

Méthodes échographiques de correction et de suivi des traitements thérapeutiques par ultrasons focalisés de forte intensité

Fabrice Marquet

▶ **To cite this version:**

Fabrice Marquet. Méthodes échographiques de correction et de suivi des traitements thérapeutiques par ultrasons focalisés de forte intensité. Vibrations [physics.class-ph]. Université Paris-Diderot - Paris VII, 2009. Français. NNT : . pastel-00579176

HAL Id: pastel-00579176
https://pastel.hal.science/pastel-00579176

Submitted on 23 Mar 2011

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 VII - DENIS DIDEROT
UFR SCIENCES

Année 2009 *Numéro attribué par la bibliothèque :*

THESE

pour l'obtention du Diplôme de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE PARIS VII

Spécialité **Acoustique Physique**

présentée le 05/06/09 par

Fabrice Marquet

Méthodes échographiques de correction et de suivi des traitements thérapeutiques par ultrasons focalisés de forte intensité

---

devant le jury composé de :

Dr. Jean-François Aubry	
Pr. Mathias Fink	
Dr. Cyril Lafon	Rapporteur
Dr. Chrit Moonen	
Dr. Mickaël Tanter	Directeur de thèse
Pr. François Tranquart	Rapporteur

Table des matières

1 Introduction **13**
1.1 Thérapie par ultrasons focalisés . . . 13
1.1.1 Contexte et historique . . . 13
1.1.2 Génération des ultrasons focalisés . . . 16
1.1.3 Effets sur les tissus biologiques . . . 17
1.2 Utilisation des ultrasons focalisés . . . 20
1.2.1 Ablathermie . . . 20
1.2.2 Hyperthermie douce et délivrance de médicaments . . . 21
1.2.3 Ouverture de la barrière hémato-encéphalique . . . 22
1.2.4 Lithotripsie . . . 23
1.2.5 Histotripsie . . . 24
1.2.6 Sonothrombolyse . . . 24
1.3 Les limites actuelles des ultrasons focalisés / Objectifs de la thèse . . . 25
1.3.1 Correction des aberrations . . . 25
1.3.2 Correction des mouvements . . . 26

I Thérapie ultrasonore des tumeurs cérébrales **27**

2 Planning pré-opératoire pour la thérapie du cerveau **29**
2.1 Introduction . . . 29
2.1.1 Premiers pas vers une thérapie ultrasonore du cerveau : le crâne, une barrière infranchissable ? . . . 29
2.1.2 Choix de la fréquence . . . 31
2.1.3 Focalisation par retournement temporel . . . 33
2.1.4 Etude de faisabilité de la focalisation non-invasive . . . 38
2.2 Retournement temporel transcrânien non-invasif . . . 40
2.2.1 Protocole . . . 40
2.2.2 Référentiels et stéréotaxie . . . 42
2.2.3 Reconstruction 3D des propriétés acoustiques du crâne . . . 42
2.2.4 Simulation 3D d'un point source virtuel et repositionnement . . . 45

2.2.5 Retournement temporel et repositionnement . . . 47
2.3 Validation in-vitro . . . 48
2.3.1 Prototype de sonde thérapeutique . . . 48
2.3.2 Expériences et résultats sur un crâne humain . . . 49
2.3.3 Expériences et résultats sur un crâne de singe . . . 53
2.4 Discussion et conclusion . . . 53

3 Campagne in-vivo **59**
3.1 Introduction . . . 59
3.2 Protocole d'expérimentation . . . 60
3.2.1 Recalage et stéréotaxie . . . 60
3.2.2 Repositionnement et traitement . . . 63
3.2.3 Séquences de tirs . . . 64
3.3 Résultats . . . 66
3.3.1 Examen post-opératoire des animaux . . . 66
3.3.2 Examen après euthanasie . . . 67
3.4 Discussion, conclusion et perspectives . . . 71
3.4.1 Détermination du seuil de nécrose . . . 71
3.4.2 Sensibilité de la dose thermique . . . 72
3.4.3 Développement d'une nouvelle sonde compatible IRM . . . 75

II Thérapie ultrasonore des tumeurs abdominales **79**

4 Optimisation des séquences ultrasonores pour la thérapie abdominale **81**
4.1 Introduction . . . 81
4.1.1 Effets de la cage thoracique . . . 81
4.1.2 Effets des mouvements respiratoires . . . 82
4.1.3 Prototype de sonde portative pour les organes abdominaux . . . 83
4.1.4 Capacité d'angulation électronique de la sonde de thérapie . . . 85
4.2 Correction temps-réel des mouvements . . . 87
4.2.1 Principe de l'estimation 3D du mouvement . . . 87
4.2.2 Suivi *in-vivo* de mouvements respiratoires de foie . . . 92
4.2.3 Intégration de la méthode aux séquences HIFU . . . 94
4.2.4 Discussion . . . 96
4.3 Côtes et retournement temporel . . . 97
4.3.1 Montage expérimental . . . 97
4.3.2 Simulations . . . 98
4.3.3 Résultats . . . 98
4.3.4 Discussion . . . 112
4.4 Traitement de tumeurs étendues . . . 113

4.4.1 Mode spirale . . . 113
4.4.2 Expérience in-vitro . . . 115
4.5 Conclusion . . . 115

5 Focalisation transcostale avec correction temps-réel du mouvement et nécrose en spirale 117
5.1 Introduction . . . 117
5.2 Intégration au système de thérapie . . . 118
5.2.1 Montage expérimental . . . 118
5.2.2 Protocole complet . . . 119
5.3 Expériences et résultats . . . 121
5.4 Discussion, conclusion et perspectives . . . 125

6 Conclusion générale et perspectives 127

Bibliographie 141

Avant-propos

Mes premiers remerciements vont à Mathias Fink pour son accueil au Laboratoire Ondes et Acoustique et pour la confiance qu'il m'a accordée. Cette thèse a été dirigée par Mickaël Tanter, mais aussi encadrée par Jean-François Aubry. Tous deux m'ont permis d'effectuer ce travail dans de conditions idéales. Merci à vous pour votre disponibilité, vos conseils et vos encouragements qui furent essentiels à la réalisation de cette thèse, surtout durant les moments difficiles.

Je remercie M. François Tranquart et M. Cyril Lafon d'avoir accepté d'être rapporteurs de ce travail de thèse. Je remercie également M. Chrit Moonen d'avoir accepté de faire partie du jury de thèse. Ce travail de thèse est avant tout le résultat de nombreuses collaborations. Je voudrais chaleureusement remercier Laurent Marsac, dont le travail en amont sur Acel© a permis d'avoir des résultats si prometteurs. Je tiens aussi à remercier particulièrement Mathieu Pernot pour la clarté et la concision de ses travaux de thèse qui ont été un outil fort pour débuter cette thèse. Je le remercie ainsi que Gabriel Montaldo pour leur appui lors des études cliniques. J'ai aussi pu bénéficié du soutien précieux de Gabriel pour développer les méthodes de repositionnement.

J'exprime ma plus vive reconnaissance à Anne-laure Boch, Michel Kujas et Danielle Seilhean (Hôpital de la Pitié Salpétrière) pour leur collaboration lors des études in-vivo. Merci également à toute l'équipe de l'IMM Recherche (Institut Mutualiste Montsouris), en particulier Luc Behr, Nicolas Borenstein et Virginie Macabet, pour leur accueil, leur disponibilité et leur aide.

Je tiens à remercier aussi tous les post-doctorants, les thésards et les stagiaires du laboratoire pour avoir contribué à une ambiance de travail si agréable. Plus particulièrement Alexandre Aubry, Geoffroy Lerosey, Benjamin Robert, Franck Philippe, Thomas Deffieux, Benoît Larrat, Marie Müller, Mathieu Renier, Alice Bretagne, Olivier Couture, Pierre Garapon, Sébastien Popoff, Fabrice Lemoult, Emilie Mace et Redha Abdeddaim.

Je manifeste ma profonde gratitude à mes parents qui toujours été présents durant ces nombreuses années d'études. Mes derniers remerciements et non les moins importants vont à Elodie, qui m'a supporté (dans les deux sens du terme) tout au long de cette fin d'épreuve.

Glossaire

Accident vasculaire cérébral (AVC) : Déficit neurologique, parfois appelé attaque cérébrale, soudain d'origine vasculaire. Il existe deux types d'AVC, l'infarctus cérébral par obstruction d'un vaisseau sanguin (80% de l'ensemble des AVC) et l'hémorragie cérébrale provoquant un saignement dans le cerveau (représentant 20% des cas).

B-Scan : Présentation 2D de données spatio-temporelles où la couleur représente l'amplitude de pression acoustique.

Cancer : Maladie caractérisée par une prolifération cellulaire anormale au sein d'un tissu normal de l'organisme. Ces cellules dérivent toutes d'un même clone, cellule initiatrice du cancer qui a acquis certaines caractéristiques lui permettant de se diviser indéfiniment. Au cours de l'évolution de la maladie, certaines cellules peuvent migrer de leur lieu de production et former des métastases. Pour ces deux raisons, le dépistage du cancer doit être le plus précoce possible.

Cavitation : Phénomène de croissance de bulle au sein d'un fluide, lié à une dépression. Elle peut être induite par ultrasons focalisés.

Chimiothérapie : Usage de certaines substances chimiques pour traiter une maladie. De nos jours et dans le langage courant, le terme chimiothérapie est principalement utilisé pour désigner les traitements contre le cancer.

Conversion de mode : Si grâce à l'interaction avec une interface, une onde de nature différente (transverse par exemple) de celle de l'onde incidente (longitudinale par exemple) est générée, on dit qu'il y a conversion de mode. Cette conversion peut se produire aussi bien par réflexion (onde dans le milieu d'incidence) que par transmission (onde dans le deuxième milieu).

Corticoïdes : Dans ce manuscrit il s'agit de glucocorticoïdes de synthèse qui ont une activité majorée pour permettre une meilleure action anti-inflammatoire.

C-Scan : Présentation 2D de données d'une surface (généralement le plan focal) où la couleur représente l'amplitude de pression ou d'intensité acoustique.

Diffraction : Comportement des ondes lorsqu'elles rencontrent un obstacle qui ne leur est pas complètement transparent, le phénomène peut être interprété par la diffusion d'une onde par les points de l'objet. La diffraction se manifeste par le fait qu'après la rencontre d'un objet, la

densité de l'onde n'est pas conservée selon les lois de l'optique géométrique. La diffraction est le résultat de l'interférence des ondes diffusées par chaque point.

Diffusion de Rayleigh : Mode de diffusion des ondes, par exemple électromagnétiques ou sonores, dont la longueur d'onde est très supérieure à la taille des particules diffusantes. On parle de diffusion élastique (sans variation d'énergie).

Fibrome utérin : Tumeur bénigne de tissu musculaire touchant l'utérus.

Food and Drug Administration (FDA) : Administration américaine des denrées alimentaires et des médicaments. Cet organisme a, entre autres, le mandat d'autoriser la commercialisation des médicaments et des systèmes médicaux sur le territoire des États-Unis d'Amérique.

Glaucome : Ce terme désigne une augmentation de la pression intra-oculaire provoquant une atteinte du nerf optique.

Hématome : Poche de sang apparaissant généralement suite à une hémorragie à la suite d'un choc ou d'un coup donné, décollement et gonflement de la peau.

Histologie : Branche de la biologie qui étudie les tissus, à mi-chemin entre la biologie cellulaire et l'anatomie.

Hydrophone : Transducteur électroacoustique destiné à transformer, dans les liquides, des oscillations acoustiques en oscillations électriques.

Hyperplasie bénigne de la prostate (HBP) : Augmentation de la taille de la prostate chez des hommes d'âge moyen ou plus. En cas d'hypertrophie bénigne de la prostate, cette denrière devient plus grande et exerce plus de pression sur l'urètre et la vessie, interférant ainsi avec l'écoulement normal de l'urine.

Interférence : En mécanique ondulatoire, on parle d'interférences lorsque deux ondes de même type se rencontrent et interragissent l'une avec l'autre. Si les ondes se superposent en phase, on parle d'interférence constructive car la puissance résultante augmente. Si les ondes se superposent en opposition de phase, on parle d'interférence destructive car la puissance résultante diminue.

Imagerie par résonance magnétique (IRM) : Technique d'imagerie médicale d'apparition récente (début des années 1980) permettant d'avoir une vue 2D ou 3D d'une partie du corps, notamment du cerveau. Elle est basée sur le principe de la résonance magnétique nucléaire (RMN) : en appliquant une combinaison d'ondes électromagnétiques à haute fréquence sur une partie du corps et en mesurant le signal réémis par certains atomes (comme l'hydrogène), il est possible de déterminer la composition chimique et donc la nature des tissus biologiques en chaque point du volume imagé.

