localement plane et pouvant être sphérique à plus grande échelle.

Notre système exploite un champ diffus qui réverbère dans un milieu aléatoire. En champ diffus, la largeur de corrélation spatiale du champ est de  $\lambda/2$  [19]. Ainsi, si l'on utilise des capteurs plus larges que  $\lambda/2$ , de l'information sera perdue (en réception ou en émission par réciprocité). On s'est proposé de quantifier les pertes induites par l'augmentation de la taille des émetteurs. Disposant de 128 éléments jointifs (0,7mm,  $0,7 \lambda$  à 1,5MHz), on peut simuler expérimentalement le résultat que l'on aurait eu avec la même surface émettrice mais avec des éléments plus gros. Les codas enregistrées peuvent être moyennées sur plusieurs éléments jointifs et renvoyés sur ces éléments simulant donc un élément plus large. La barrette est donc successivement décimée comme suit : 64 éléments (1,4mm,  $1,4 \lambda$ ), 32 éléments (2,8mm,  $2,8 \lambda$ ), 16 éléments (5,6mm,  $5,6 \lambda$ ), 8 éléments (11,2mm,  $11,2 \lambda$ ) et 4 éléments (22,4mm,  $22,4 \lambda$ ). Il y a plusieurs façons pour obtenir le signal focalisé. Par réciprocité, le signal d'apprentissage est émis par les éléments de la barrette. On peut procéder comme suit :

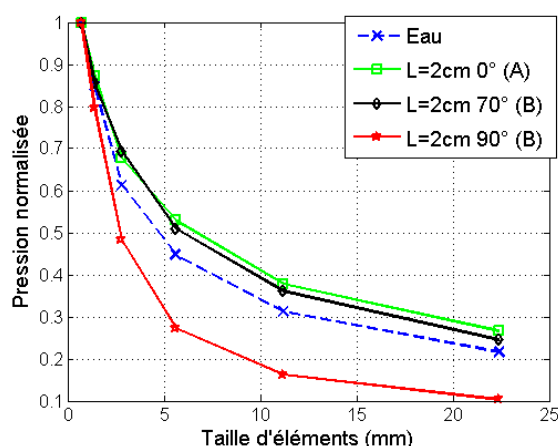
- On enregistre les 128 réponses impulsionnelles entre chaque élément et le point cible. On effectue la décimation sur les réponses impulsionnelles en les moyennant. Puis :
  - On réémet sur les groupes d'éléments correspondants. Cette approche correspond à une « décimation synthétique ».
  - On calcule l'auto-corrélation des signaux pour simuler le RT. Cette approche est appelée « *autocorrélation de la décimation synthétique* ».



- On émet les signaux d'apprentissage depuis chaque groupe d'éléments. On mesure donc  $128/N$  réponses impulsionnelles où  $N$  est le facteur de décimation. On réémet les signaux obtenus. Cette approche est appelée « *mesure de la fonction de Green décimée* ».

La « *décimation synthétique* » et la « *mesure de la fonction de Green décimée* » s'avèrent être totalement équivalentes puisque l'on obtient les mêmes valeurs quantitatives. Par contre, la synthèse par auto-corrélation ne donne pas les mêmes résultats. Cette auto-corrélation intègre le bruit présent dans les signaux alors que physiquement il ne se propage pas. Lors de la décimation, ce bruit est moyenné puisque non-corrélé d'un émetteur à son voisin. Le rapport signal à bruit évolue au cours de la décimation. Cette approche est affectée par le bruit.

La décimation est effectuée par décimation synthétique pour plusieurs configurations comme montré sur la FIG.V-12. Le cas de référence est la focalisation par la barrette seule où la largeur de corrélation spatiale est élevée. Cependant, la barrette ayant une géométrie plane et non cylindrique, on observe des pertes assez rapidement au cours de la décimation. De manière contre-intuitive, on obtient moins de perte à la décimation pour la configuration A ( $L=2\text{cm}$ ,  $0^\circ$ ) et la configuration B ( $L=2\text{cm}$ ,  $70^\circ$ ). Par contre, la configuration B ( $L=2\text{cm}$ ,  $90^\circ$ ), qui est celle qui maximise l'aspect diffus du champ, subit beaucoup plus de perte à la décimation, signifiant que la largeur de corrélation spatiale du champ diffus est plus faible dans cette configuration.



**FIG.V-12 Effet de la taille de l'émetteur à égale surface active sur la pression de focalisation par RT pour plusieurs configurations : barrette seule,  $L=2\text{cm}$   $0^\circ$  (Configuration A),  $L=2\text{cm}$  à  $70^\circ$  (Configuration B),  $L=2\text{cm}$  à  $90^\circ$  (Configuration B).**

Ces résultats montrent l'importance de garder des émetteurs de tailles proches de  $\lambda/2$ . La complexité spatiale du champ diffus ne permet pas d'utiliser des éléments de puissance de grande taille. Par conséquent, on gardera des émetteurs bien échantillonnés par rapport à la longueur d'onde. Toutefois, il faut garder à l'esprit que des petits éléments piézoélectriques ont

le désavantage d'avoir des impédances électriques élevées, ce qui diminue l'intensité de l'onde qui peut être émise ou bien entraîne une complexité supplémentaire avec la nécessité d'introduire des éléments d'adaptation électriques.

En outre, il apparaît que dans la configuration optimale ( $L=2\text{cm}$ ,  $70^\circ$  ou  $60^\circ$ ), il y a moins de pertes que pour la barrette seule focalisant dans l'eau. A défaut de pouvoir optimiser la géométrie et la disposition des émetteurs à cause de l'aspect aléatoire de la diffusion, on retiendra que le fait de placer les tiges en champ lointain des émetteurs permet de garder une corrélation spatiale entre les émetteurs. Il est envisageable de garder des émetteurs dont la taille n'excède pas  $2\lambda$  tout en ayant des pertes équivalentes aux réseaux conventionnels qui ne sont pas géométriquement focalisés.

#### v. Angulation du faisceau.

Les réseaux conventionnels de puissance sont limités à quelques millimètres dans l'angulation électronique du faisceau à cause de la directivité des transducteurs. Au contraire, une CRT permet de générer une multitude d'éléments virtuels qui permettront d'avoir beaucoup de flexibilité en termes d'angulation du faisceau. Pour quantifier expérimentalement l'étendue de la zone que l'on peut traiter avec une certaine pression, plusieurs focalisations avec la cavité en configuration A ( $0^\circ$ ) ont été réalisées par RT-1bit. La FIG.V-13 représente les balayages latéraux des pressions atteintes par RT-1bit pour différentes configurations : cavité seule, cavité avec plusieurs épaisseurs de milieu diffusant et barrette seule. La barrette, émetteur plan, possède la largeur d'angulation la plus faible. L'effet de la cavité est aussi conditionné par la géométrie à cause de sa forme régulière. La largeur d'angulation de la cavité sans tiges est du même ordre que la barrette seule. Par contre, l'ajout d'une quelconque épaisseur de milieu multi-diffuseur augmente grandement la largeur d'angulation. Des pertes de moins de 5% en pression peuvent être constatées à 40mm de l'axe du système. Ajouter du désordre par la répartition aléatoire des diffuseurs permet donc d'obtenir une étendue d'angulation importante.

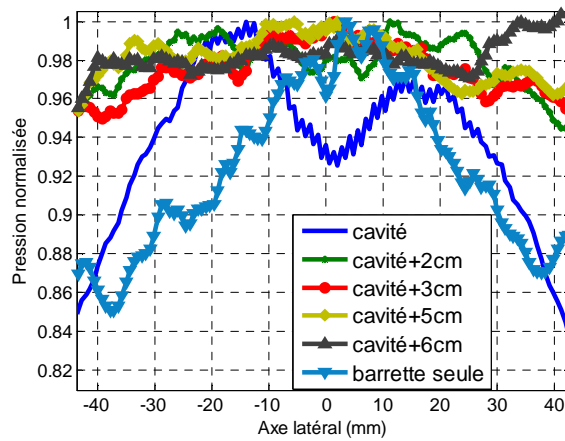


FIG.V-13 Scan latéral d'angulation électronique en configuration A. Le RT-1bit est réalisé à chaque position latérale.

La configuration B ( $60^\circ$ ,  $L=3\text{cm}$ ) qui a été retenue par les précédentes optimisations a ensuite été étudiée. Les mesures ont été effectuées de la même façon que précédemment, à savoir que la focalisation par RT-1bit est réalisée à différentes positions latérales (FIG.V-14a) et axiales (FIG.V-14b)).

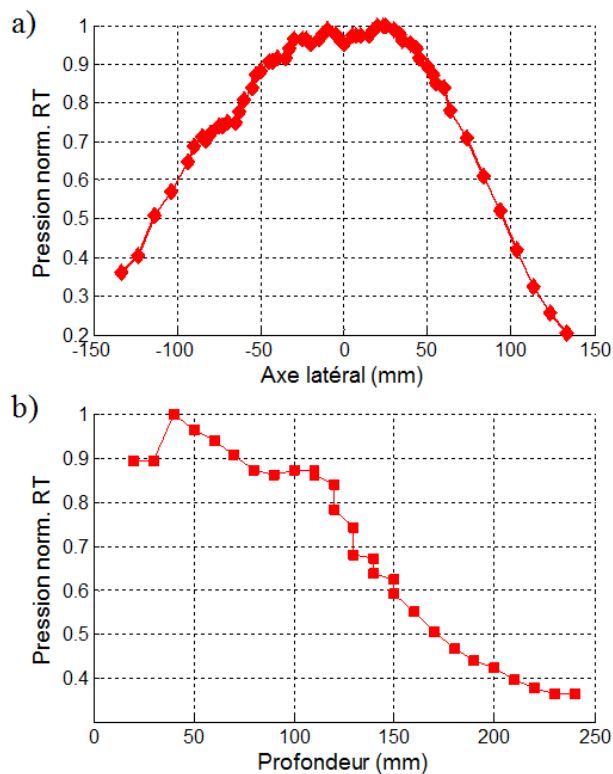
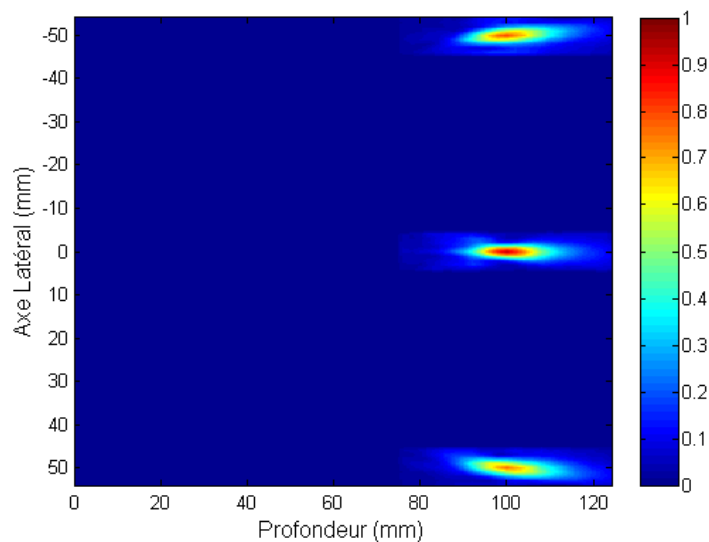


FIG.V-14 Configuration B (angle  $60^\circ$ ,  $L=3\text{cm}$ ) a) Scan latéral d'angulation électronique b) Scan axial d'angulation électronique. Le RT-1bit est réalisé à chaque position.