Impédance acoustique : Grandeur qui caractérise la résistance qu'un milieu oppose à sa mise en mouvement lorsqu'il est traversé par une onde acoustique. Elle est définie comme le rapport de la pression acoustique sur la vitesse de déplacement locale dans un milieu, et est

généralement notée Z. Lorsqu'une onde acoustique rencontre l'interface séparant deux milieux d'impédances acoustiques différents, une partie de l'onde est transmise dans l'autre milieu tandis qu'une autre partie se réfléchit sur l'interface. La notion d'impédance acoustique permet d'étudier complètement et quantitativement ce phénomène et d'estimer les quantités d'énergie acoustique transmises et réfléchies.

Myéline : Substance constituée principalement de lipides dont les couches alternent avec des couches de protides. De façon générale, la myéline sert à isoler et à protéger les fibres nerveuses, comme le fait le plastique autour des fils électriques.

Nécrose : Forme principale de mort d'une cellule, d'un tissu ou d'un organe lors d'accidents traumatiques, suite à certaines maladies ou lors de déficits métaboliques. Selon le niveau d'organisation considéré, on distingue la nécrose cellulaire, la nécrose tissulaire et la nécrose d'organe. La nécrose est causée par des enzymes spéciales, produites par les lysosomes, petites usines à enzymes de la cellule. La cassure de la membrane plasmique qui en résulte conduit à la libération dans le milieu extérieur du contenu cytoplasmique.

Œdème : Gonflement d'un organe ou d'un tissu dû à une accumulation ou un excès intratissulaire de liquides dans le milieu interstitiel. Un œdème peut être dû à de nombreuses causes primitives comme par exemple en cas d'inflammation (sécrétion active de fluides dans l'espace interstitiel).

Oligodendrocyte : Cellule ayant un rôle essentiel dans la formation de la myéline au niveau du système nerveux central (la formation de la myéline au niveau du système nerveux périphérique étant assurée par les cellules de Schwann).

Oncologie : Spécialité médicale d'étude, de diagnostic et de traitement des cancers.

Phase : Ce mot désigne l'état d'un phénomène, variable voire même parfois cyclique, à un instant donné. Le terme fait partie du vocabulaire de plusieurs sciences. Dans ce manuscript, la phase indique la situation instantanée de la pression ou de la contrainte, grandeurs qui varient cycliquement.

Perfusion : Dans ce manuscript la perfusion désigne le fait qu'un organe soit alimenté en sang et non un système de goutte à goutte permettant l'administration de médicaments.

Pétéchie : Petite tache de couleur rouge à violacée, ne blanchissant pas sous la pression. Les pétéchies sont dues à l'infiltration de sang sous la peau. Il s'agit d'une hémorragie mineure induite par la rupture d'un capillaire sanguin.

Piézoélectricité : Propriété que possèdent certains corps de se polariser électriquement sous l'action d'une contrainte mécanique et réciproquement de se déformer lorsqu'on leur applique un champ électrique. Les deux effets sont indissociables. Le premier est appelé effet piézoélectrique direct, le second effet piézoélectrique inverse.

Radiothérapie : Méthode de traitement locorégional des cancers, utilisant des radiations pour détruire les cellules cancéreuses en bloquant leur capacité à se multiplier. L'irradiation a pour

but de détruire toutes les cellules tumorales tout en épargnant les tissus sains périphériques.

Scanner rayons X : Technique d'imagerie médicale qui consiste à calculer une reconstruction 3D des tissus à partir d'une analyse tomographique obtenue en soumettant le patient au balayage d'un faisceau de rayons X. Dans les appareils modernes, l'émetteur de rayons X tourne autour du patient en même temps que les récepteurs chargés de mesurer l'intensité des rayons après leur passage dans le corps. Les données obtenues sont ensuite traitées par ordinateur, ce qui permet de recomposer des vues en coupe des organes ou des vues en trois dimensions.

Stéréotaxie : Technique utilisée en neurochirurgie pour atteindre des zones du cerveau de manière précise. On définit au préalable un espace de référence. On fixe pour cela un système de contention sur le crâne du patient (cadre de stéréotaxie). On utilise ensuite des moyens d'imagerie médicale (IRM, tomodensitométrie, radiographie, etc.) pour extraire des repères dans l'espace à partir du cadre. Ces points permettent de déduire un système de coordonnées relatif au cadre et d'obtenir la position de la cible dans ce nouveau référentiel.

Tumeur : Le terme tumeur désigne, en médecine, une augmentation de volume d'un tissu, clairement délimitée sans précision de cause. C'est une néoformation de tissus corporels (néoplasie), qui a lieu à la suite d'un dérèglement de la croissance cellulaire de type bénin ou malin. Une néoplasie peut concerner n'importe quel type de tissu. En fonction de la localisation de la tumeur et de la fonction du tissu affecté, elle peut conduire à un dysfonctionnement des organes et nuire à l'ensemble de l'organisme, voire causer sa mort. Les tumeurs malignes sont les causes du cancer.

Ultrasons focalisés : Contrairement à l'échographie, les techniques dites d'ultrasons focalisés sont utilisées en thérapie et non en diagnostic. Elles consistent à émettre un signal ultrasonore suffisamment fort pour provoquer un échauffement pouvant entraîner une destruction cellulaire (nécrose) contrôlée.

Chapitre 1

Introduction

1.1 Thérapie par ultrasons focalisés

1.1.1 Contexte et historique

Le cancer est l'une des premières causes de mortalité dans les pays industrialisés (cf table 1.1). De nos jours, la médecine dispose essentiellement de trois techniques pour combattre les différents types de cancer : la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie. La chirurgie est une technique intrusive lourde nécessitant des durées d'hospitalisation importantes. Qui plus est, selon l'état du patient ou la localisation de la tumeur, l'intervention chirurgicale n'est pas toujours possible. La radiothérapie est la technique non-invasive qui fournit aujourd'hui les meilleures précisions, par contre les rayons ionisants peuvent engendrer des tumeurs radio-induites, malgré les progrès de la radiothérapie conformationnelle optimisant la déposition des doses. Quant à la chimiothérapie, elle est souvent utilisée en complément des deux autres techniques mais son manque de spécificité limite fortement les concentrations appliquées.

Classement	Cause	France	Etats-Unis
1	Maladies cardio-vasculaires	30.9%	38.1%
2	Cancer	28.6%	23.1%
3	Morts violentes	8.2%	6.3%
4	Alzheimer	3.4%	3.8%
5	Diabète	2.3%	3.2%

TABLE 1.1 – *Répartition des premières causes de mortalité en France et aux Etats-Unis en 2002 (OMS http ://www.who.int/healthinfo/statistics/bodgbddeathdalyestimates.xls).*

Dans ce contexte, les thérapies par ultrasons focalisés (HIFU : High Intensity Focused Ultrasound) offrent de nouvelles possibilités de traitements non invasifs pour les cancers. Il est en

effet possible de chauffer localement pour nécroser sans endommager les tissus environnants. Cette méthode présente de nombreux avantages :

- ◇ Premièrement, les ondes ultrasonores se propagent dans le corps humain avec une faible atténuation, ce qui en fait une technique non-intrusive ; il est ainsi possible de nécroser des tissus à partir d'un appareil positionné à l'extérieur du corps humain.
- ◇ Deuxièmement, la largeur de la tâche focale (i.e. la résolution du dispositif) est de l'ordre du mm ; ce qui en fait un instrument chirurgical de haute précision. Contrairement à d'autres technologies basées sur une concentration d'énergie (optique) ou de dose (radiothérapie), les ultrasons bénéficient d'une technologie de capteurs piezoélectriques qui permet de contrôler à la fois la phase et l'amplitude des signaux émis. On peut ainsi créer des interférences constructives d'ondes. Ainsi la concentration du faisceau dans la zone focale se fait non pas sur l'énergie du signal, mais sur le signal lui même, ce qui entraîne une concentration du faisceau beaucoup plus importante en comparaison avec l'énergie du faisceau le long du parcours. De plus, la focale du dispositif peut être déplacée mécaniquement ou électroniquement indépendamment du patient, permettant de traiter des zones plus importantes que la résolution du dispositif.
- ◇ Dernièrement, les ondes créées sont des ondes mécaniques, elles ne présentent, à basse amplitude, aucun danger particulier pour les tissus organiques lors de leur passage (contrairement aux rayons ionisants). Le fait d'utiliser une technique non ionisante nous permet de traiter plusieurs fois une même zone sans risque supplémentaire. De plus, l'effet thérapeutique (nécrose) est immédiat contrairement à la radiothérapie qui prend plusieurs mois.

L'utilisation des ultrasons focalisés à forte intensité dans le cadre thérapeutique a été envisagé dès 1944 par Lynn et Putnam [1] de manière suprenante pour des applications en neurochirurgie. Cette application étant la plus séduisante mais aussi la plus difficile à mettre en place, la boite crânienne étant une barrière difficile à franchir pour les utrasons. Dans la continuité des travaux de Lynn et Putnam, l'équipe de Fry *et al.* [2] a développé cette méthode dans les années 1950. Leurs travaux pionniers montrèrent qu'il était possible d'induire par ultrasons des nécroses thermiques localement dans le cerveau, à la condition préalable d'enlever chirurgicaliement la zone de crâne traversée par les utrasons (crâniotomie) simplifiant de manière importante le problème mais en réduisant d'autant l'intérêt clinique de l'opération. Ils ont tout de même réussi à traiter une soixantaine de patients atteints de la maladie de Parkinson, sous anesthésie générale et après avoir subi une crâniotomie [3]. Malgré ces premiers résultats très encourageants les travaux dans ce domaine ont été abandonnés pendant près de cinquante ans en raison de la complexité de l'équipement et surtout de la taille importante de la craniotomie qu'il fallait réaliser.

L'utilisation des ultrasons focalisés à forte intensité comme méthode de traitement non-invasif pour traiter des tumeurs localisés a rapidement augmenté dès les années 1980 en appliquant cette technique à des organes plus faciles à atteindre comme l'oeil[4]. Les premiers tests cliniques concluants ont été réalisés au début des années 1990 en plaçant la sonde thérapeutique directement au contact de l'organe à traiter. La sonde de thérapie était placée au contact de

l'oeil pour le traitement de glaucomes (Silverman *et al.* [5]), au contact de la prostate par voie transrectale pour traiter l'hyperplasie bénigne de la prostate (HBP) (Gelet *et al.* [6], Madersbacher *et al.* [7], Sanghvi *et al.* [8]) et le cancer de la prostate (Madersbacher *et al.* [9], Gelet *et al.* [10]). Des suivis à moyen terme (2-5 ans, Blana *et al.* [11], Gelet *et al.* [12]) et à long terme (1-10 ans, Poissonier *et al.* [13]) sur la prostate sont maintenant disponibles et ont montré que les niveaux d'antigène spécifique sont restés bas et que le taux de biopsie négative est de l'ordre de 90%.

Ces traitements cliniques ont donc démontré qu'il était possible d'induire un échauffement rapide des tissus situés dans le volume millimétrique de la tache focale de manière spécifique et fiable, avec un effet thérapeutique démontré (rémission totale) grâce à un suivi par biopsies quelques mois après le traitement ultrasonore. Ces traitements ont été aussi effectués en épargnant au maximum les tissus se trouvant sur le chemin de propagation des ondes. Ces résultats ouvrirent donc la voie à de nombreux autres traitements extracorporels. La sonde transrectale a par exemple été utilisée comme une source extracorporelle pour le traitement du cancer testiculaire avec un suivi de 5 ans (Kratzik *et al.* [14]).

Des organes situés plus en profondeur peuvent aussi être traités extracorporellement en utilisant de larges sondes thérapeutiques hémisphériques avec un rayon de courbure typiquement plus grand que $10\,cm$ puisque le centre géométrique correspond à la position de l'organe visé. La faisabilité d'une telle application a tout d'abord été démontrée dans le rein (Vallancien *et al.* [15]) et le foie (Chen *et al.* [16]). De nombreux dispositifs extracorporels sont de nos jours commercialisés. Ces dispositifs reposent sur deux types de guidages : ceux qui utilisent un monitoring ultrasonore durant le traitement où une barrette échographique servant à imager le milieu est directement insérée dans la sonde de thérapie (Wu *et al.* [17]) et ceux qui utilisent un monitoring IRM avec la contrainte supplémentaire d'avoir une sonde thérapeutique totalement compatible IRM (Vimeux *et al.*[18]). Le monitoring IRM a reçu l'approbation de la FDA pour une utilisation clinique pour le traitement des fibromes utérins (Chan *et al.* [19], Tempany *et al.* [20], Stewart *et al.* [21]) et des programmes de recherche réalisent actuellement des essais cliniques pour le traitement du cancer du sein (Gianfelice *et al.* [22], Furusawa *et al.* [23]), du cancer du foie (Okada *et al.* [24], Kopelman *et al.* [25]) et des métastases osseuses (Catane *et al.* [26]).