L'angulation du faisceau peut être réalisée sur une largeur plus grande que l'ouverture de la cavité. La largeur d'angulation latérale à -6dB est de 21 cm et à -3dB de 16cm (alors que l'ouverture est de 14cm). De plus, malgré l'effet de focalisation de la lentille en élévation qui focalise à 80mm de la sortie de la cavité, la pression augmente pour de plus faibles profondeurs. Ceci est dû aux temps de réverbération qui sont plus longs quand le faisceau dispose de plus de diversité angulaire. En définitive, il est possible de focaliser à -6dB sur une étendue de 17cm et à -3dB sur une étendue de 13cm. Pour illustrer ceci, un scan de pression a été réalisé pour trois focalisations distinctes à trois positions latérales espacées de 50mm (cf FIG. V-15) avec la cavité tri-sonde basée sur le même principe et présentée dans la partie E. Les trois balayages sont superposés et nous voyons qu'il y a peu de pertes en pression maximale.



**FIG. V-15 Représentation du maximum de pression lors de trois focalisations distinctes espacées de 50mm chacune.**

En fonction de la pression maximale qui peut être atteinte, notre système est donc capable de traiter une très large zone sans bouger mécaniquement l'émetteur. La focalisation dynamique permet d'envisager le traitement d'organes en mouvement rapide comme le cœur. Les différences de morphologie des patients ne poseront pas de problème car la zone à traiter restera toujours dans la zone d'action du système. Cependant, il est nécessaire d'augmenter encore la pression de focalisation pour atteindre le seuil de cavitation.

## D. Améliorations de la cavité réglables et mesures de fortes pressions.

### i. Lentille acoustique pour focaliser dans l'élévation.

Alors que les distances de propagation dans la cavité peuvent atteindre 2 mètres, il est nécessaire de considérer la diffraction du faisceau dans la direction de l'élévation. Les barrettes ultrasonores linéaires ont toujours une dimension en élévation beaucoup plus grande que le pas inter-élément. La barrette que l'on a utilisée (Vermon, 1,5MHz, 128 éléments) possède une largeur en élévation de 20mm. Cette barrette n'étant pas focalisée en élévation, le faisceau à proximité de la barrette reste plan. Ensuite, le faisceau diverge et sa largeur est plus que doublée. On peut donc envisager d'utiliser une lentille en sortie de la cavité pour refocaliser dans la direction de l'élévation dont on n'a pas le contrôle avec le RT à deux dimensions.

Une lentille plan-convexe en PDMS (poly-diméthyl siloxane) a été fabriquée à l'aide d'un moule en PVC. Pour calculer le rayon de courbure du moule, on utilise la relation des lentilles minces :

$$\frac{1}{f_0} = (n-1) \left( \frac{1}{R_1} - \frac{1}{R_2} \right) \quad (\text{Eq. V-15})$$

où  $f_0$  est la focale de la lentille,  $n = \frac{c_{\text{eau}}}{c_1}$  est l'indice acoustique du matériau de la lentille (référence : eau,  $c_1$  vitesse dans la lentille),  $R_1$  est le rayon de courbure côté incident dont le centre est côté incident et  $R_2$  est le rayon de courbure dont le centre est côté transmission. Le plus simple dans la réalisation est de choisir  $R_1$  infini, c'est-à-dire qu'un côté de la lentille est plan. On a alors :

$$\frac{1}{f_0} = -\frac{(n-1)}{R_2} \quad (\text{Eq. V-16})$$

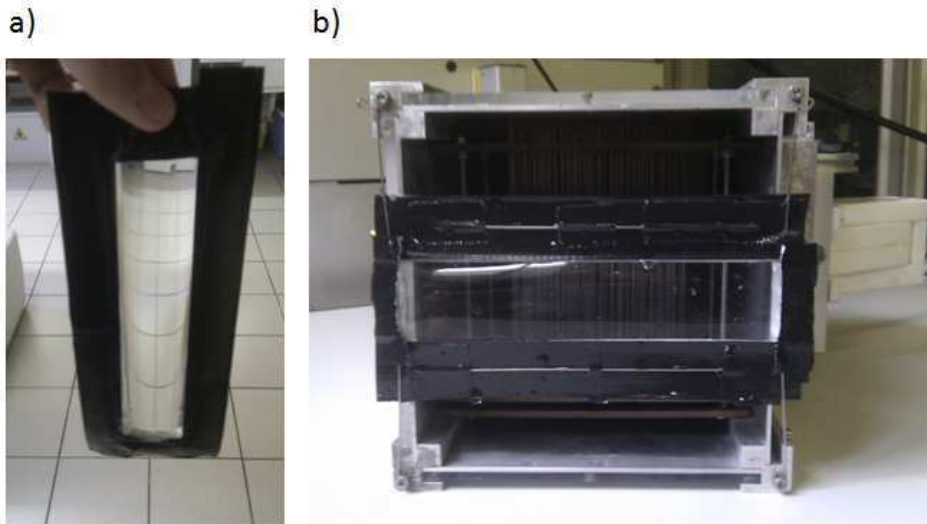
Les propriétés acoustiques (vitesse du son, atténuation et densité) dans le PDMS ont été évaluées par Valentin Leroy et Alice Bretagne:

$$\begin{aligned} c_{\text{PDMS}} &= 1020 \text{ m/s} \\ \alpha &= 0,037 \cdot f^{1,3} \text{ mm}^{-1} = 0.54 \text{ dB/mm}^{-1} \text{ à } f=1,5 \text{ MHz} \\ \rho &= 1020 \text{ kg.m}^3 \end{aligned}$$

L'impédance acoustique du PDMS est donc de  $Z_{\text{PDMS}}=1,04 \text{ MRa}$  avec un coefficient de réflexion de l'eau au PDMS de 0,18 ce qui reste raisonnable. En choisissant une focale de

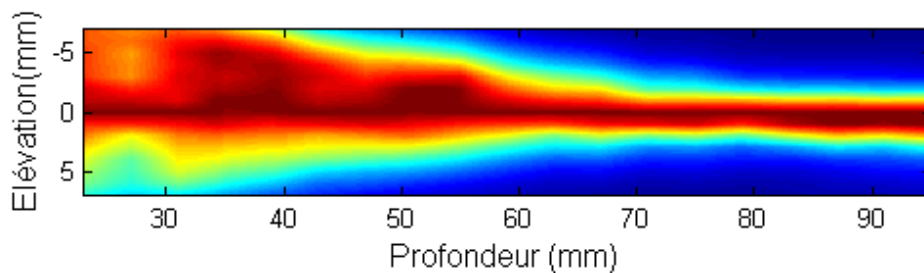
Chapitre V - Cavité à retournement temporel réglable pour la génération d'impulsions ultrasonores de forte amplitude. Application à l'histotripsie.

$f_0=80\text{mm}$ , on obtient  $R_2 = -37.6\text{mm}$ . La lentille obtenue par polymérisation à  $60^\circ\text{C}$  pendant 2h est montrée FIG.V-16a).



**FIG.V-16 a) Lentille acoustique en PDMS. b) TRC réglable équipée de sa lentille en PDMS.**

Pour valider la lentille, on place la lentille à l'extérieur du guide d'onde (cf FIG.V-16 b)) et on procède à un scan avec l'hydrophone lors d'une focalisation à sa focale.

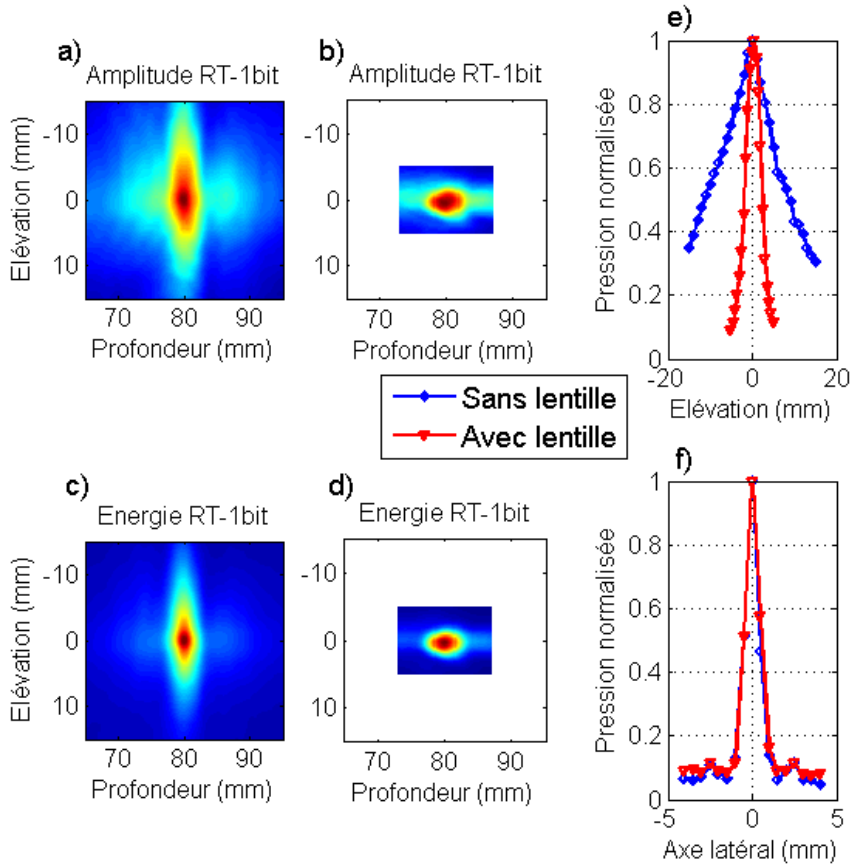


**FIG.V-17 Scan d'amplitude en élévation et en profondeur (« beam plot ») normalisé à chaque profondeur.**

Grâce à la mesure présentée sur la FIG.V-17, on vérifie que la lentille focalise bien à 80mm comme souhaité.

Il reste à évaluer le gain en amplitude et l'évolution des dimensions focales à l'ajout de la lentille. Des scans au niveau du point focal sont réalisés. Sur la FIG.V-18 sont représentées

l'amplitude et l'énergie au foyer selon la profondeur et l'élévation, sans et avec lentille (a-d)). Sur les FIG.V-18 e) et f), les profils selon l'élévation et latéraux sont montrés.



**FIG.V-18 Effet de la lentille sur les dimensions focales. X: axe latéral, Y: élévation, Z: profondeur. a) Scan amplitude YZ sans lentille. b) Scan amplitude YZ avec lentille. c) Scan énergie YZ sans lentille. d) Scan énergie YZ avec lentille. e) Profil focal en élévation (amplitude normalisée). f) Profil focal le long de l'axe latéral (amplitude normalisée).**

Alors que les dimensions axiale et latérale du foyer ne sont pas affectées ( $\Delta Z=7,5\text{mm}$ ,  $\Delta X=1\text{mm}$ ), on voit qu'on a pu réduire la taille du point focal de 20mm (largeur à -6dB) à 4mm. Il en résulte un gain d'un facteur 2. Sans atténuation dans le PDMS, ce gain aurait dû être d'un facteur 3 d'après la formation de voies virtuelles avec et sans lentille. Or, l'épaisseur maximale de la lentille (6,5mm) induit une atténuation de 3,5dB qui correspond à une perte d'un facteur 0,66 en amplitude. On retrouve la raison de ce gain d'un facteur 2 à l'ajout de la lentille qui est donc due à l'atténuation importante dans le PDMS.

Avec l'ajout de la lentille, on a donc un gain total du système de x12,6 (22dB). Pour aller plus loin, les parois réverbérantes de la cavité en duralumin ont pu être améliorées.

## ii. Réflecteur parfait : interface eau/air.

Les parois de duralumin de la cavité possèdent un facteur de réflexion de  $R$  d'après les impédances respectives de l'eau  $Z_1=1,5MRa$  et du duralumin  $Z_2=17,5MRa$  ( $\rho = 2740kg/m^3$   $c = 6398m/s$ ):

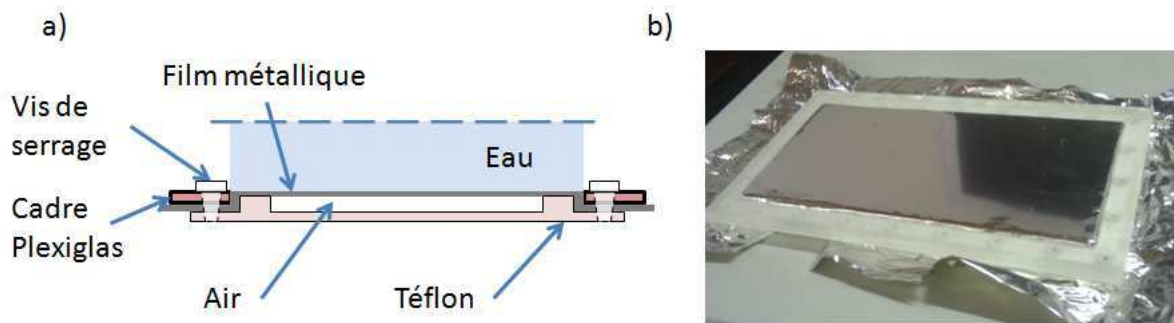
$$R = \frac{Z_2 - Z_1}{Z_2 + Z_1} = 0,84$$

Ce facteur de transmission peut être plus grand avec un matériau plus rigide comme l'acier par exemple. A l'opposé, l'air qui a une impédance acoustique de  $Z_3=408 Ra$  du fait de sa basse densité ( $\rho=1,2 kg/m^3$ ) et de sa faible célérité du son ( $c=340m/s$ ). Le facteur de réflexion eau/air est donc égal à :

$$R = \frac{Z_3 - Z_1}{Z_3 + Z_1} = -0,9995 \approx -1,0$$

Il est donc intéressant d'envisager une réflexion eau/air. De plus, aucune conversion de mode élastique ne sera possible dans l'air. Pour l'émission de fortes pressions, la non-linéarité acoustique peut aussi être affectée par cette réflexion. A première vue, il paraît difficile d'adapter notre système vers une réflexion totale eau/air sur les parois. Au cours de la thèse de Mickael Tanter [20], le RT non-linéaire en onde plane a été abordé par inversion de polarité sur un tambour de Mylar<sup>  </sup>, derrière lequel de l'air était piégé. La paroi de Mylar<sup>  </sup> est assez fine pour être transparente aux ondes acoustiques. Il a donc été possible d'imaginer un cadre en téflon de mêmes dimensions que nos plaques de duralumin (140x140x250mm) qui a servi à tendre une feuille de Mylar<sup>  </sup> tout en pi  geant de manière hermétique une couche d'air de 2mm d'épaisseur (cf FIG.V-19).





**FIG.V-19 Cadre en téflon maintenant une feuille de Mylar® tendue et renfermant une couche d'air de 2mm de manière étanche. a) Vue en coupe. b) Réalisation avec feuille de Mylar® (Conception & usinage : Abdelhak Souilah).**

Des tests à haute pression ont révélé un phénomène qui n'a pas été pris en compte. Le Mylar® est un matériau très élastique : la feuille se déforme facilement et on peut difficilement la casser en tirant dessus. La réciprocity du RT a été brisée par la force de radiation ultrasonore faisant vibrer la feuille de Mylar®, même si celle-ci a été tendue autant que possible. Pour résoudre ce problème, on s'est proposé de trouver un autre matériau qui n'était pas aussi élastique : la feuille d'aluminium qui, à la différence du Mylar®, est fragile et plastique. Toute déformation sur une feuille d'aluminium est irréversible. Sa faible élasticité provoquera beaucoup moins de déformations sous l'effet de la force de radiation. Une feuille d'aluminium d'épaisseur 80µm, c'est-à-dire d'une épaisseur plus importante que l'aluminium ménager, a été fixée au cadre. Son épaisseur permettait une rigidité suffisante à la tension mais lors de la manipulation des parois, une attention particulière fut requise pour ne pas appuyer sur la feuille d'aluminium, ce qui aurait provoqué des déformations irréversibles et la nécessité de remplacer la feuille.

Après changement de la plaque arrière et des deux plaques latérales (cf FIG.V-20), une amplification d'un facteur 1,35 a été mesurée. Le système total cumule donc un gain de x17 (25dB).

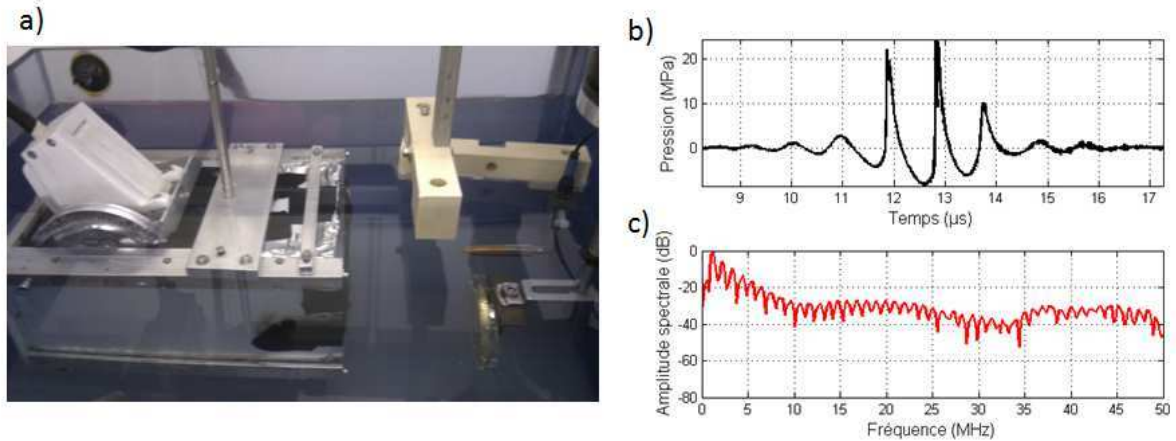


**FIG.V-20** Vue de l'intérieur de la cavité équipée de parois parfaitement réfléchissante eau/air : cadre maintenant un film d'aluminium tendu.