Bien que pressenti et longtemps exploré, le potentiel des ultrasons focalisés pour le traitement de pathologies cérébrales n'a pu être pleinement démontré par les travaux de de Lynn et Fry. Il a fallu attendre les années 1990 pour voir de nouvelles tentatives de neurochirurgie non-intrusive ultrasonore. La focalisation non-invasive transcrânienne reste aujourd'hui encore un grand défi puisque la boîte crânienne a longtemps entravé le passage de faisceaux ultrasonores. Une grande disparité entre la célérité du son la plus haute dans l'os (environ $3000\,m.s^{-1}$) et celle dans la peau ou les tissus du cerveau (environ $1500\,m.s^{-1}$), combinée à une forte atténuation, dégradent considérablement la forme du front d'onde. Récemment, grâce à l'introduction de transducteurs piézo-céramiques et piézo-composites capables d'être utilisés à de grands voltages

et l'amélioration de l'électronique multi-voies, la possibilité de produire et de contrôler un faisceau ultrasonore de forte intensité a fortement progressé [27]. Des études récentes ont prouvé que ces aberrations pouvaient être corrigées en utilisant de méthodes de focalisation adaptative. Ces techniques sont basées sur le retournement temporel [28, 29] ou sur la conjugaison de phase [30]. Pour l'imagerie transcrânienne du cerveau, d'autres méthodes plus sophistiquées comme le filtre inverse spatio-temporel ont été aussi proposées [31, 32, 33, 34].

1.1.2 Génération des ultrasons focalisés

Pour générer des ultrasons focalisés on utilise un transducteur composé d'un ou plusieurs éléments de matériau piézoélectrique. En thérapie ultrasonore, ce transducteur est généralement de forme sphérique et le centre de cette sphère est appelé point focal géométrique. A cette endroit, les ondes ultrasonores provenant de tous les points du transducteur se retrouvent en phase. Il y a donc interférence constructive des ondes qui produit un effet de focalisation similaire à celui des lentilles optiques.

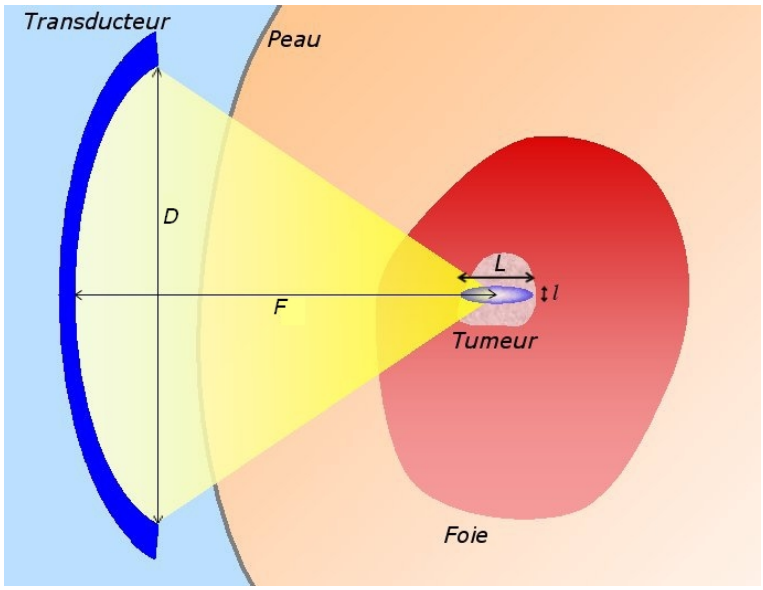


FIGURE 1.1 – *Schéma d'un système de traitement extracorporel par ultrasons*

La théorie de la diffraction des ondes nous permet de décrire la forme de la zone focale et donc la manière dont se concentre l'énergie acoustique. Les dimensions de cette tache focale dépendent de la forme du transducteur (distance focale, ouverture) et de la fréquence utilisée. Pour un transducteur sphérique, la tache focale a une forme allongée, similaire à un grain de riz, le long de l'axe focal. Dans ce cas, les dimensions sont données par [35] :

$$l \approx \lambda \frac{F}{D} , \tag{1.1}$$

$$L \approx 7\lambda \left(\frac{F}{D} \right)^2 , \tag{1.2}$$

où l est la largeur (résolution latérale) et L la longueur (résolution axiale) à -6 dB de la zone focale. λ est la longueur d'onde de l'onde ultrasonore, F la distance focale (rayon du transducteur) et D l'ouverture (diamètre du transducteur). Les équations 1.1 & 1.2 montrent que pour des dimensions de transducteur données, la tache focale devient plus fine en augmentant la fréquence. Par contre l'atténuation dans les tissus augmentent aussi avec la fréquence. En augmentant de manière inconsidérée la fréquence, il deviendrait donc difficile d'atteindre des zones situées en profondeur. La gamme de fréquence généralement utilisée en thérapie ultrasonore est donc comprise entre 300 kHz et 3 MHz, ce qui correspond, pour un rapport typique $\frac{F}{D} = 1$, à des résolutions latérales entre 0,5 mm et 5 mm et à des résolutions axiales entre 3,5 mm et 35 mm.

Les plus petites tumeurs décelées sont de l'ordre de 2-3 mm, c'est pourquoi même sans tenir compte de l'absorption des tissus, augmenter la résolution n'a que peu d'intérêt. Pour traiter l'ensemble d'une tumeur il faudra donc déplacer le transducteur dans l'espace afin de traiter point par point. Une autre solution consiste à utiliser un réseau de transducteurs pilotables indépendamment en phase et en amplitude. De cette manière il est possible de contrôler la forme du front d'onde émis et d'anguler électroniquement le faisceau ultrasonore. Cette technique présente l'inconvénient majeur d'induire des lobes de réseau dans le champ diffracté, à cause de la périodicité de la répartition des émetteurs. Ces lobes peuvent cependant être limités en utilisant une répartition semi-aléatoire des éléments comme l'a montré Mathieu Pernot durant sa thèse [36].

1.1.3 Effets sur les tissus biologiques

Dissipation thermique

Dans le cadre de la chirurgie ultrasonore, l'application d'un faisceau ultrasonore focalisé de haute intensité permet de détruire localement les tissus. Il s'agit de l'induction d'une nécrose thermique de coagulation irréversible provoquée par une élévation de température au point focal. On distingue deux types d'effets à l'origine de cette élévation de température : un effet de dissipation thermique dû à l'absorption des tissus et un effet mécanique de cavitation [37]. Lors du passage de l'onde dans les tissus, cette dernière est atténuée. Une grande partie de cette atténuation provient du phénomène d'absorption qui convertit une partie de l'énergie acoustique en énergie thermique. Ce phénomène dépend de plusieurs paramètres comme la fréquence utilisée, la nature des tissus traversés et la température [38].

En fonction de la température et de la durée d'exposition, l'élévation de température peut entraîner des dommages irréversibles dans les tissus. Les mécanismes conduisant à la mort cellulaire peuvent être divers. On considère qu'en dessous de $43^{\circ}C$ les changements induits sont réversibles. Au delà, il est possible d'endommager de manière irréversible les tissus si l'élévation de température est maintenue suffisamment longtemps. La quantification de cette relation entre mort cellulaire et dose thermique (couple température / temps d'exposition) reste complexe. Sapareto et Dewey [39] ont developpé un modèle empirique permettant d'estimer les effets biologiques d'un échauffement au cours du temps. Par ce modèle ils ont introduit le concept de dose thermique définissant un temps équivalent d'exposition (t_{eq,T_r}) à une température arbitraire (T_r), ce pour toute évolution temporelle de la température $T(t)$:

$$t_{eq,T_r} = \int_0^t R^{T_r - T(t)} dt \tag{1.3}$$

$$R = \begin{cases} 0,25 & \text{si } T < 43^{\circ}C \\ 0,5 & \text{si } T > 43^{\circ}C \end{cases}$$

Généralement les doses thermiques sont ramenées à des temps équivalents à $43^{\circ}C$, seuil de transition entre des changements réversibles et irréversibles dans les tissus biologiques. Des études expérimentales ont permis de déterminer les doses équivalentes à $43^{\circ}C$ nécessaires pour nécroser [40]. Typiquement cette dose est comprise entre 25 $min\,eq\,43^{\circ}C$ et 240 $min\,eq\,43^{\circ}C$ suivant le type de tissu considéré.

Cavitation

Lorsque de fortes pressions / dépressions sont appliquées, on peut générer des bulles de cavitation dans le milieu (eau, tissus organiques, ...). Pour générer une telle bulle, il faut approximativement une pression négative de 10 à 50 *bars*. Cette valeur est, par contre, fortement dépendante d'un nombre assez important de paramètres. De plus la transition ne se fait pas brutalement entre deux états mais la probabilité d'apparition d'une bulle varie continûment de 0 à 1 autour de ce seuil. Cette faible reproductibilité que l'on retrouve dans toutes les expériences sur la cavitation provient de l'origine physique du phénomène. Pour la comprendre nous nous sommes essentiellement inspirés d'une ancienne publication de Willard [41], qui en 1953, décrivit de manière très pertinente toutes les étapes de la formation de bulles de cavitation et du livre de Leighton [42], qui regroupe de manière très complète les connaissances actuelles sur la cavitation.

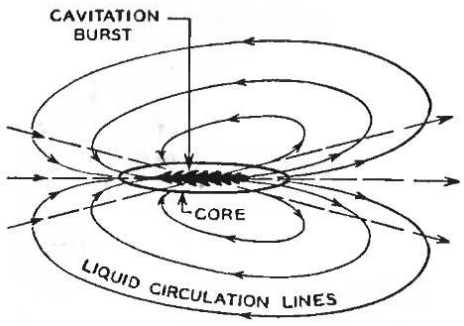


FIGURE 1.2 – *Vue élargie de la zone focale. Les lignes de champ représentent la circulation autour de la bulle naissante [41].*

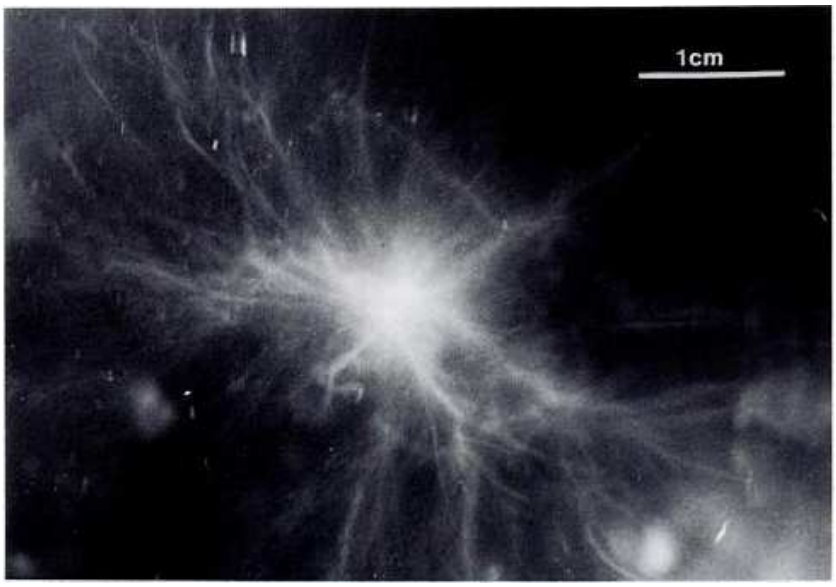


FIGURE 1.3 – *Photographie de cavitation à 10 kHz [42].*

Le mécanisme de cavitation peut être séparé en trois étapes. Tout d'abord une phase de pré-initialisation, au cours de laquelle la présence de points faibles ou sites de nucléation est nécessaire. Le phénomène est analogue, dans une certaine mesure, à la cristallisation où il faut parfois gratter le fond du bécher pour fournir une énergie infinitésimale déclenchant la réaction en chaîne ou à la propagation d'une fissure par les petits défauts d'un solide. Ces points faibles sont ramenés dans la zone de haute intensité par le flux qui se crée localement autour du foyer (voir figure 1.2). Par contre leur nature est assez vague, il peut s'agir d'impuretés, de malformations statistiques du milieu voire même de micro-bulles déjà présentes dans le milieu. Une étude a par exemple porté sur le rôle des impuretés dans la détermination du seuil de cavitation [43]. Vient ensuite la phase d'initialisation. Celle-ci commence lorsqu'un nombre suffisant de sites de nucléation ont été regroupés dans la zone de haute intensité. Une cavité se forme alors qui, le long des cycles de compressions / détentes, atteint sa taille de résonance. A ce moment, le phénomène peut encore s'arrêter si une turbulence déplace la cavité hors du foyer. Enfin la phase catastrophique, elle, se produit si la cavité reste au foyer jusqu'à ce qu'elle vibre à la fréquence du faisceau ultrasonore. Subitement, l'amplitude des vibrations augmente de manière spectaculaire. On a alors génération d'ondes de choc qui vont exciter une myriade de micro-cavités alentour. Ce qui explique qu'à très fortes amplitudes, on observe un nuage de bulles et que le front rétrodiffusé possède de nombreuses harmoniques.