### iii. Mesures de pression à forte puissance.

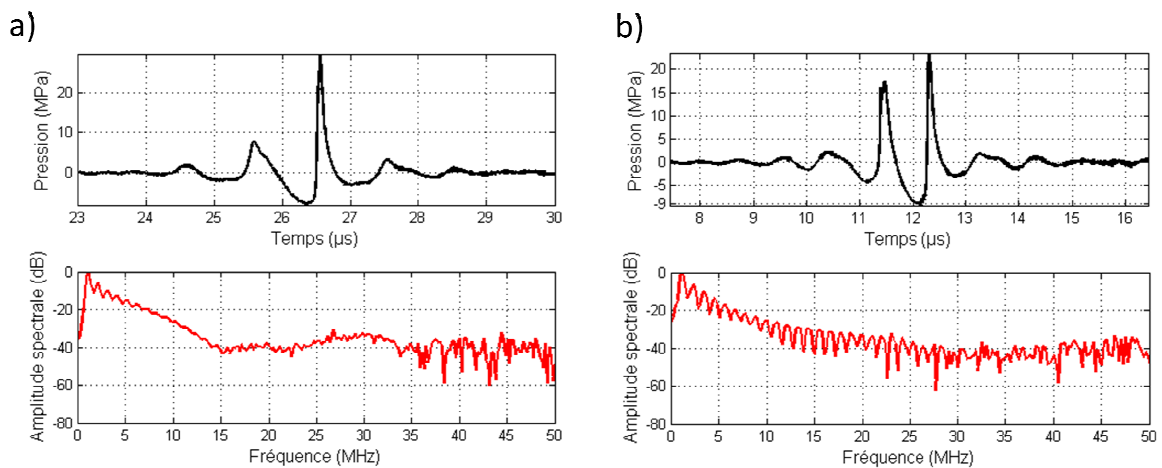
Les hydrophones à membrane dont on dispose au laboratoire sont des instruments précis mais qui ne peuvent pas endurer des pressions au dessus de 4MPa et encore moins des effets de cavitation qui se révéleraient destructeurs. De plus, les hydrophones ont une bande limitée à 20MHz et une sensibilité variant en fonction de la fréquence. Une mesure quantitative de signaux très large bande s'avère être complexe. Pour mesurer des fortes pressions au laboratoire, nous disposons d'un interféromètre hétérodyne [21]. Une membrane de Mylar® (épaisseur : 12 $\mu$ m) transparente aux ultrasons possédant un revêtement optiquement réfléchissant est fixée au bâti de la cuve. Une fenêtre optique taillée sur la cuve est dotée d'un verre optique qui permet à un faisceau laser sonde de traverser et d'atteindre la membrane de Mylar®. L'interféromètre laser mesure alors sur une zone de 50 $\mu$ m de large le déplacement de la membrane de Mylar® lors du passage de l'onde acoustique. Le signal est mesuré avec un échantillonnage à 250MHz ce qui permet de mesurer les hautes harmoniques générées par la non-linéarité ( $\approx$ 45 harmoniques jusqu'à 50MHz). Sur la FIG.V-21 a), on présente le dispositif expérimental. La cavité est fixée à une tige verticale qui est reliée à un moteur 2 axes. Sur la droite, un hydrophone est placé à la même profondeur de faisceau que la membrane de Mylar®. Ainsi, en translatant d'une position latérale à l'autre, on peut d'abord enregistrer les codas à l'aide de l'hydrophone puis focaliser des hautes pressions sur la membrane de l'interféromètre. La FIG.V-21b) présente une mesure du signal reçu au foyer à puissance maximale de la baie d'émission pour un signal d'apprentissage de 3 cycles de sinusoïdes (apodisé par une gaussienne). A  $t=11,9\mu$ s mais surtout à  $t=12,8\mu$ s, l'onde présente un choc où le signal de pression est multi-valué à un temps donné. Dans cet exemple, les pressions positive et négative

atteintes sont respectivement de  $P_+=24,4\text{MPa}$  et de  $P_-=-8,5\text{MPa}$ . Sur le spectre (cf FIG.V-21c)), on constate la présence d'harmoniques du signal de départ jusqu'à 50MHz. Ceci témoigne de la présence de fortes non-linéarités au cours de la propagation.



**FIG.V-21 a) Dispositif expérimental : la CRT est fixée au moteur 2 axes. Un hydrophone permet de mesurer les codas. L'interféromètre laser mesure la focalisation par RT. b) Onde de choc de 3 cycles mesurée au foyer grâce à l'interféromètre ( $P_+=24,4\text{MPa}$ ,  $P_-=-8,5\text{MPa}$ ). c) Spectre de l'onde de choc de 0 à 50MHz (dB).**

Sur la FIG.V-22 sont montrés d'autres exemples de signaux de focalisation pour différents signaux d'apprentissage. Avec notre système, il est possible de générer une onde de choc large bande à 1 cycle (FIG.V-22a)). La pression minimale obtenue a été de  $-9,1\text{MPa}$  pour l'exemple FIG.V-22b).



**FIG.V-22 a) Onde de choc large bande à 1 cycle ( $P_+=29,6\text{MPa}$ ,  $P_-=-7,9\text{MPa}$ ). b) Onde de choc à 2 cycles ( $P_+=23,1\text{MPa}$ ,  $P_-=-9,1\text{MPa}$ ).**

L'effet du signal d'apprentissage sur les valeurs de pression de focalisation s'avère très complexe. De futures études permettront peut-être de trouver une méthode pour maximiser la pression négative.

Par rapport à des systèmes de focalisation tridimensionnelle, la non-linéarité acoustique de notre système paraît importante. Le fait qu'on soit limité à -9MPa vient du fait que l'on focalise une onde quasi-cylindrique à deux dimensions. On peut l'expliquer de deux manières :

- Le long de l'élévation, l'onde est quasi-plane et on sait que les ondes planes possèdent de plus importants effets non-linéaires que les ondes qui diffractent.
- A intensités acoustiques égales, les fortes pressions sont confinées sur un plus petit volume lors de la focalisation 3D du au gain d'antenne en focalisation. Les effets non-linéaires sont sentis sur une plus petite distance.

La largeur du faisceau dans l'élévation conditionne grandement la non-linéarité et devra être plus importante pour atteindre les seuils de cavitation des tissus mous.

Néanmoins, on peut se demander si ces non-linéarités proviennent de la propagation à l'extérieur de la cavité ou à l'intérieur. Or, les parois à coefficient de réflexion  $R = -1$  ont certainement un effet limitatif sur la non-linéarité dans la cavité, puisqu'ils transforment à chaque réflexion un choc de compression en un choc d'expansion et vice-versa. Une comparaison devra être réalisée entre des parois métalliques à coefficient de réflexion positif et des parois eau/air à coefficient de réflexion négatif.

#### iv. Conclusions sur le concept de cavité réglable.

En définitive, nous avons réalisé des simulations et des expériences pour démontrer la faisabilité de régler la transmission d'une cavité à retournement temporel. Il existe des libres parcours moyens optimaux autour de  $l_e=0,26L$  et  $l^*=0,32L$ . Le rapport entre les amplitudes des ondes balistiques dans les configurations avec et sans tiges donne un facteur de transmission moyen de  $T=0,3$ . Le milieu multi-diffuseur inséré dans la CRT remplie de fluide fournit bien un facteur de transmission compris entre la transmission d'une cavité solide ( $T=0,1$ ) et ouverte ( $T=1$ ), tout en générant du désordre malgré une cavité à géométrie très simple (guide d'onde plan). Nous avons converti une sonde de diagnostic alimentée par des électroniques basse-puissance en un transducteur de puissance (25dB de gain au foyer) avec une très grande capacité d'angulation de faisceau (16cm en latéral et 13cm en profondeur). Ce concept est envisageable pour les thérapies de lithotripsie et d'histotripsie.

## E. La cavité tri-sonde : un premier pas vers le traitement clinique.

### i. Nécessité de la focalisation 3D.

Les pressions négatives obtenues jusqu'à présent ne sont pas suffisantes pour l'histotripsie puisqu'elles sont en dessous du seuil de cavitation des tissus. Dans la partie D.iii, nous avons énoncé les raisons de cette limitation dues à la non-linéarité locale de la propagation acoustique. Il en résulte qu'il est nécessaire de focaliser avec une largeur de faisceau plus importante dans le sens de l'élévation.

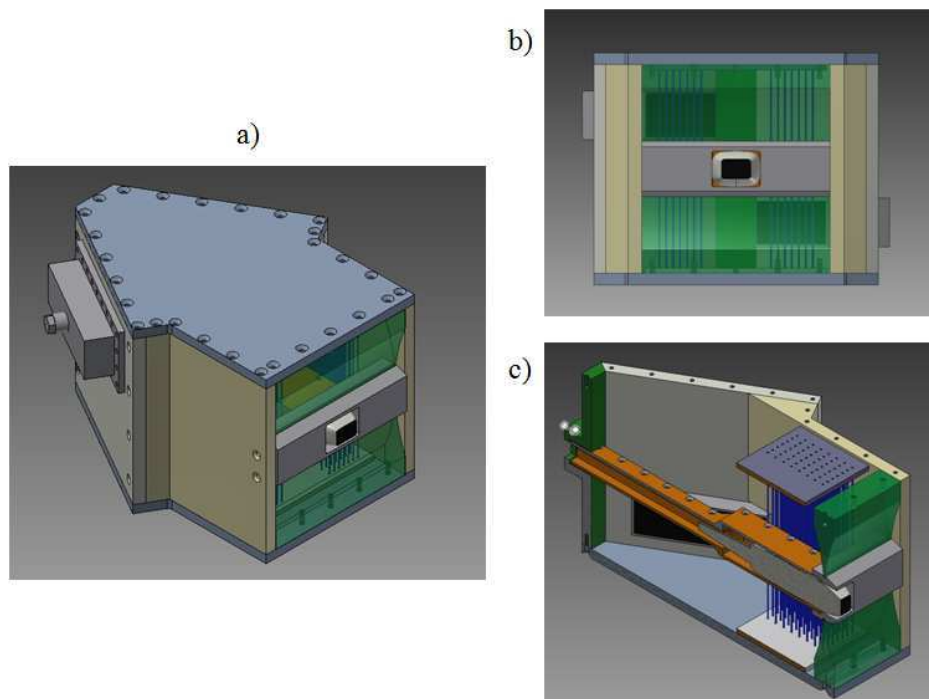
Une solution à ce problème serait de réaliser une diffusion multiple à 3 dimensions grâce à des diffuseurs sphériques (ex : billes d'acier). Il y aurait de nouveau un milieu multi-diffuseur optimal avec une certaine concentration de billes par unité de volume à une épaisseur de milieu diffusant donnée. Le champ diffus généré aurait alors une corrélation spatiale de l'ordre de  $\lambda/2$  de manière isotrope sur le plan de réception. Il serait nécessaire de disposer d'un émetteur doté d'éléments dont la taille approcherait  $\lambda/2$  dans les deux directions (pour des éléments carrés). Même si ces émetteurs existent, notamment pour l'échographie 3D, le nombre d'éléments reste aujourd'hui limité à 512 et la surface active qui en résulte est très faible :  $S=128\text{mm}^2$  contre  $S=960\text{mm}^2$  pour une barrette 128 éléments de largeur en élévation 15mm. La puissance acoustique de tels émetteurs est donc limitante à moins d'un effort technologique considérable. En effet, une surface active équivalente à une barrette linéaire serait atteinte pour un nombre d'éléments de 3840 posant alors un défi technologique tant au niveau des sondes que des électroniques. Il faut donc considérer une solution plus simple à réaliser.