Quoi qu'il en soit, la cavitation a un effet important sur les tissus biologiques lors de l'utilisation d'ultrasons focalisés à haute intensité. Une fois une bulle formée, elle oscille suivant les variations de pression provenant de l'onde ultrasonore (cavitation stable). Si la phase catastrophique est atteinte, la bulle peut subir de violentes oscillations, une croissance puis une réduction très rapide. Une onde de choc est alors émise et la pression peut localement atteindre des pressions

phénoménales (typiquement 20.000 bars [44]). On parle alors de cavitation transitoire.

La cavitation stable a un effet très important sur l'élévation de température. Les microbulles oscillantes captent une partie de l'énergie acoustique pour la restituer sous forme d'ondes sphériques. Ces oscillateurs étant non-linéaires, plus l'intensité du champ de pression augmente plus l'onde émise par les bulles s'enrichit en harmoniques. La fréquence de ces harmoniques étant plus importante, elles sont absorbées plus fortement par les tissus et donc participent activement à l'échauffement du point focal.

La cavitation transitoire, quant à elle, a un effet destructif encore plus poussé. L'effondrement d'une bulle provoque sur les cellules environnantes des lésions par une augmentation de chaleur et de pression locales très importante. On observe souvent l'apparition de petites lésions disparates [45] dues au caractère chaotique du phénomène. Il arrive même que l'on observe la formation de radicaux libres chimiquement actifs [46], ce qui tendrait à augmenter les dommages dans les tissus.

1.2 Utilisation des ultrasons focalisés

1.2.1 Ablathermie

L'ablathermie repose sur l'application d'un faisceau ultrasonore focalisé de forte intensité pour induire localement une nécrose de coagulation par action combinée de la diffusion thermique et de la cavitation. Les pressions au point focal sont nettement plus inférieures que pour la lithotripsie ou l'histotripsie (typiquement entre 20 et 50 *bar*) pour des temps d'exposition beaucoup plus longs (de l'ordre de plusieurs secondes). La nécrose est induite par l'action conjointe de la dissipation thermique et de la cavitation. Typiquement, la température de tissus biologiques au foyer d'un faisceau ultrasonore de haute intensité de fréquence centrale 1 MHz peut atteindre une température de $70^{\circ}C$ en quelques secondes.



FIGURE 1.4 – *Nécrose de coagulation obtenue par ablathermie [36].*

Ce mode de thérapie par ultrasons concentre aujourd'hui la plupart des recherches décrites en 1.1.1. Plusieurs équipes sont spécialisées dans ce domaine comme celles de Chapelon, ter Haar ou Hynynen. Au laboratoire l'utilisation de méthodes de corrections adaptatives à but thérapeutique à l'aide de réseaux multi-éléments a débuté avec les travaux de Mickaël Tanter [47] puis de Jean-François Aubry [48] et Mathieu Pernot [36]. Un prototype multi-éléments de très haute puissance (capable de délivrer 300 bars au foyer) a été mis au point au début des années 2000. La figure 1.4 montre un exemple de nécrose de coagulation obtenue *in-vitro* par Mathieu Pernot durant sa thèse [36].

1.2.2 Hyperthermie douce et délivrance de médicaments

Lors des travaux pionniers sur l'hyperthermie, les systèmes employés utilisaient des intensités beaucoup moins élevées. Les tissus étaient maintenus aux alentours de $43^{\circ}C$ pendant plusieurs dizaines de minutes pour atteindre la mort cellulaire. Cette pratique connue sous le nom d'hyperthermie douce repose sur des travaux expérimentaux qui ont montré que les cellules malignes avaient une sensibilité accrue à l'élévation de température, de la même manière qu'en radiothérapie où les cellules tumorales sont plus sensibles aux rayons ionisants. La sélectivité naturelle de ce traitement fait que le système ne nécessite pas une grande précision. Toutefois, la perfusion et la diffusion thermique joue ici un rôle prépondérant ; comme les cellules malignes sont plus irriguées que les cellules saines à cause de la néovascularisation, cette méthode nécessite un contrôle de la température en cours de traitement pour s'assurer de la destruction complète des cellules visées. C'est pourquoi, l'hyperthermie douce n'a pas donné de résultats satisfaisants.

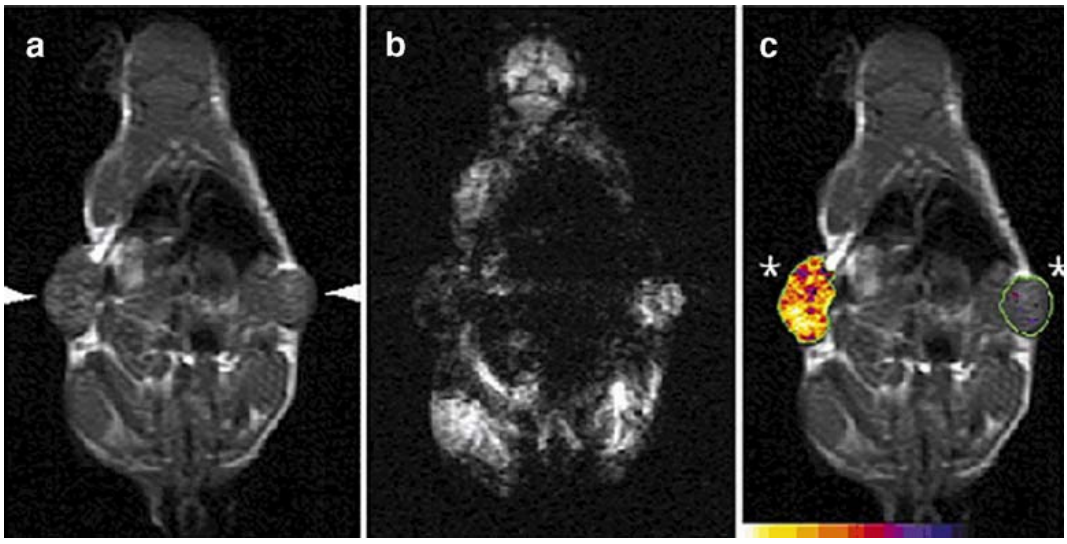


FIGURE 1.5 – *a) Image contrastée en T_1 de tumeurs avec le récepteur ETR (flèche gauche) et sans le récepteur (flèche droite). b) Image écho de gradient contrastée en T_2 du même animal après l'injection de la sonde Tf-MION, l'accumulation dans les cellules de la sonde superparamagnétique diminue l'intensité du signal. c) Image composée d'une image écho de spin contrastée T_1 avec en surimposition une image représentant le changement en T_2^* entre avant et après administration de la sonde superparamagnétique [49].*

Cette méthode connait depuis près d'une dizaine d'années un regain d'intérêt. L'utilisation première des systèmes d'hyperthermie douce a été détournée pour activer localement des médicaments thermo-sensibles. Les thérapies géniques sont une stratégie thérapeutique qui consiste à faire pénétrer des gènes dans les cellules ou les tissus d'un individu pour traiter

une maladie. Les thérapies géniques visent à remplacer ou complémenter un allèle mutant défectif par un allèle fonctionnel ou à surexprimer une protéine dont l'activité aurait un impact thérapeutique. Ces thérapies sont souvent présentés comme les traitements d'avenir contre les cancers et pourraient bénéficier de l'apport des ultrasons focalisés. En effet, ces techniques sont confrontées à une difficulté majeure, à savoir le contrôle spatial et temporel de l'expression des gènes. Récemment, l'hyperthermie douce a été proposée par Madio *et al.* [50] pour permettre l'activation à distance de l'expression de gènes par le biais d'un promotteur thermosensible (hsp70). Ils ont montré qu'il était possible de l'activer *in-vivo* grâce aux ultrasons à une température légèrement inférieure à $43^{\circ}C$, ne produisant ainsi aucune lésion irréversible dans les tissus biologiques. Plus récemment nous pouvons citer les travaux de Basilion*et al.* [49] qui ont permis d'améliorer considérablement le contrôle spatio-temporel de l'expression génique par contrôle IRM. La figure 1.5 montre un exemple d'IRM *in-vivo* d'une souris avec le recepteur ETR dont l'expression peut être suivie par la sonde superparamagnétique Tf-MION. L'équipe de Moonen a aussi contribué à la connaissance de l'activation de gènes par le biais du promotteur hsp70 [51]. Ils ont déterminé les seuils d'activation par ultrasons de ce promotteur lors d'un travail analogue à celui de Sapareto et Dewey pour la détermination des seuils de nécrose [39].

1.2.3 Ouverture de la barrière hémato-encéphalique

La barrière hémato-encéphalique (BHE) est une barrière anatomique qui filtre et contrôle le passage des substances sanguines et les empêche de passer librement du sang au liquide extracelulaire de la substance grise. Elle isole ainsi la substance grise du reste de l'organisme et lui permet d'avoir un milieu spécifique, différent du milieu intérieur du reste de l'organisme.

Cette barrière est principalement assurée par les cellules de la névroglie, notamment les astrocytes. Ces cellules possèdent des expansions, encore appelées pieds, qui entourent les différents vaisseaux sanguins, les isolant ainsi au sein même de la substance grise.

Les ultrasons à forte puissance peuvent avoir une incidence sur la viabilité des cellules et des tissus exposés. Ils sont également capables de perméabiliser les parois des cellules in-vitro. L'emploi de ces fortes puissance in-vivo ne se fait pas sans dommages pour les tissus.

De même, il a été montré que les microbulles (utilisées comme agent de contraste) peuvent interagir avec les cellules. Une recherche est donc menée pour tenter d'identifier l'impact des ultrasons et des microbulles sur les cellules du système immunitaire, notamment les macrophages, et sur les fonctions de certains tissus (barrière hémato-encéphalique) [52]. Des études *in-vivo* approfondies sont actuellement en cours dans ce domaine, de manière préférentielle chez le petit animal [53] à cause des fortes aberrations induites par le crâne.

1.2.4 Lithotripsie

Il s'agit d'une méthode qui permet de fragmenter le calcul grâce à des ondes de choc. Les ondes de choc sont générées par un lithotripteur au sein d'une tête de traitement. Le contact de la tête de traitement avec la peau du patient permet de propager et de focaliser les ondes de choc, à l'intérieur du corps humain, jusqu'au calcul. Contrairement aux autres méthodes décrites dans cette section qui utilisent des trains d'onde monochromatiques longs (typiquement plusieurs secondes), la lithrotripsie utilise des impulsions brêves afin de concentrer l'énergie en un laps de temps très court (typiquement $350\,ns$) et d'atteindre des pressions importantes (jusqu'à 100 MPa). Par analogie avec l'optique, cette méthode s'approche de l'utilisation d'un laser en mode pulsé.

Le principe de cette technique repose sur les différences d'impédance acoustique [54]. Entre l'eau et les tissus mous, cette différence est minime, l'onde de choc ne subit que très faiblement les effets de réfraction et de réflexion, ce qui laisse supposer que ces tissus mous ne subiront que peu de dommages lors du passage de l'onde de choc. Par contre un calcul urinaire a une impédance acoustique cinq à dix fois supérieure. Lorsque l'onde atteint le calcul, une partie de l'énergie est réfléchie, créant en réaction une force de compression à la surface. Une onde de compression se propage alors à travers le calcul, créant des contraintes tout le long du trajet. Une fois arrivée sur la face arrière, cette onde se réfléchit de même créant une détente qui se propage en sens opposé (effet Hopkinson). Un calcul étant généralement hétérogène, des contraintes multiples induisent une fragmentation de la périphérie vers le centre à l'origine de la désagrégation de la pierre.