La solution pour laquelle nous avons opté est d'utiliser le phénomène de diffusion multiple à deux dimensions sur plusieurs étages indépendants, une barrette linéaire étant placée sur chaque étage. La focalisation en élévation se réalise alors à la sortie de la cavité grâce à une lentille acoustique.

### ii. Présentation de la cavité tri-sonde.

Le prototype réalisé concerne des applications cardiaques. Pour réaliser le suivi et le guidage du traitement, une sonde d'imagerie est couplée à la cavité. Cette sonde est un réseau de phase (phased array) de type barrette cardiaque, avec une fréquence de 2,75MHz et un pas inter-élément de 0,28mm (Vermon, Tours, France). Cette sonde est relativement petite et peut donc être placée à l'intérieur de la cavité. La placer à l'extérieur de la cavité poserait des difficultés quand au positionnement sur le patient. La sonde est placée au centre de la sortie de la cavité (cf FIG. V-23). Deux barrettes, utilisées pour le faisceau thérapeutique, sont disposées à deux hauteurs différentes en élévation pour permettre l'élargissement du faisceau dans cette

direction. La fréquence choisie est de 1MHz. Deux barrettes de 128 éléments, de pas inter-élément 0,8mm et de largeur en élévation de 32mm ont été conçues par IMASONIC (Besançon, France). Ces barrettes ont la particularité d'avoir un backing lourd en acier permettant d'évacuer la chaleur et donc d'envisager une utilisation à un temps de cycle de 25% pendant plusieurs minutes.



**FIG. V-23 Conception de la cavité tri-sonde. a) Vue d'ensemble : sonde d'imagerie, tiges d'acier et paroi de la cavité. b) Vue de face : les deux barrettes sont placées à deux hauteurs différentes et la barrette d'imagerie est placée au centre. c) Vue globale en coupe.**

La lentille acoustique est placée au niveau de la surface active de la sonde d'imagerie, en sortie de la cavité. Selon notre conception, le faisceau en sortie possède une élévation de 110mm. Cela pose des problèmes que nous allons énoncer dans la partie suivante avant de proposer une solution.

### iii. Lentille acoustique TPX/PDMS.

Une lentille plan-convexe n'est tout simplement pas envisageable puisque son rayon de courbure ( $R=37,6\text{mm}$  pour  $f=80\text{mm}$ ) serait largement inférieur à la demi-largeur du faisceau. Une première solution serait de réaliser une lentille concave-convexe réduisant ainsi les courbures :

D'après l'Eq. V-15, la focale d'une lentille mince à double dioptré est de :

$$\frac{1}{f_0} = (n-1) \left( \frac{1}{R_1} - \frac{1}{R_2} \right) \quad (\text{Eq. V-17})$$

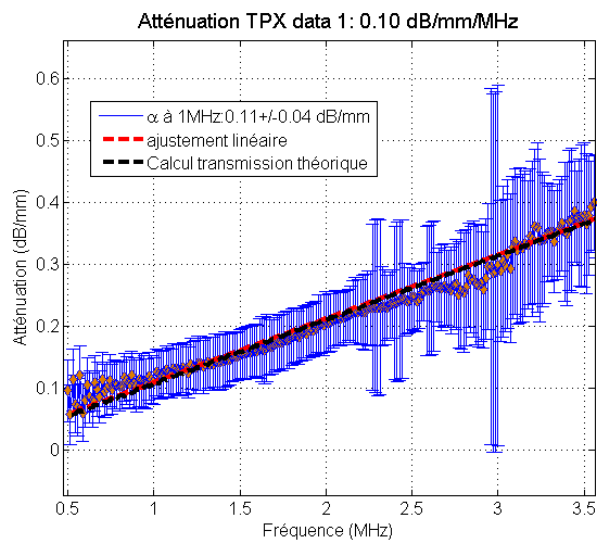
Pour minimiser l'épaisseur de la lentille, on peut prendre les mêmes courbures  $R_1$  et  $R_2$  en posant  $R_0=R_1=-R_2$ . On augmente alors le rayon de courbure d'un facteur 2 par rapport à une lentille plan-convexe :

$$\frac{1}{f_0} = (n-1) \left( \frac{2}{R_0} \right) \quad (\text{Eq. V-18})$$

Dans notre cas, le rayon de courbure serait égal à  $R_0=75,3\text{mm}$ . Il est possible de réaliser une telle lentille puisque la courbure est inférieur à la demi-largeur du faisceau. Toutefois, une telle lentille serait très épaisse en son centre :  $46\text{mm}$ . L'atténuation au centre de la lentille serait de  $15\text{dB}$  ce qui est beaucoup trop important. Le PDMS est donc trop atténuant pour résoudre notre problématique.

Dans la littérature, il existe un matériau appelé TPX de son nom commercial (Mitsui Chemicals, Japon). Le nom scientifique de ce polymère est polyméthylpentène (PMP). Ce matériau présente de grands avantages dans le domaine des ultrasons. Une plaque de TPX ( $150 \times 150 \times 22,5\text{mm}$ ) a été achetée via le fournisseur Goodfellow. Des mesures en cuve ont confirmé les valeurs données dans la littérature [22]. La vitesse du son mesurée dans l'échantillon est de  $c_{\text{TPX}}=2197 \text{ m/s}$  et sa densité est de  $0,82$ . Il en résulte que l'impédance acoustique de ce matériau est de  $Z_{\text{TPX}}=1,80\text{MRa}$  et est donc très proche de celle de l'eau. On peut qualifier ce matériau de « transparent aux ultrasons ». L'intérêt d'avoir un matériau transparent aux ultrasons avec une vitesse du son différente est la possibilité de réaliser une lentille acoustique avec peu de pertes en réflexion. Pour notre système, le rayon de courbure d'une lentille cette fois convexe-concave en TPX serait de  $R_{\text{TPX}}=-50,8\text{mm}$  ce qui est inférieur à la demi-largeur du faisceau. La littérature donne des valeurs d'atténuation diverses [22]:  $0,12\text{dB/mm/MHz}$  ou  $0,16\text{dB/mm/MHz}$  selon la technique utilisée.

Une mesure d'atténuation dans le TPX a été réalisée en cuve à l'aide d'une barrette linéaire de fréquence centrale 1,5MHz et une bande passante à -3dB de 80%. Une onde plane est émise depuis la barrette plongée dans l'eau. Le champ à la profondeur d'imagerie de 11cm est scanné à l'aide de notre hydrophone latéralement. La plaque de TPX est alors placée entre l'émetteur et le récepteur et le champ résultant de l'émission de la même onde plane est scanné latéralement. L'atténuation en fonction de la fréquence est calculée en prenant le rapport des moyennes spatiales des transformées de Fourier des signaux reçus pour éviter les fluctuations dues à la diffraction de l'onde plane. L'atténuation du TPX sur la plage 0,5MHz-4MHz est présentée sur la FIG. V-24.



**FIG. V-24 Atténuation ultrasonore du TPX sur la plage 0,5MHz-3,5MHz. Courbe bleue : mesure expérimentale. Pointillés rouges : régression linéaire donnant une pente de 0,10dB/mm/MHz. Pointillés noirs : calcul de transmission théorique prenant en compte les multiples réflexions et transmissions.**

L'atténuation dans le TPX est linéaire en fréquence et mesurée à 0,10dB/mm/MHz et l'atténuation à notre fréquence centrale est de 0,11dB/mm à 1MHz. Le TPX est donc un matériau peu atténuant.

Revenons sur notre lentille convexe-concave en TPX. Pour profiter des propriétés avantageuses de ce matériau, il est possible d'accoler deux lentilles de focale  $f_1$  et  $f_2$  pour obtenir une lentille de focale  $f_{tot}$  en utilisant la loi de la somme des vergences. La complémentarité des lentilles PDMS convexe-concave et de TPX concave-convexe permettra d'obtenir une épaisseur constante le long de la lentille :



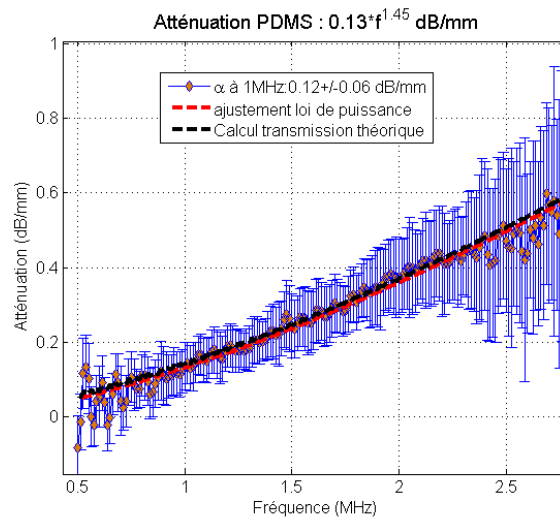
$$\frac{1}{f_{tot}} = \frac{1}{f_1} + \frac{1}{f_2} = \left( \frac{2(n_1 - 1)}{R_1} \right) + \left( \frac{2(n_2 - 1)}{R_2} \right) \quad (\text{Eq. V-19})$$

Pour plus de simplicité de fabrication, nous utiliserons le même rayon de courbure (en valeur absolue) pour les 4 dioptries. La relation liant la focale totale avec le rayon de courbure devient:

$$\frac{1}{f_{tot}} = \frac{1}{f_1} + \frac{1}{f_2} = \frac{2(n_1 - n_2)}{R_1} \quad (\text{Eq. V-20})$$

Nous obtenons un rayon de courbure de  $R_1 = -126,2\text{mm}$  ( $f_{tot} = 80\text{mm}$ ) ou de  $R_1 = -157,8\text{mm}$  ( $f_{tot} = 100\text{mm}$ ). Ce dispositif permet donc de multiplier la courbure par 2,5 par rapport à une lentille convexe-concave de TPX seule. L'épaisseur de matériau traversée est ainsi grandement diminuée.