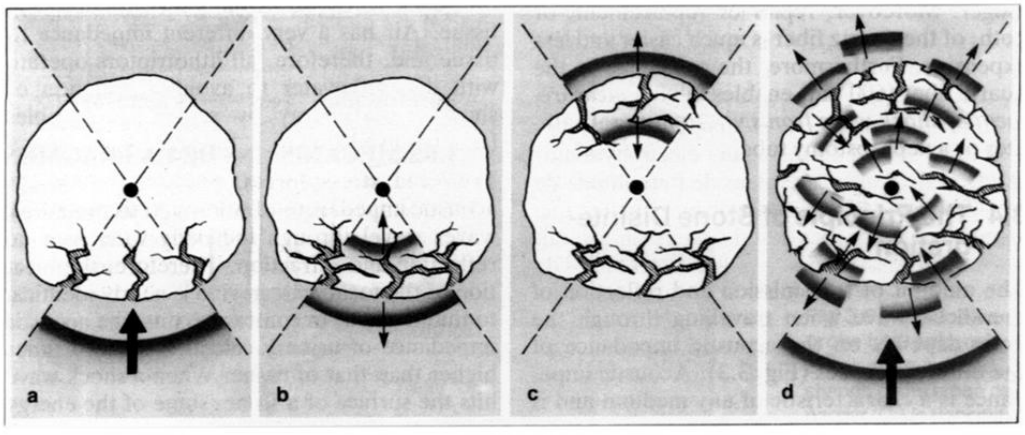


FIGURE 1.6 – *Différentes phases de la désagrégation d'un calcul par lithotripsie [54]*

La formation d'une onde de choc a aussi un effet indirect sur le calcul et les tissus environnants. Comme nous l'avons vu en 1.1.3, la dépression qui suit l'onde de choc va créer de la cavitation

instable [55]. Cet effet va donc aider à la destruction des calculs mais aussi risque d'endommager les tissus mous. L'aspect indésirable sur les tissus biologiques peut être réduit en travaillant à des pressions plus faibles (de l'ordre de 10 MPa) [54].

1.2.5 Histotripsie

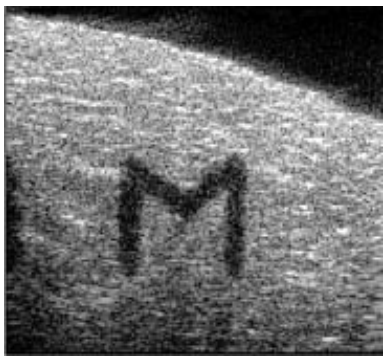


FIGURE 1.7 – *Lésion en forme de M générée par histotripsie [56]*

Tout naturellement après avoir observé de tels effets indésirables sur les tissus mous à cause de la cavitation, des recherches ont été menées pour utiliser des lithrotripteurs dans le but de nécroser des tissus biologiques par ce biais. Après les travaux pionniers de Prat *et al.* [57], l'équipe de Charles Cain (Xu *et al.* [56]) a développé un outil de chirurgie extrêmement précis comme le montre la figure 1.7. De plus cette technique présente de nombreux avantages. Tout d'abord les microbulles produites au foyer sont fortement échogènes et donc visibles par échographie traditionnelle. De même après le traitement, les lésions induites sont visibles car anéchogènes (liquéfaction des tissus). Les cibles cliniques actuelles de cette méthode sont le cancer du sein et de la prostate. Plusieurs applications cardiaques sont aussi à l'étude ainsi que d'autres maladies bénignes telles que l'hyperplasie bénigne de la prostate (BPH) ou le fibroadénome du sein. Récemment, une étude *in-vivo* sur le chien a permis de démontrer que l'histotripsie est capable de détruire précisément les tissus de la prostate [58].

1.2.6 Sonothrombolyse

Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) sont dorénavant la deuxième cause de décès dans les pays industrialisés. Ces AVC peuvent être de deux types différents : ischémique ou hémorragique, la plus grande majorité ($\approx 80\%$) étant ischémique. Généralement un AVC ischémique est causé par la présence d'un caillot sanguin qui obstrue une artère cérébrale (on parle de thrombus). Ce caillot provoque la nécrose de la zone normalement irriguée par cette artère. Le point crucial du traitement d'une attaque ischémique est la rapidité de reperfusion avant que les zones de pénombre vasculaire (zones cérébrales hypoperfusées où la souffrance cérébrale est encore réversible) ne soient endommagées [59]. Jusqu'à présent, l'administration intraveineuse de tPA (tissue-type plasminogen activator) est le seul traitement efficace disponible pour les AVC ischémiques, malgré les résultats controversés concernant la neurotoxicité de ce traitement [60].

Plusieurs études *in-vitro* et *in-vivo* ont révélé qu'exposer ces caillots aux ultrasons (à des énergies variant entre 700 $mW.cm^{-2}$ et 1750 $mW.cm^{-2}$) accélérait l'effet des agents anticoagulants pour des plages de fréquences très variables (de 20 kHz à 2 MHz) [61, 62, 63].

Plusieurs mécanismes ont été mis en évidence comme la formation de microcavités dans la couche superficielle du thrombus, une accélération de la pénétration et de la consommation du tPA par le caillot. La cavitation ainsi que l'échauffement causé jouent aussi un rôle important dans la dissolution du thrombus.

1.3 Les limites actuelles des ultrasons focalisés / Objectifs de la thèse

1.3.1 Correction des aberrations

Les techniques d'imagerie échographique ont remporté un franc succès dès leur introduction en milieu clinique dans les années 1950. La focalisation en émission / réception d'ondes ultrasonores à l'intérieur du corps humain, permet de réaliser des images de réflectivité des différents tissus biologiques rencontrés par l'onde ultrasonore de compression. L'échographie présente de nombreux avantages : coût faible par rapport aux autres méthodes d'imagerie, précision millimétrique voire sub-millimétrique, seul type d'imagerie temps-réel. Cette technique repose sur la faible différence d'impédance acoustique entre les tissus biologiques et l'eau ($Z_{eau} \approx 1,5\,MPa.s.m^{-1}$). Par contre, l'os a une impédance acoustique très élevée ($Z_{os} \approx 7\,MPa.s.m^{-1}$) et limite le champ d'application de l'imagerie ultrasonore. Par exemple, aujourd'hui, aucune méthode ne permet d'imager correctement l'intérieur du crâne sauf en traversant l'une des quatre fontanelles.

Ceci explique pourquoi les premiers essais concluants de thérapie ultrasonore ont été réalisés sur des organes acoustiquement faciles d'accès, comme la prostate par voie endorectale. Dans le cadre de la thérapie ultrasonore, l'os est un obstacle coriace. A cause de la différence d'impédance acoustique une grande partie de l'énergie sera réfléchie. De plus l'os présente une absorption très importante qui dégrade le faisceau ultrasonore à sa traversée en entraînant un échauffement nocif pour le patient. Troisièmement l'os du fait de son épaisseur variable et de la forte célérité du son y régnant distord le faisceau. Dernièrement en présence d'os trabéculaire (os poreux), de forts gradients de célérité du son sont observés, renforçant les aberrations de phase.

L'obstacle de la paroi crânienne a, jusqu'à présent empêché le développement d'un appareil dédié à la thérapie ultrasonore du cerveau. Cependant, les recherches menées depuis 15 ans au Laboratoire Ondes et Acoustique sur la correction d'aberrations, ont permis de montrer qu'il était possible de focaliser un faisceau ultrasonore dans le cerveau à travers la boîte crânienne par retournement temporel. Un système de thérapie ultrasonore du cerveau a été développé pendant toute la durée de la thèse de Mathieu Pernot [36]. Des premières expériences *in-vivo* utilisant un protocole invasif ont été réalisées pour montrer la faisabilité d'une telle technique. Une partie de mon travail de thèse a porté sur la mise en place d'un protocole totalement non-invasif de thérapie transcrânienne ultrasonore ainsi que sur sa validation *in-vitro* et *in-vivo*.

1.3.2 Correction des mouvements

D'un autre côté les mouvements du patient et plus particulièrement les mouvements respiratoires, dont on peut difficilement s'affranchir, gênent l'efficacité du traitement pour les organes abdominaux. Les ultrasons sont focalisés sur une zone de l'ordre du millimètre, puis au moyen d'un balayage mécanique ou électronique, le point focal est déplacé dans l'espace afin de traiter toute la tumeur. Le temps de traitement peut être ainsi très variable suivant le volume de la tumeur, la durée totale pouvant aller de quelques minutes à quelques heures.

De plus pour atteindre des organes tels que le foie, la cage thoracique se révèle un obstacle sérieux pouvant engendrer des tentatives infructueuses de tirs et des brûlures en périphérie des côtes à cause de l'absorption. Une technique a été développée au laboratoire pour suivre en temps réel sur les trois dimensions de l'espace les mouvements d'un organe. La seconde partie de mon travail de thèse a consisté à valider trois modules séparément :

- ◇ Premièrement, un module de correction de mouvement avec une campagne *in-vivo* permettant d'homologuer l'intérêt de cette technique.
- ◇ Deuxièmement, un module permettant de focaliser à travers les côtes en évitant les échauffements indésirables.
- ◇ Troisièmement, un module permettant d'utiliser l'angulation électronique afin de traiter des tumeurs étendues.

Enfin, un protocole complet de focalisation transcostale avec correction de mouvement regroupant ces trois modules a été mis en place et a été testé *in-vitro*.

Première partie

Thérapie ultrasonore des tumeurs cérébrales

Chapitre 2

Planning pré-opératoire pour la thérapie du cerveau

Dans ce chapitre nous traitons du développement d'un protocole totalement non-invasif pour la thérapie transcrânienne ultrasonore. Nous étudions précisément comment le retournement temporel nous permet de franchir l'obstacle de la paroi crânienne. Dans un premier temps, un validation *in-vivo* de la technique de retournement temporel classique nécessitant un acte chirurgical a été effectuée. Cette étape a permis de valider l'intérêt du retournement temporel pour la thérapie ultrasonore du cerveau. Puis, un protocole totalement non-invasif basé sur le guidage par rayons X a été développé. Nous évaluons sa pertinence lors d'expériences *in-vitro*.

2.1 Introduction

2.1.1 Premiers pas vers une thérapie ultrasonore du cerveau : le crâne, une barrière infranchissable ?

Le crâne est constitué de trois couches d'os distinctes : deux parois d'os denses, les tables externes et internes entourent une zone d'os poreuse appelée diploë et visible sur la figure 2.1. La variation d'épaisseur relative des trois couches entraîne des effets d'aberration de phase et d'amplitude lors de la propagation de l'onde ultrasonore. De plus la porosité de la diploë entraine une forte variation spatiale de la célérité du son et de la densité amplifiant les effets d'aberration de phase et d'amplitude.

Les premières expériences de thérapie ultrasonore du cerveau furent réalisées par l'équipe de William Fry [2] dans les années 50. Cependant, il est vite apparu qu'il était difficile de focaliser à travers l'os de la boîte crânienne à cause de effets décrits ci-dessus. Ils durent recourir à la trépanation d'une partie importante de la boîte crânienne pour coutourner le problème et générer des lésions dans le cerveau. Quelques temps après, les aberrations induites par les hétérogénéités de vitesse du son dans le crâne furent mises en évidence expérimentalement par

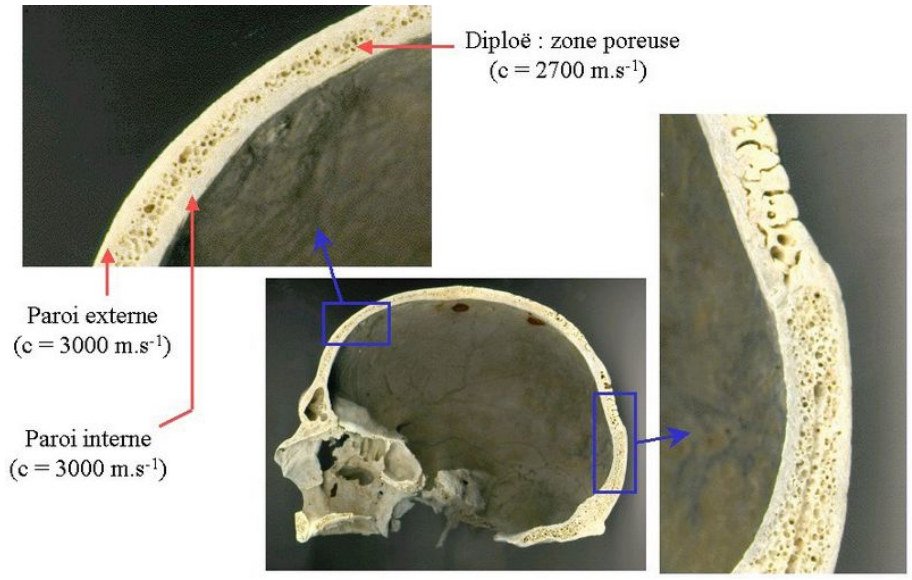


FIGURE 2.1 – *Structure du crâne*

White *et al.* [64] en 1969. Ils montrèrent que le contraste de vitesse du son pouvait atteindre 100% (1500 $m.s^{-1}$ dans les tissus mous et 3000 $m.s^{-1}$ dans l'os dur) et que la dégradation de la qualité de focalisation était amplifiée par une importante atténuation dans l'os.

Comme nous l'avons vu lors du premier chapitre (cf 1.1.1), les recherches sur le cerveau ont commencé immédiatement à la naissance de l'hyperthermie. Les frères Fry avec Barnard et Brennan ont réalisés dès 1956 des expériences *in-vivo* en focalisant dans le cortex cérébral de chats [65] afin de démontrer la possible induction de nécroses thermiques par ultrasons. En 1960, les frères Fry ont effectué une étude sur l'homme afin d'étudier les effets neurologiques d'un tel procédé [3]. En 1986 l'équipe de Fry [66] mit au point un système à ultrasons focalisés pour l'ablation de tumeurs situées en profondeur dans le cerveau. Cependant les importantes aberrations de phase et d'amplitude induites par le crâne les ont contraints d'effectuer une crâniotomie complète afin de dégager une fenêtre acoustique suffisamment large. Des expériences animales similaires, en trépanant la boîte crânienne, ont été réalisées plus récemment par l'équipe d'Hynynen sur des lapins : Vykhodtseva *et al.* [67] étudièrent sur 160 lapins trépanés les temps d'exposition nécessaires lors d'un traitement du cerveau par ultrasons focalisés. Il conclurent que la destruction des tumeurs en profondeur était réalisable sans causer d'effets mécaniques indésirables, si les paramètres d'exposition étaient toutefois convenablement choisis ($f = 0,936\,MHz - 1,72\,MHz$, temps d'exposition de $0,5\,s - 2\,s$ et puissance au foyer de $3700\,W.cm^{-2}$). En 2003, ils ont réalisé d'autres expériences animales sur des lapins [68] et des singes [69] afin d'examiner de façon détaillée les conséquences de l'utilisation d'agent de contraste ultrasonore pendant le traitement ou la faisabilité du guidage par IRM.

En 1975, dans le domaine de l'imagerie ultrasonore, Phillips *et al.* [70] introduisirent l'idée de compensation de phase afin d'améliorer la qualité des images échoencéphalographiques. Vers

la fin des années 1970, Fry *et al.* [71, 72, 73] ont étudié la possibilité de focaliser de manière non-invasive. Pour ce faire ils se sont placés à des fréquences plus faibles que 1 MHz afin de limiter les aberrations induites par la paroi crânienne. D'après leurs travaux, la focalisation est possible mais la tache focale est déformée et son centre déplacé. De nouvelles techniques de focalisation transcrânienne ont vu le jour vers la fin des années 1990 grâce au développement massif de réseaux de phase multi-éléments à forte intensité [74, 75, 76]. Il a été démontré que le retournement temporel en insérant une petite source acoustique dans le cerveau pouvait être utilisé pour focaliser à-travers un fragment de crâne en 1996 dans notre laboratoire [28]. En 1998, Hynynen et Jolesz [77] ont montré qu'ils pouvaient restaurer une partie de l'énergie acoustique au point focal en compensant la phase sur chaque élément de réseau en fonction de l'épaisseur de crâne traversée. Cette technique est basée sur les travaux de Smith *et al.* [78] qui proposaient cette technique de focalisation adaptative dans le cadre de l'imagerie une décennie plus tôt. D'autres travaux ont mis en lumière la principale limitation de cette technique : déposer suffisamment d'énergie au foyer tout en limitant au maximum l'énergie dissipée dans la paroi crânienne pour éviter tout risque de brûlure superficielle ou d'hématome cérébral. C'est pourquoi le fait de maximiser le gain d'antenne a été proposé [79]. Maximiser la surface du crâne traversée par les utrasons permet de répartir l'énergie et de minimiser l'élévation de température moyenne.

2.1.2 Choix de la fréquence

Lors de l'utilisation de relatives basses fréquences (200 kHz à 800 kHz) le rôle des aberrations induites par le crâne est considérablement réduit. De fait, en travaillant à 200 kHz on pourrait focaliser en utilisant une loi sphérique traditionnelle. La résolution du dispositif serait de l'ordre du cm ce qui serait tout à fait acceptable. Cependant, travailler à ces fréquences se révèle extrêmement dangereux pour le patient. Ceci a été malheureusement mis en évidence par un essai clinique en sonothrombolyse (travaillant pourtant à des intensités acoustiques plus faibles) : TRUMBI [80]. En appliquant de longs trains d'onde à 300 kHz pour traiter des attaques ischémiques, ils ont déclenché d'importantes hémorragies cérébrales conduisant à la mort de plusieurs patients et à l'arrêt de l'essai clinique. Une étude poussée menée au laboratoire [81] ont montré qu'à ces fréquences, des ondes stationnaires se formaient entre les paroi de crâne. Les interférences ont donc créé des ventres de fortes pressions à plusieurs endroits du cerveau conduisant irrémédiablement à des hémorragies cérébrales car à ces fréquences le seuil de cavitation est faible. Récemment une étude clinique réalisée sur l'homme à 200 kHz [82] a de même déclenché des hémorragies cérébrales conduisant à la mort du patient.

Le choix de la fréquence est crucial, car ce dernier est un compromis tenant compte de nombreux paramètres. L'idée communément admise par la communauté scientifique est que les basses fréquences semblent plus adaptées pour la thérapie par ultrasons. Une étude de l'équipe d'Hynynen [79, 83] a eu pour objet la détermination de la fréquence optimale pour la thérapie du cerveau par ultrasons. Ils ont conclu que cette fréquence est de 0,6 MHz mais ils ont fait

une erreur en confondant atténuation et absorption. En effet, une partie de l'onde est diffractée et ne diffuse pas en chaleur [84]. La diploë n'absorbe donc pas autant que prévu, ce qui favorise l'approche haute fréquence (1 MHz).

A plus haute fréquence, l'effet défocalisant du crâne est plus important puisque la longueur d'onde devient de l'ordre de grandeur de la taille des hétérogénéités. Typiquement, la taille des structures trabéculaires de la diploë est de 1 mm. Donc pour des fréquences supérieures à 1 MHz, il devient nécessaire de tenir compte des hétérogénéités de la structure du crâne. Utiliser une fréquence plus haute fournit plusieurs avantages pour la thérapie du cerveau. Tout d'abord, le point focal est plus petit ce qui fait que la nécrose induite sera plus fine. Deuxièmement, l'absorption dans les tissus (environ $0,06\,dB.mm^{-1}.MHz^{-1}$) augmente tout comme l'énergie déposée au point focal. Troisièmement, cela permet d'éviter les réverbations indésirables du faisceau ultrasonore dans la cavité fermée du crâne qui sont très présentes à plus basse fréquence ainsi que de limiter les risques de cavitations. Ceci permet de réduire le risque d'hémorragies cérébrales durant le traitement. Quatrièmement, le gain d'antenne (*i.e.* le ratio entre l'ouverture du réseau d'émission et la surface du point focal dans le plan focal) est bien meilleur à haute fréquence. Dernièrement, le seuil de cavitation est aussi accru, ce qui réduit le risque d'induire des hémorragies. D'un autre côté, augmenter la fréquence limite la technique. L'absorption des tissus augmente avec la fréquence, en haussant trop cette dernière, le faisceau ultrasonore n'arrivera pas à délivrer assez d'énergie en profondeur. Deuxièmement il ne faut pas que la tâche focale soit trop petite. C'est pourquoi nous avons fixé la fréquence à 1 MHz.

En contrepartie, l'absorption dans le crâne (entre $0,2\,dB.mm^{-1}.MHz^{-1}$ et $5\,dB.mm^{-1}.MHz^{-1}$), responsable de la dissipation de chaleur dans la paroi osseuse, est plus élevée. Il faudra s'assurer que l'élevation de température de la paroi crânienne durant le traitement est maîtrisée afin d'empêcher l'apparition de brûlures ou d'œdèmes (cf parties 2.1.3, 2.4, 3.2.2, 3.3.1 & 3.3.2). De plus les aberrations de phase et les effets de distorsion du front d'onde par le crâne sont plus importants. Il faudra donc s'assurer qu'une méthode de focalisation adaptative adéquate soit mise au point (cf parties 2.1.3, 2.1.4, 2.2 & 3). Le tableau 2.1 résume les différents points du compromis sur le choix de la fréquence, les effets défavorisants sont notés en gras.

	Approche $200\,kHz$	Approche $1\,MHz$
Gain d'antenne	**Faible**	Fort
Absorption dans le cerveau	**Faible**	Forte
Absorption dans le crâne	Faible	**Forte**
Risque de cavitation	**Fort**	Faible
Risque de réverbérations	**Fort**	Faible
Effets des aberrations	Faible	**Fort**
Résolution	$\mathbf{7,5 \times 7,5 \times 52,5\,mm^3}$	$1,5 \times 1,5 \times 10,5\,mm^3$

TABLE 2.1 – *Comparaison de deux approches basse et haute fréquence pour la thérapie par ultrasons du cerveau. Les effets défavorisants sont marqués en gras.*

2.1.3 Focalisation par retournement temporel

En 1996, Thomas *et al.* [28] démontrèrent la possibilité d'améliorer considérablement la qualité de la focalisation à travers la boîte crânienne en utilisant le retournement temporel. Cette technique, basée sur l'invariance par reversement du temps de l'équation d'onde linéaire dans un milieu hétérogène non dissipatif (équation 2.1), permet de corriger parfaitement les aberrations de phase et d'amplitude dans ce cadre.

$$\rho_0(\overrightarrow{r})\nabla\left(\frac{1}{\rho_0(\overrightarrow{r})}\nabla p(\overrightarrow{r},t)\right) = \frac{1}{c_0(\overrightarrow{r})^2}\frac{\partial^2 p(\overrightarrow{r},t)}{\partial t^2} \tag{2.1}$$

L'équation 2.1 modélise précisément la propagation d'onde sonore dans des fluides. $p(\overrightarrow{r},t)$ est le champ de pression dans l'espace et le temps. $\rho_0(\overrightarrow{r})$ est la distribution spatiale de densité et $c_0(\overrightarrow{r})$ la distribution spatiale de vitesse du son. Nous constatons que dans cette équation les ordres de dérivation sont uniquement pairs, le changement de variable t en $-t$ laisse cette dernière invariante. C'est-à-dire que si $p(\overrightarrow{r},t)$ représente une solution de l'équation 2.1, $p(\overrightarrow{r},-t)$ est également une solution et représente la première solution dans sa chronologie inverse.

En pratique, dans le cadre de la focalisation transcrânienne, il est nécessaire de placer une petite source acoustique à l'endroit de focalisation choisi dans le cerveau. Cette source doit émettre une impulsion ultrasonore essentielle à la première phase du retournement temporel. Cette impulsion se propage à travers le cerveau puis à travers le crâne, elle subit les aberrations de phase et d'amplitude à la traversée de la paroi osseuse puis est finalement enregistrée par les capteurs du réseau de thérapie ultrasonore. Ces signaux sont ensuite retournés temporellement, amplifiés et réémis par la sonde créant ainsi un front d'onde qui, en traversant le crâne, vient focaliser parfaitement au point d'émission, comme si le film de la première phase du retournement temporel était joué à l'envers.