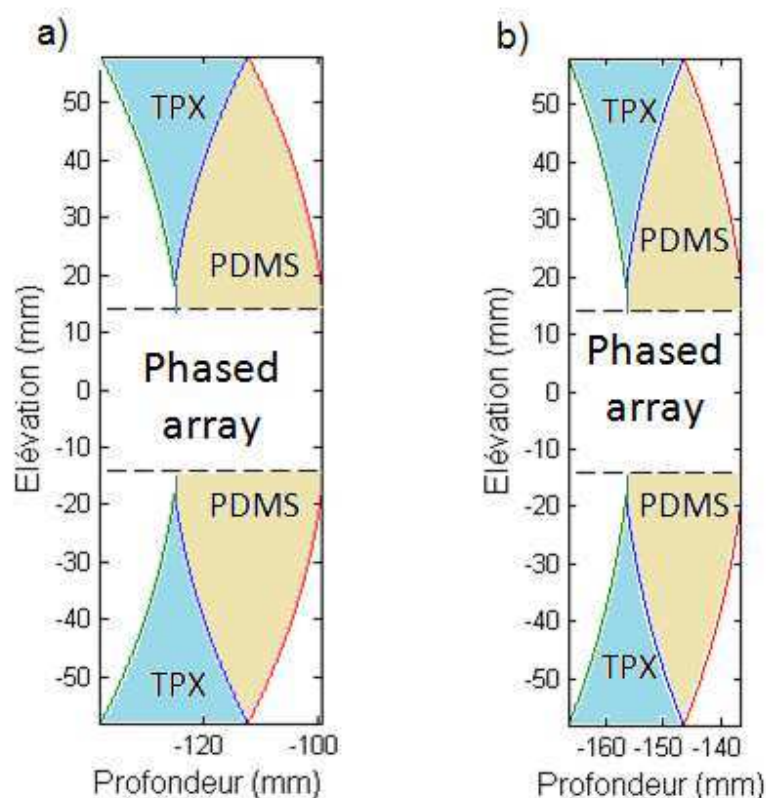
Une mesure d'atténuation a été réalisée sur le PDMS RTV 615. Une plaque d'épaisseur 17mm a été fabriquée. Pour obtenir la plus faible atténuation possible, le mélange silicone + réticulant (ratio 1 : 10) est laissé à température ambiante pendant 16h. Puis, l'échantillon est placé en étuve à 40°C pendant 8h. La courbe d'atténuation en fonction de la fréquence est montrée sur la FIG.V-25.



**FIG.V-25 Atténuation ultrasonore du PDMS RTV 615 sur la plage 0,5MHz-3MHz. Courbe bleue : mesure expérimentale. Pointillés rouges : régression linéaire en loi de puissance donnant  $\alpha = 0,13 \cdot f^{1,45}$  dB/mm. Pointillés noirs : calcul de transmission théorique prenant en compte les multiples réflexions et transmissions.**

L'atténuation du PDMS suit une loi de puissance d'exposant 1,45. L'atténuation à 1MHz est de 0,12 dB/mm. On a donc deux matériaux d'atténuations très proches à 1MHz.

La lentille proposée est montrée sur la FIG. V-26. La distance focale peut être fixée à 80mm (FIG. V-26a) ou à 100mm (FIG. V-26b)). Cette lentille permet de réduire grandement l'épaisseur de matériau traversée. L'épaisseur moyenne de la lentille a) est de 25,6mm et celle de la lentille b) est de 20,1mm. On peut espérer une atténuation d'environ -2,2dB pour cette dernière.

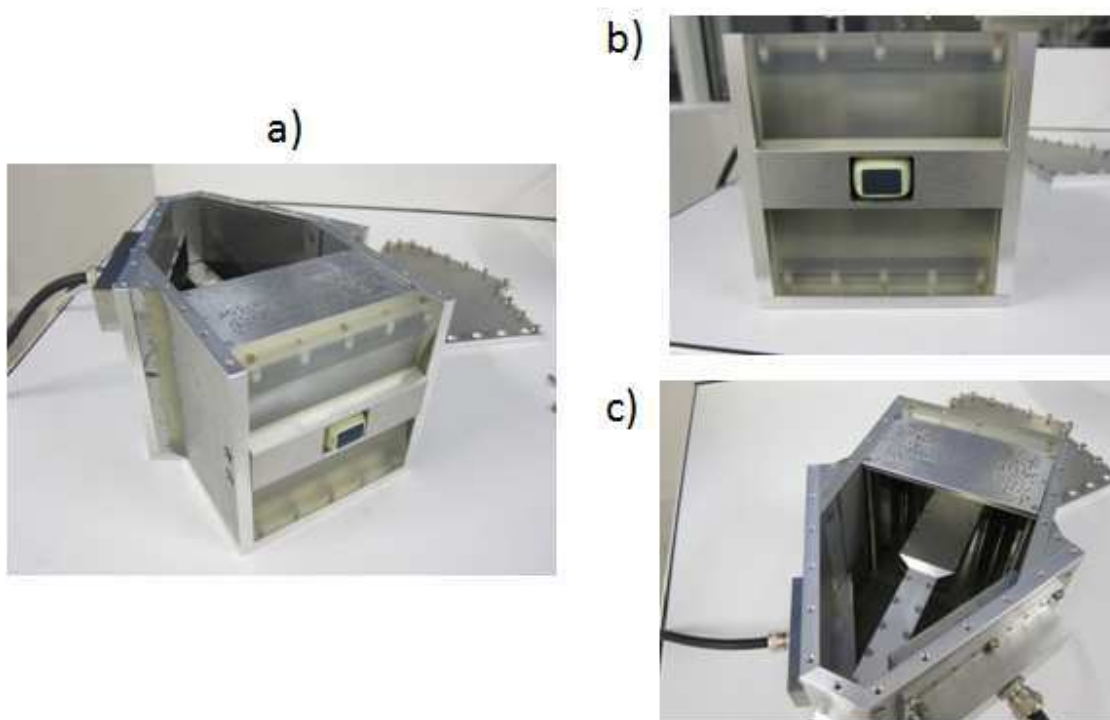


**FIG. V-26** Lentille à deux matériaux TPX/PDMS. La sonde d'imagerie « Phased array » est placée au centre de la lentille. a) Focale à 80mm. b) Focale à 100mm.

Dans la partie suivante, nous montrerons la réalisation de cette cavité tri-sondes avec des mesures de validation préliminaires.

#### iv. Réalisation de la cavité tri-sonde.

La cavité tri-sonde a été réalisée entièrement par notre mécanicien Abdelhak Souilah. La première difficulté a été d'usiner une plaque de TPX avec les courbures de 157,5mm de part et d'autre. Ensuite, il a été pris en compte que la cavité soit étanche pour pouvoir traiter des animaux puis éventuellement des patients. Sur la FIG. V-27, différentes vues de la cavité tri-sonde sont présentées. Il est à noter que la lentille en PDMS n'est pas montrée sur les photos.

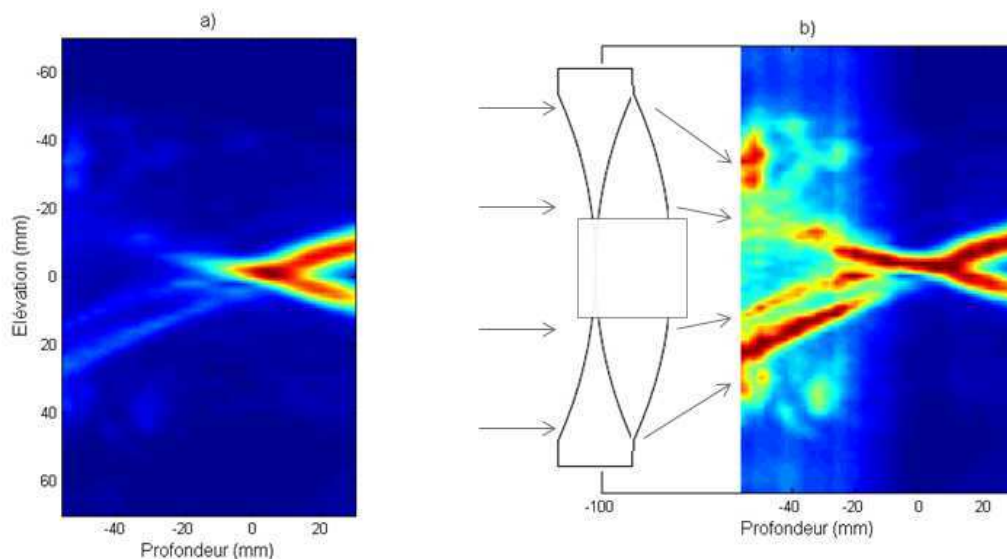


**FIG. V-27 La cavité tri-sonde, dispositif de thérapie-imagerie. a) Vue d'ensemble (capot ouvert). b) Vue de face. c) Vue arrière : on repère le coffrage de la barrette d'imagerie ainsi que la forêt de tiges et les deux émetteurs de puissance.**

Des premiers tests ont été réalisés en reliant les 256 éléments de nos deux réseaux à une baie électronique (Corelec, France) entièrement programmable en émission.

### v. Validation de la lentille TPX/PDMS.

La cavité fut placée dans une cuve équipée d'un moteur 3 axes et d'un hydrophone (HGL 200, Onda Corp, Etats-Unis). Pour visualiser l'effet de la lentille, des ondes planes ont été émises depuis les deux transducteurs de 128 éléments. A chaque position l'énergie intégrée temporellement est enregistrée pour donner la FIG. V-28 a). La focale est repérée très nettement. Les deux faisceaux se superposent à 102mm du centre optique de la lentille de TPX comme montré sur la FIG. V-28b). La réalisation de nos deux lentilles est donc réussie.



**FIG. V-28 Validation de la lentille en émettant des ondes planes depuis les deux émetteurs placés dans la cavité ; a) Energie émise par la lentille dans l'espace. b) Energie normalisée à chaque profondeur. Le trajet du faisceau est cohérent avec la distance à laquelle est placée la lentille.**

Des résidus du faisceau passent par la partie plane de la lentille, ce qui explique les lobes d'énergie à la profondeur -50mm dans les parties inférieure et supérieure de l'image (FIG. V-28b)). Ces résidus ne sont pas atténués par le passage par la lentille en PDMS. Ils peuvent cependant être éliminés en plaçant un réflecteur métallique aux extrémités de la lentille en TPX.