Cette technique, qui permet de corriger parfaitement les aberrations dans de très nombreux milieux hétérogènes, ne le permet pas complètement dans le cas de la focalisation transcrânienne. En effet, nous avons vu que l'os du crâne est très absorbant et l'équation d'onde qui régit les milieux hétérogènes dissipatifs (équation 2.2) fait intervenir $\tau_0(\overrightarrow{r})$, le temps de relaxation caractéristique de l'absorption du milieu ainsi qu'une dérivée temporelle d'ordre impair brisant l'invariance par retournement temporel. L'absorption devient ainsi une source de dégradation de la focalisation par retournement temporel.

$$\left(1+\tau_0(\overrightarrow{r})\frac{\partial}{\partial t}\right)\left[\rho_0(\overrightarrow{r})\nabla\left(\frac{1}{\rho_0(\overrightarrow{r})}\nabla p(\overrightarrow{r},t)\right)\right] = \frac{1}{c_0(\overrightarrow{r})^2}\frac{\partial^2 p(\overrightarrow{r},t)}{\partial t^2} \tag{2.2}$$

Tanter *et al.* [29] ont démontré par la suite qu'il est possible de corriger une grande partie des effets d'absorption en faisant quelques hypothèses simples. Ils ont modélisé, en première

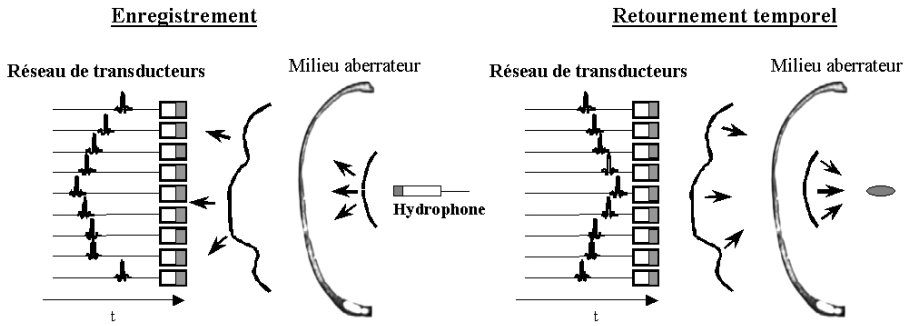


FIGURE 2.2 – *Principe de la focalisation par retournement temporel. Une petite source est introduite dans le cerveau à l'endroit visé. A gauche : phase d'enregistrement. A droite : correction des aberrations et focalisation.*

approximation, le crâne en un écran fin déphaseur et absorbant. Si on considère que l'écran est placé directement contre les transducteurs du réseau, la solution rigoureuse consiste à corriger la phase et à inverser l'amplitude des signaux reçus. De cette manière la dissipation d'énergie et le déphasage subis pendant la propagation à travers l'écran déphaseur et absorbant sont totalement compensés.

Si l'on considère le signal $s_i(t)$ reçu par chaque capteur i du réseau de thérapie dans les conditions décrites ci-dessus, ce signal est égal au signal $s_i^h(t)$, signal qui serait reçu en milieu homogène, décalé d'un temps τ_i correspondant aux aberrations de phase et multiplié d'un facteur a_i traduisant l'atténuation du crâne.

$$s_i(t) = [a_i \delta(t - \tau_i)] \otimes s_i^h(t) \tag{2.3}$$

$$s_i(t) = a_i s_i^h(t - \tau_i) \tag{2.4}$$

En utilisant la technique de retournement temporel classique, le déphasage τ_i sera compensé par la réémission du signal $s_i^{RT}(t) = s_i^h(\tau_i - t)$. En revanche, ce signal qui va traverser lui aussi la paroi crânienne subira une seconde fois le facteur d'atténuation a_i. L'énergie au foyer sera donc pondérée par un facteur a_i^2 pour chacune des voies d'émission, ce qui explique la dégradation de la qualité de focalisation.

Pour remédier à ce problème, il suffit d'appliquer un gain sur chaque voie pour compenser l'effet de l'atténuation. Le signal $s_i^{RT_c}(t)$ sera donc réémis sur chaque voie. On effectue alors un retournement temporel avec compensation d'amplitude.

$$s_i^{RT_c}(t) = \frac{1}{a_i^2} s_i(-t) = \frac{1}{a_i} s_i^h(\tau_i - t) \tag{2.5}$$

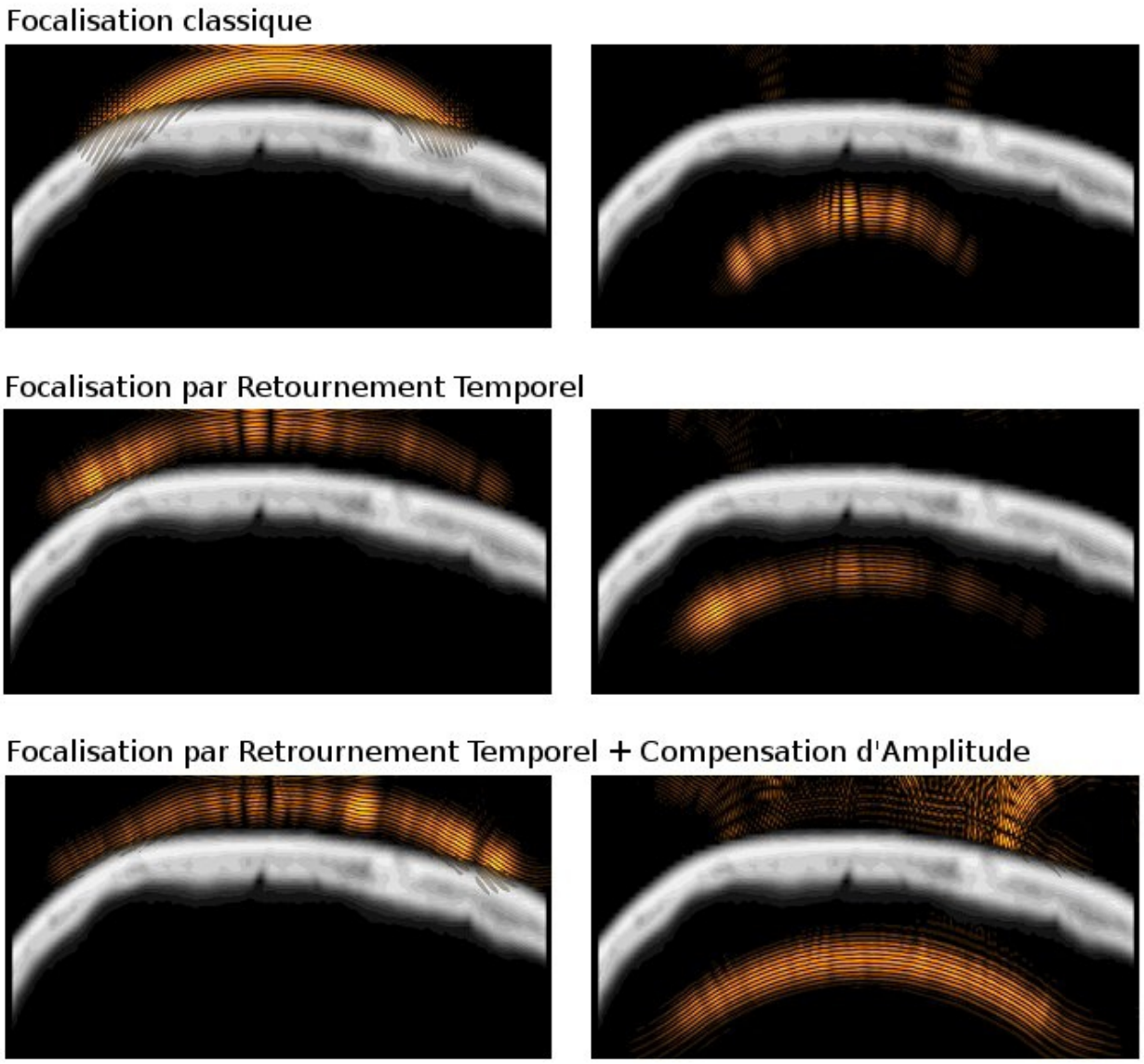


FIGURE 2.3 – *Loi de focalisation classique : après traversée du crâne, le front d'onde est complètement distordu en phase et en amplitude. Focalisation par retournement temporel : après traversée du crâne, les aberrations de phase sont bien corrigées, mais de grosses aberrations d'amplitude sont induites. L'ouverture effective du réseau est fortement réduite, ce qui dégrade la qualité de focalisation. Focalisation par retournement temporel et compensation d'amplitude : la phase et l'amplitude du front d'onde sont parfaitement corrigées. L'ouverture effective du réseau est maximale.*

Toutefois remarquons que cette technique maximise la qualité de focalisation et ce aux dépens de l'intensité au point focal. En pratique la puissance acoustique générée au foyer est le paramètre le plus important pour la thérapie, ou tout du moins cette puissance doit être suffisamment élevée pour nécroser les tissus dans la zone visée. De plus la qualité de focalisation n'est pas aussi importante qu'en imagerie ultrasonore où les lobes secondaires doivent être inférieurs à $-35\,dB$. En thérapie les contraintes en terme de contraste sont moins importantes et le champ de pression doit être typiquement de l'ordre de -12 dB en dessous de la pression au point focal afin d'épargner les tissus alentours [85].

En utilisant cette technique de retournement temporel avec compensation d'amplitude, les signaux les plus faibles sont réémis plus fortement. Ces signaux seront atténués au retour et leur contribution à l'énergie au point focal sera proportionnellement plus faible. Cela bride le niveau d'énergie déposée au foyer tout en augmentant l'énergie dissipée thermiquement dans le crâne.

L'énergie dissipée par dissipation thermique dans le crâne doit être réduite au minimum afin d'éviter toute brûlure. La solution préférable dans notre cas est d'effectuer une compensation d'amplitude partielle. Un seuil d'amplitude est déterminé pour éliminer les voies qui sont très atténuées par le crâne (typiquement 20% à 30% de l'amplitude maximale). Pour les voies restantes, les phases sont corrigées et les amplitudes de réémission sont fixées au maximum des capacités de la sonde. Le but est d'éteindre les voies qui ne contribuent quasiment qu'à l'échauffement du crâne afin de limiter le risque de brûlure et de fixer la même amplitude d'émission pour les autres voies pour avoir la pression la plus forte possible au foyer. De cette manière la focalisation n'est pas optimale au sens du niveau relatif des lobes secondaires, mais l'intensité au foyer est maximisée tout en gardant un niveau de lobes suffisamment bas pour ne pas endommager les tissus alentours et en limitant au maximum l'énergie dissipée thermiquement dans le crâne.

Une campagne *in-vivo* préliminaire a été menée [86], sur 22 brebis pour valider expérimentalement la technique du retournement temporel avec compensation partielle d'amplitude. Il s'agissait d'étudier tout d'abord les effets biologiques des ultrasons focalisés dans le cerveau, mais aussi les effets d'atténuation et d'absorption des ultrasons à l'intérieur du crâne. Jusqu'à cette campagne, aucune expérience n'avait permis de démontrer expérimentalement qu'il était possible de générer des lésions dans le cerveau, sans pour autant brûler le crâne, ainsi que surtout le cerveau et la peau directement en contact avec l'os du crâne.

Le cerveau de brebis est schématisé sur la figure 2.4. Ce dernier est de petite taille (environ 6-7 *cm* dans sa plus grande dimension) comparé au cerveau humain. De plus, la totalité du cerveau n'est pas accessible par les ultrasons. La zone située en avant du cerveau est en fait recouverte par les sinus frontaux, qui sont remplis d'air et dans lesquels les ultrasons ne peuvent pas se propager. La zone située en arrière de la tête, et sur les cotés, est composée d'un os très dur et très épais, donc très atténuant pour les ultrasons. Au final, les ultrasons peuvent accéder au cerveau par une fenêtre de forme circulaire de 4 *cm* de diamètre, et d'épaisseur comparable

à l'épaisseur d'un crâne humain. Ce protocole présente donc une configuration permettant de valider la technique de focalisation transcrânienne pour le cas humain.

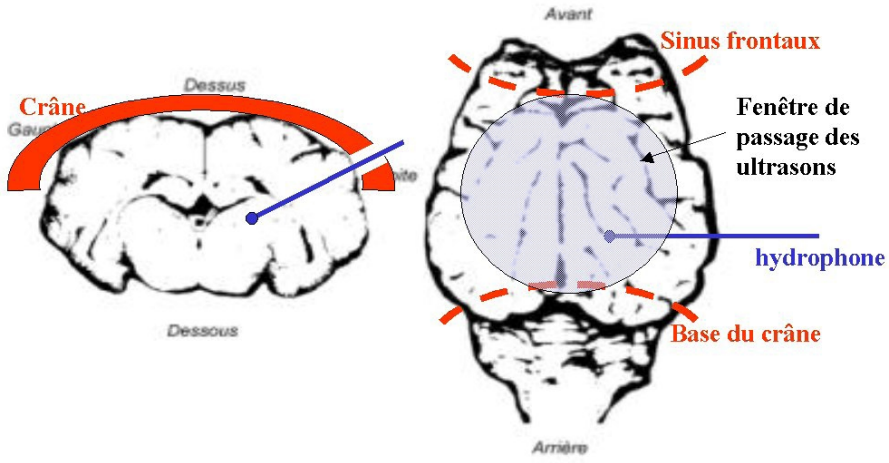


FIGURE 2.4 – *Schéma d'un cerveau de brebis. A gauche : une coupe coronale montre le crâne (en rouge), la trépanation d'une petite zone d'os, et l'hydrophone inséré dans le cortex cérébral. A droite : une coupe axiale montre la fenêtre accessible aux ultrasons, comprise entre les sinus frontaux (en avant) et la base du crâne (en arrière).*

Pour chaque animal, l'objectif est d'induire, à un endroit déterminé, une lésion cylindrique de 1-5 mm de diamètre et 7-10 mm de longueur. Pour cela un récepteur ultrasonore est implanté dans le cerveau par une trépanation de 4 mm de diamètre. L'hydrophone est placé à l'endroit visé par l'intermédiaire d'un troquart introduit dans le cortex cérébral, jusqu'à une profondeur d'environ 2 cm (cf photographie de gauche 2.5). Une procédure de retournement temporel est alors réalisée : les signaux émis par chacun des émetteurs ultrasonores sont enregistrés par l'hydrophone, retournés temporellement et l'amplitude des signaux est ajustée à la tension maximale délivrable par l'électronique multivoie. L'hydrophone et le troquart sont alors retirés, et les ultrasons focalisés sont appliqués pour induire une lésion (cf photographie de droite 2.5). Sur ces 22 brebis, 12 ont été traitées par retournement temporel en utilisant l'hydrophone puis ont été réveillées après le traitement. Sur ces 12 brebis, 10 étaient en bonne santé. Les deux brebis qui ont posé problème correspondent aux premières interventions du chirurgien qui avait du mal à repérer l'anatomie du mouton. A partir du troisième spécimen, il n'y a plus eu de complications.