Notons que le retournement temporel pourra nous permettre de générer des fortes pressions sur une étendue latérale de plus de 13cm comme montré précédemment sur la FIG. V-15 alors que l'angulation du faisceau selon la profondeur sera probablement limitée à 2 ou 3 cm. Toutefois, la lentille est interchangeable facilement et le système pourra changer de distance focale aisément.

## vi. Génération d'impulsions grâce à la cavité tri-sonde.

Une forêt de tiges d'acier de diamètre 1,5mm, avec une densité de 5 tiges/cm<sup>2</sup>, est placée à la sortie de la cavité juste avant les lentilles. Ce milieu multiplement diffuseur est caractérisé par un libre parcours moyen élastique de  $l_e=8,33\text{m}$  et un libre parcours moyen de transport de  $l^*=12,6\text{mm}$ . Une étude sera nécessaire pour valider le milieu optimal pour la fréquence de 1MHz.

Des tests préliminaires ont été réalisés avec cette configuration. Les émetteurs ayant 50% de bande passante (centrée à 1MHz), la phase aller du retournement temporel est effectuée en émettant des gazouillis (ou « chirp ») entre 0,2MHz et 1,9MHz. Les signaux multiplement diffusés sont retournés temporellement et réémis sur l'hydrophone. Le maximum d'amplitude de l'impulsion est calculé puis divisé par le gain en amplitude de l'émission (compris entre 0 et 1) nous donnant la pression que l'on obtiendrait après interpolation linéaire du résultat à basse puissance. Avec un gain de 0,1, nous obtenons une impulsion de pression 3MPa. Ainsi, sans adaptation d'impédance sur nos émetteurs, nous obtiendrions une pression de 30MPa en extrapolation linéaire. Une simple adaptation d'impédance de nos émetteurs, sans perte de bande passante, nous permettrait de multiplier par 10 la puissance transmise de l'électronique à nos capteurs, ce qui multiplierait par 3,3 la pression obtenue. On peut alors espérer atteindre 100 MPa en extrapolation linéaire. Ces mesures seront réalisées prochainement.

## F. Conclusion.

Ce chapitre a permis d'introduire le concept de cavité à retournement temporel réglable. Un milieu multi-diffuseur fut placé au niveau de la sortie d'un guide d'onde bidimensionnel de géométrie simple. Pour générer le maximum de vecteur d'onde angulaire, l'émetteur choisi fut une barrette échographique standard avec un pas inter-élément de  $0,75\lambda$  émettant à la fréquence de 1,5 MHz. La maîtrise des paramètres effectifs du milieu multiplement diffuseur (densité de diffuseurs, épaisseur du milieu) nous a permis d'obtenir le meilleur compromis entre transmission et temps de réverbération. En effet, nous avons pu montrer que ces deux caractéristiques ont la même importance dans le but de générer la plus grande amplitude d'impulsion possible en utilisant le retournement temporel 1-bit.

La répartition aléatoire de diffuseurs permet de ne pas filtrer de fréquences spatiales et ainsi d'obtenir des performances d'angulation de faisceau focalisé d'une grande qualité. Grâce à une ouverture de 13cm, il est possible de focaliser de très fortes pressions sur une étendue latérale de 16cm et de 13cm en profondeur (-3 dB par rapport à l'axe du système).

Ce nouveau concept ouvre donc de nouvelles possibilités de thérapie ultrasonore puisque le retournement temporel permet de générer des ondes de choc à des positions éloignées et ce, sans bouger le système physiquement. En effet, dans chaque application de thérapie ultrasonore, des systèmes dédiés sont conçus en fonction des contraintes géométriques pour accéder à l'organe cible. Avec notre système, nous pouvons avoir énormément de flexibilité. Cette flexibilité sera exploitée par la deuxième version de cavité à retournement temporel réglable : la cavité tri-sonde. Cette cavité vise des applications cliniques, notamment cardiaques. Avec un guidage ultrasonore trans-thoracique, la sonde d'imagerie sera positionnée dans un espace intercostal. Dès que le point à traiter est repéré sur l'image, il pourra être atteint directement par notre faisceau thérapeutique focalisé dynamiquement. Un suivi du mouvement de la zone ciblée est aussi réalisable avec les électroniques actuelles et la position du focus de thérapie pourra être actualisée en temps réel.

La cavité tri-sonde sera optimisée avec la même méthode que celle utilisée dans ce chapitre et l'on pourra procéder à des mesures à hautes puissances. Les pressions que le système génère sont normalement suffisantes pour induire de la cavitation et réaliser des traitements d'histotripsie avec focalisation dynamique 3D « large champ ».

# BIBLIOGRAPHIE

- [1] J. Gateau, J.-F. Aubry, M. Pernot, M. Fink, et M. Tanter, « Combined passive detection and ultrafast active imaging of cavitation events induced by short pulses of high-intensity ultrasound », *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control*, vol. 58, n° 3, p. 517-532, mars 2011.
- [2] D. Pajek et K. Hynynen, « The design of a focused ultrasound transducer array for the treatment of stroke: a simulation study », *Physics in Medicine and Biology*, vol. 57, n° 15, p. 4951-4968, août 2012.
- [3] E. Martin, D. Jeanmonod, A. Morel, E. Zadicario, et B. Werner, « High-intensity focused ultrasound for noninvasive functional neurosurgery », *Annals of Neurology*, vol. 66, n° 6, p. 858–861, 2009.
- [4] G. Montaldo, D. Palacio, M. Tanter, et M. Fink, « Building three-dimensional images using a time-reversal chaotic cavity », *Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control, IEEE Transactions on*, vol. 52, n° 9, p. 1489 -1497, sept. 2005.
- [5] G. Montaldo, D. Palacio, M. Tanter, et M. Fink, « Time reversal kaleidoscope: A smart transducer for three-dimensional ultrasonic imaging », *Applied Physics Letters*, vol. 84, n° 19, p. 3879-3881, avr. 2004.
- [6] G. Montaldo, P. Roux, A. Derode, C. Negreira, et M. Fink, « Generation of very high pressure pulses with 1-bit time reversal in a solid waveguide », *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 110, n° 6, p. 2849, 2001.
- [7] A. Sarvazyan et L. Fillinger, « Arbitrary shaped, liquid filled reverberators with non-resonant transducers for broadband focusing of ultrasound using Time Reversed Acoustics », *Ultrasonics*, vol. 49, n° 3, p. 301-305, mars 2009.
- [8] A. P. Sarvazyan, L. Fillinger, et L. R. Gavrilov, « A comparative study of systems used for dynamic focusing of ultrasound », *Acoust. Phys.*, vol. 55, n° 4-5, p. 630-637, juill. 2009.
- [9] K. J. Haworth, J. B. Fowlkes, P. L. Carson, et O. D. Kripfgans, « Generalized shot noise model for time-reversal in multiple-scattering media allowing for arbitrary inputs and windowing », *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 125, n° 5, p. 3129-3140, 2009.
- [10] P. Roux, B. Roman, et M. Fink, « Time-reversal in an ultrasonic waveguide », *Applied Physics Letters*, vol. 70, n° 14, p. 1811-1813, avr. 1997.
- [11] M. Fink, « Time reversal of ultrasonic fields. I. Basic principles », *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control*, vol. 39, n° 5, p. 555 -566, sept. 1992.
- [12] M. Tanter, J.-F. Aubry, J. Gerber, J.-L. Thomas, et M. Fink, « Optimal focusing by spatio-temporal inverse filter. I. Basic principles », *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 110, n° 1, p. 37-47, 2001.
- [13] A. Derode, A. Tourin, et M. Fink, « Ultrasonic pulse compression with one-bit time reversal through multiple scattering », *Journal of Applied Physics*, vol. 85, n° 9, p. 6343-6352, mai 1999.
- [14] A. Derode, P. Roux, et M. Fink, « Robust Acoustic Time Reversal with High-Order Multiple Scattering », *Phys. Rev. Lett.*, vol. 75, n° 23, p. 4206-4209, déc. 1995.

- [15] A. Ishimaru, *Wave Propagation and Scattering in Random Media*. John Wiley and Sons, 1999.
- [16] L. Flax, G. C. Gaunaurd, et H. Uberall, « Theory of resonance scattering », *Physical Acoustics*, vol. 15, p. 191–294, 1981.
- [17] E. Herbert, M. Pernot, G. Montaldo, M. Fink, et M. Tanter, « Energy-based adaptive focusing of waves: application to noninvasive aberration correction of ultrasonic wavefields », *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control*, vol. 56, n°. 11, p. 2388 -2399, nov. 2009.
- [18] B. Larrat, M. Pernot, G. Montaldo, M. Fink, et M. Tanter, « MR-guided adaptive focusing of ultrasound », *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control*, vol. 57, n°. 8, p. 1734 -1747, août 2010.
- [19] M. Fink et J. de Rosny, « Time-reversed acoustics in random media and in chaotic cavities », *Nonlinearity*, vol. 15, n°. 1, p. R1-R18, janv. 2002.
- [20] M. Tanter, J.-L. Thomas, F. Coulouvrat, et M. Fink, « Breaking of time reversal invariance in nonlinear acoustics », *Phys. Rev. E*, vol. 64, n°. 1, p. 016602, juin 2001.
- [21] D. Royer, N. Dubois, et M. Fink, « Optical probing of pulsed, focused ultrasonic fields using a heterodyne interferometer », *Applied Physics Letters*, vol. 61, n°. 2, p. 153-155, juill. 1992.
- [22] P. E. Bloomfield, W. J. Lo, et P. A. Lewin, « Experimental study of the acoustical properties of polymers utilized to construct PVDF ultrasonic transducers and the acousto-electric properties of PVDF and P(VDF/TrFE) films », *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, vol. 47, n°. 6, p. 1397-1405, 2000.





# CONCLUSION

Dans cette thèse, nous nous sommes efforcés de mettre la physique au service de la thérapie médicale. Ces travaux de recherche ont été effectués dans une logique multidisciplinaire à l'interface de la physique des ondes, de la biologie, de la médecine. De nouvelles approches innovantes ont émergé de ce travail.

Tout d'abord, la propagation des ondes de cisaillement dans des tissus biologiques peut être étendue du domaine diagnostique vers le domaine thérapeutique. En effet, au cours d'un traitement, qu'il soit thermique ou mécanique, les changements d'élasticité sont une conséquence directe d'un changement de structure tissulaire. On a pu constater que les tissus voient leur élasticité diminuer avec la température ce qui permet de réaliser une véritable thermométrie par onde de cisaillement. En particulier, on a pu mettre en évidence l'intérêt de l'élastographie transitoire doté d'un mode d'imagerie ultrarapide offrant une insensibilité aux mouvements et une applicabilité *in vivo*. L'apparition d'une lésion thermique ou mécanique peut être suivie avec une grande sensibilité et indépendamment de l'histoire du traitement.

Les changements d'élasticité permettent aussi d'imager la formation de lésion en temps réel. En hyperthermie ultrasonore, la lésion apparaît avec une forte augmentation de rigidité produite par la dénaturation irréversible des protéines. On peut alors prédire la suite du traitement ou arrêter le traitement si la lésion a la taille et la position voulues. Le même concept est applicable au suivi de l'histotripsie, lors de laquelle la lésion se forme progressivement par une fragmentation du matériel extracellulaire et des cellules. Nous avons vu que l'imagerie de l'élasticité permet un accès à l'effet biologique dès le début du traitement avec une grande sensibilité et nous avons vu comment quantifier l'élasticité jusqu'à la fin du traitement, lorsque les conditions d'imagerie deviennent difficiles à cause de la présence de large bulles, de l'hypo-signal et de la fluidification dans la lésion.

En diagnostic ou en thérapie, l'imagerie de lésion nécessite d'avoir un bon contraste, une bonne résolution, une robustesse au bruit ainsi que une bonne quantification de l'élasticité. Dans les premiers chapitres, nous avons montré des résultats obtenus grâce à la méthode d'inversion par temps de vol de l'onde de cisaillement, algorithme qui repose sur l'approximation des faibles contrastes d'élasticité. Cet algorithme permet dans une large majorité de cas d'obtenir des cartes de module de cisaillement de grande qualité. Néanmoins, la

mesure du temps de vol n'exploite que la phase de l'onde. Pour exploiter tout le champ spatio-temporel, nous nous sommes proposés d'utiliser une approche optimale appliquée à l'élastographie. Sous la forme d'un problème de minimisation de coût, nous avons montré mathématiquement comment mettre en forme un algorithme itératif de reconstruction tout en réalisant le lien entre les mathématiques et le sens physique de chaque étape. Sous l'approximation acoustique, une batterie de tests réalisés dans différentes conditions a pu mettre en évidence qu'il faut prendre en compte la diffraction hors-plan et l'atténuation. L'intérêt de cette technique d'inversion est la robustesse à la perte d'information. Cette approche globale (et non locale) permet d'inverser l'équation de propagation et d'obtenir des cartes à bon contraste et quantification avec une robustesse au bruit bien meilleure que les approches locales. Il est possible de réaliser l'inversion dans des zones hypo-échogènes où le champ est inconnu, ce qui a un intérêt clinique important dans le diagnostic et dans l'imagerie de lésion en histotripsie. Néanmoins, cette approche est difficile à appliquer sur des données expérimentales puisqu'elle nécessite la modélisation complète de la propagation. Une expertise en méthodes de régularisation serait la bienvenue dans la poursuite future de ce projet.

En dehors du suivi de lésion, nous avons introduit le concept de cavité à retournement temporel à coefficient de transmission "réglable", permettant une focalisation dynamique 3D "large champ" des faisceaux d'histotripsie. Cette focalisation 3D électronique est une clé pour les applications de l'histotripsie en cardiologie, comme l'ont montré nos premières expérimentations précliniques. Au cours de cette thèse, j'ai démontré que le concept de cavité "réglable" permettait d'obtenir une sonde d'histotripsie combinant bonne transmission et bonne propriété de réverbération pour la focalisation 3D. De forme simple, la cavité profite du désordre introduit par le milieu diffusant aléatoire qui permet non seulement d'augmenter la compression temporelle en amplitude (jusqu'à 25dB de gain) mais aussi d'améliorer la largeur d'angulation du faisceau (jusqu'à 20cm à -3dB). Après différentes améliorations dans la cavité (lentille, parois eau/air...), nous avons constaté les limitations du système par rapport à la focalisation non-linéaire à deux dimensions. Le faisceau doit focaliser dans les trois dimensions si l'on veut atteindre le seuil de cavitation. Nous avons construit la cavité tri-sonde pour se diriger vers des tests précliniques. Cette cavité est optimisée pour des applications cardiaques et utilise une lentille acoustique originale à deux matériaux. Elle permet aussi l'imagerie échographique grâce à une sonde placée au centre. Ainsi, on pourra appliquer la méthode de suivi par élastographie étudiée dans le chapitre IV.

Du point de vue personnel, j'ai adoré travailler dans cet environnement dynamique et valorisant et j'ai été passionné par ce sujet de thèse où j'ai pu aborder à la fois expériences et simulations sous différents angles. J'ai été encore plus enthousiaste au commencement du sujet sur la cavité qui mélange beaucoup de concepts qui ont émergés du laboratoire pour l'appliquer

concrètement à résoudre une problématique médicale. J'espère que c'est le début d'une approche translationnelle qui aura un impact clinique notable.

# COMMUNICATIONS SCIENTIFIQUES

## *Publications dans des revues internationales à comité de lecture*

1. B. Arnal, M. Pernot, et M. Tanter, « Monitoring of thermal therapy based on shear modulus changes: I. shear wave thermometry », *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, vol. 58, n<sup>o</sup>. 2, p. 369-378, févr. 2011.
2. B. Arnal, M. Pernot, et M. Tanter, « Monitoring of thermal therapy based on shear modulus changes: II. Shear wave imaging of thermal lesions », *IEEE Trans. Ultrason., Ferroelect., Freq. Contr.*, vol. 58, n<sup>o</sup>. 8, p. 1603-1611, août 2011.
3. B. Arnal, M. Pernot, M. Fink, et M. Tanter, « Tunable time-reversal cavity for high-pressure ultrasonic pulses generation: A tradeoff between transmission and time compression », *Applied Physics Letters*, vol. 101, n<sup>o</sup>. 6, p. 064104-064104-4, août 2012.
4. B. Arnal, G. Pinton, P. Garapon, M. Pernot, M. Fink et M. Tanter, « Optimal approach for transient shear wave inversion based on the adjoint method : a comprehensive 2D simulation study », *Physics in Medicine and Biology*, under submission.

## *Communications orales en conférences internationales*

\* Indique l'orateur

### 2012

1. **B. Arnal\***, G. Pinton, P. Garapon, M. Pernot, M. Fink and M. Tanter. Full waveform inversion of transient shear waves : application to shear wave imaging. Oct 2012, IEEE IUS 2012, Dresden, Germany.
2. **B. Arnal\***, WN. Lee, M. Pernot, M. Fink and M. Tanter. Real-time monitoring of histotripsy treatment using shear wave imaging. Oct 2012, IEEE IUS 2012, Dresden, Germany.
3. **B. Arnal\***, M. Pernot, M. Fink and M. Tanter. Tunable time-reversal cavity for high amplitude pulses generation, June 2012, 12th International Symposium on Therapeutic Ultrasound, Heidelberg, Germany.
4. WN. Lee, **B. Arnal\***, M. Pernot, M. Fink and M. Tanter. Monitoring the lesion formation during histotripsy treatment using shear wave imaging, June 2012, 12th International Symposium on Therapeutic Ultrasound, Heidelberg, Germany.

5. **B. Arnal\***, M. Pernot, M. Fink and M. Tanter. High amplitude ultrasound pulse generation using time-reversal through a multiple scattering medium, April 2012, Acoustics 2012, Nantes, France.

### 2011

6. **B. Arnal\***, M. Pernot, M. Fink and M. Tanter. High amplitude ultrasound pulse generation using time-reversal through a multiple scattering medium, October 2011, IEEE International Ultrasonics Symposium, Orlando, Florida, USA.

### 2010

7. **B. Arnal\***, M. Pernot and M. Tanter. Monitoring of thermal therapy based on shear modulus changes : Shear wave thermometry and Shear wave lesion imaging, October 2010, IEEE International Ultrasonics Symposium, San Diego, California, USA.
8. **B. Arnal\***, M. Pernot, M. Fink and M. Tanter. Experimental Reverse Time Migration for imaging of elasticity changes, October 2010, IEEE International Ultrasonics Symposium, San Diego, California, USA.
9. **B. Arnal\***, M. Pernot and M. Tanter. Combined real time Ultrasound-thermometry and Elastography imaging during HIFU therapy, 10th International Symposium on Therapeutic Ultrasound, June 2010, Tokyo, Japan
10. **B. Arnal\***, M. Pernot, M. Fink and M. Tanter. Experimental reverse migration of shear waves for elasticity monitoring of HIFU treatments, 10th International Symposium on Therapeutic Ultrasound, June 2010, Tokyo, Japan
11. **B. Arnal\***, E. Sapin, M. Pernot, J.-L. Gennisson, M. Fink and M. Tanter. Imagerie ultrasonore de l'élasticité des tissus lors de la thérapie par ultrasons focalisés : une étude ex-vivo, 10ème Congrès Français d'Acoustique, avril 2010, Lyon.

### 2009

12. E. Sapin-de-Brosses\*, **B. Arnal**, J.L Gennisson, M. Pernot, M. Fink and M. Tanter. Ultrasound-based mapping of elasticity and temperature during HIFU therapy : an ex vivo feasibility study, 9th International Symposium on Therapeutic Ultrasound, 2009, september, Aix-en-Provence.

## **Prix**

*Nadine Barrie Smith student award* (Premier prix) à la 12ème conférence ISTU (International Symposium on Therapeutic Ultrasound), Juin 2012, à Heidelberg, Allemagne.

1<sup>er</sup> prix étudiant à la 3<sup>ème</sup> école thématique "Therapeutic Ultrasound", Mars 2011, Les Houches, France.