Une fois les brebis sacrifiées et les cerveaux extraits puis fixés dans du formol, un examen IRM et histologique a été fait pour prouver la présence de nécroses thermiques induites par ultrasons. L'examen IRM a été réalisé sur un appareil clinique 1,5 T (Genesis. Sigma model, GE Medical system, Milwaukee, WI). Des images d'écho de spin T2 sont acquises (TR = 5440 ms, TE =

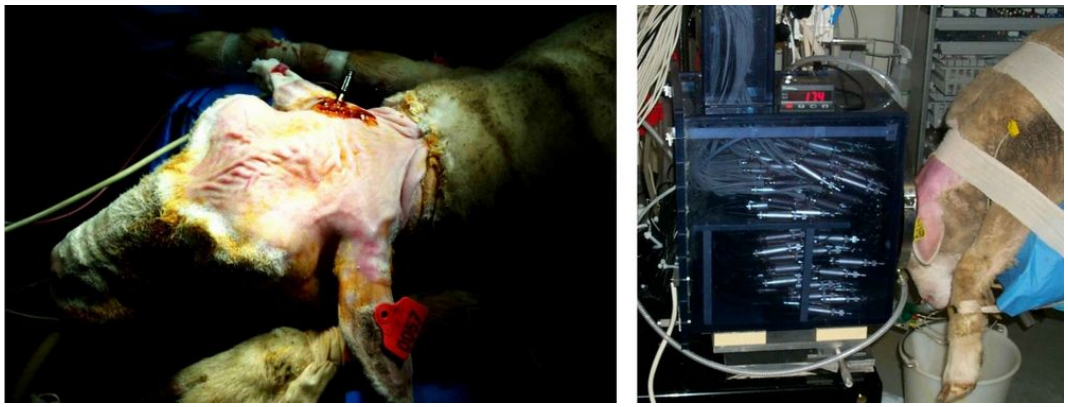


FIGURE 2.5 – *Photographie de gauche : Insertion du troquart dans le cerveau. La brebis est anesthésiée et une incision est réalisée au-dessus de l'oreille. Photographie de droite : Positionnement de la brebis face à l'appareil de thérapie.*

107 ms, FOV = 12 cm, épaisseur des coupes 2 mm). La figure 2.6 montre une coupe axiale du cerveau de brebis. Une lésion d'environ 5 mm de diamètre est clairement visible.

Un examen histologique est aussi réalisé. Une lésion est également observée sur 7 brebis sur les 10 traitées par retournement temporel, et l'analyse histologique permet de préciser la nature de la lésion : il s'agit bien d'une nécrose de coagulation induite par une élévation de température (voir figure 2.6). Il est important de noter que, pour chaque spécimen, aucune lésion n'a été trouvée dans les tissus environnant la zone visée ni à la surface du crâne. Trois lésions n'ont pu être trouvées car le trajet de l'hydrophone aiguille n'a pu être déterminé précisément. Aucun échantillon n'a pu donc être sélectionné pour l'analyse pathologique.

2.1.4 Etude de faisabilité de la focalisation non-invasive

D'après les expériences *in-vivo* décrite en 2.1.3, il est possible d'induire des nécroses thermiques localisées au travers de la boîte crânienne en utilisant des ultrasons focalisés. Toutefois, cette méthode nécessite un acte chirurgical ordinaire (insertion d'un hydrophone millimétrique selon une méthode proche de la biopsie cérébrale) mais pouvant être traumatisant. Bien que du à un manque initial d'entraînement dû chirurgien sur ce type de modèle animal (mouton), deux brebis ont par exemple dû être sacrifiées prématurément à cause de lésions provoquées par l'insertion de l'hydrophone dans le cervelet. Dans le cadre d'une application clinique, cette implantation serait faite sous contrôle stéréotaxique ce qui limiterait ces risques.

Quoi qu'il en soit, un protocole totalement non-invasif serait toujours préférable pour le patient. L'acte chirurgical au sens strict étant supprimé, la possibilité de travailler en environnement non stérile permettrait, tout en évitant les possibles complications précitées, un réel confort et un gain de temps important lors du traitement. La focalisation transcrânienne non-invasive reste encore aujourd'hui un défi. Comme nous l'avons vu en 2.1.1, le crâne présente une grande

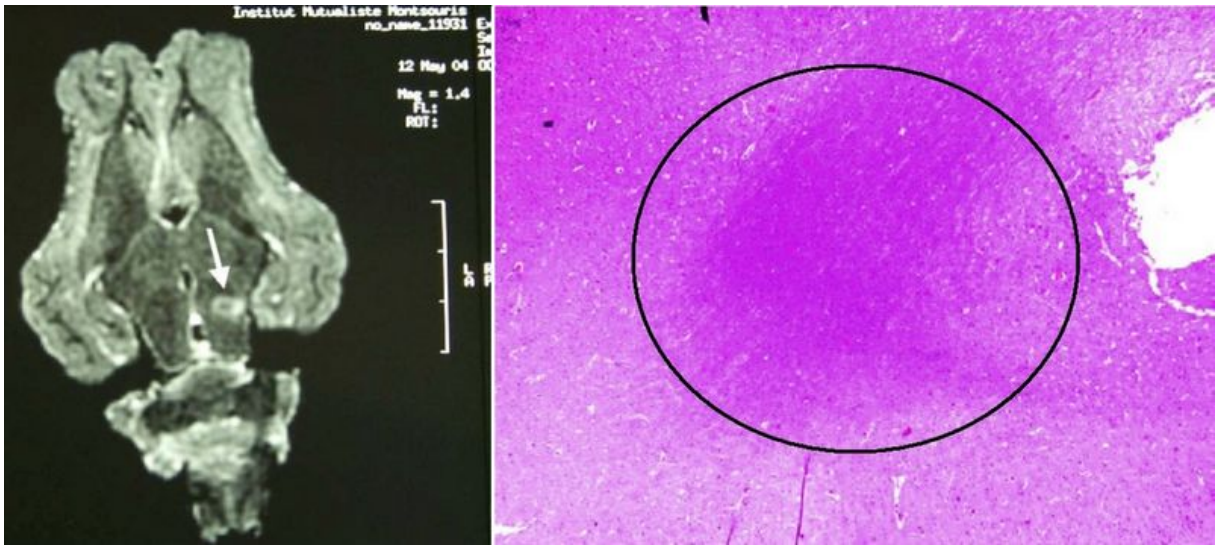


FIGURE 2.6 – *Image IRM T2 après traitement (coupe axiale) : la lésion est indiquée par une flèche. Coupe histologique du cerveau de brebis : la lésion entourée est une nécrose de coagulation.*

disparité entre la vitesse du son maximale dans le crâne et la vitesse du son dans les tissus avec d'importants gradients spatiaux dans la diploë, ainsi qu'une importante atténuation anisotropique. Ces effets dégradent conjointement le front d'onde à la traversée de la paroi osseuse. A cause de ces effets défavorables et des limitations techniques, l'intérêt des ultrasons focalisés de forte intensité a décru dans les années 1970. Récemment, grâce à l'introduction des transducteurs piezo-céramique et piezo-composite, capables d'être employés à très haut voltage, ainsi que du développement de l'électronique multi-voies, la possibilité de produire et de contrôler la forme et la localisation d'un faisceau ultrasonore de forte intensité a fortement progressé [27]. Des techniques de focalisation transcrânienne totalement non-invasives ont été proposées. Ces techniques sont basées sur l'acquisition préalable de la structure du crâne via l'utilisation de l'IRM [30] ou de l'imagerie rayons X [87].

La possibilité de déduire les propriétés acoustiques du crâne de ces techniques d'imagerie permet de simuler la propagation d'ondes ultrasonores et ainsi de proposer des corrections adaptatives du faisceau. Hynynen *et al.* [30] ont proposé d'utiliser des images de résonance magnétique pour extraire le profil du crâne, sans avoir accès à la structure des hétérogénéités de la diploë. Ils ont ensuite utilisé un modèle trois couches (eau - os - cerveau) et ont ainsi démontré la nécessité d'accomplir une correction de phase pour focaliser derrière la paroi crânienne. Cependant, un modèle aussi simple n'est pas suffisant pour décrire pertinemment les aberrations de phase induites par le crâne, notamment pour des fréquences élevées d'émission ($f \approx 1\,Mhz$). Les cartes de célérité du son et de densité peuvent aussi être extraites des images rayons X haute résolution. Clement *et al.* [88], ont exposé une technique basée sur un modèle de vecteurs d'onde stratifiés en domaine fréquentiel. Mais cette méthode ne prend pas non plus en compte

la structure interne du crâne. En utilisant cette approche, ils ont réussi à restaurer, au foyer, un peu moins de la moitié de l'énergie obtenue avec la référence de focalisation (focalisation invasive utilisant un hydrophone). Cette étude a été effectuée à 740 kHz. En référant à leurs résultats, cette technique est une solution acceptable pour des insonifications à basse fréquence, avec l'avantage de présenter un temps de calcul faible.

Afin de tenir compte des hétérogénéités de la diploë nous avons choisi d'utiliser un code aux différences finies 3D dans le domaine temporel ainsi que l'imagerie par rayons X haute résolution. La méthode repose sur la simulation de la première étape du retournement temporel décrit en 2.1.3 afin de rendre le protocole totalement non-invasif. Des images rayons X, les propriétés acoustiques du crâne sont extraites ; ensuite la propagation à travers le crâne depuis le point cible choisi est simulée par le code aux différences finies 3D (cf 2.2). Cette technique a été expérimentalement validée en 2003 en utilisant une barrette échographique 1D (5 cm^2 de surface active) [87]. Ces résultats préliminaires ont démontré la faisabilité de l'utilisation de simulations numériques basées sur des images rayons X pour remplacer l'implantation d'hydrophones. L'objectif est maintenant d'étendre cette technique en utilisant un réseau sphérique 3D (300 éléments, 285 cm^2 de surface active) et de la tester, *in-vitro* dans un premier temps, pour étudier l'applicabilité d'une telle méthode de thérapie transcrânienne dans des conditions cliniques.

2.2 Retournement temporel transcrânien non-invasif

2.2.1 Protocole

Le protocole non-invasif utilisé pour la focalisation transcrânienne est inspiré de protocoles existant déjà en radiothérapie [89]. En radiothérapie, le patient subit dans un premier temps un examen IRM ou rayons X en utilisant un cadre stéréotaxique. Dans un deuxième temps, le planning du traitement est accompli (importation et analyse des données DICOM, délimitation du volume de la tumeur, calcul des doses, positionnement du faisceau et formation de voies). Ensuite le patient est positionné dans la chambre de traitement. Le positionnement exact de la tête du patient par rapport au référentiel initial est assuré par le cadre de stéréotaxie.

Pour cette étude *in-vitro* deux crânes ont été utilisés : un crâne humain et un crâne de macaque. Chacun est monté sur un cadre stéréotaxique dédié. Une plaque de positionnement est attachée au cadre. Le positionnement est réalisé grâce à des trous percés dans la plaque dans deux directions différentes (figure 2.7 a). Ces trous sont visibles sur les images rayons X, donc la position exacte du crâne est connue dans les trois dimensions de l'espace. Les cartes de célérité et de densité sont obtenues à partir de ces images (figure 2.7 b). Ces cartes sont ensuite placées dans le référentiel de la sonde de thérapie, l'angle de rotation est ajusté et le point visé est placé au centre géométrique de la sonde (figure 2.7 c). La première partie du retournement temporel peut alors être effectuée, étape consistant en l'émission d'une impulsion d'une source virtuelle vers le réseau de thérapie au-travers du crâne (figure 2.7 d). Les signaux obtenus sur chaque

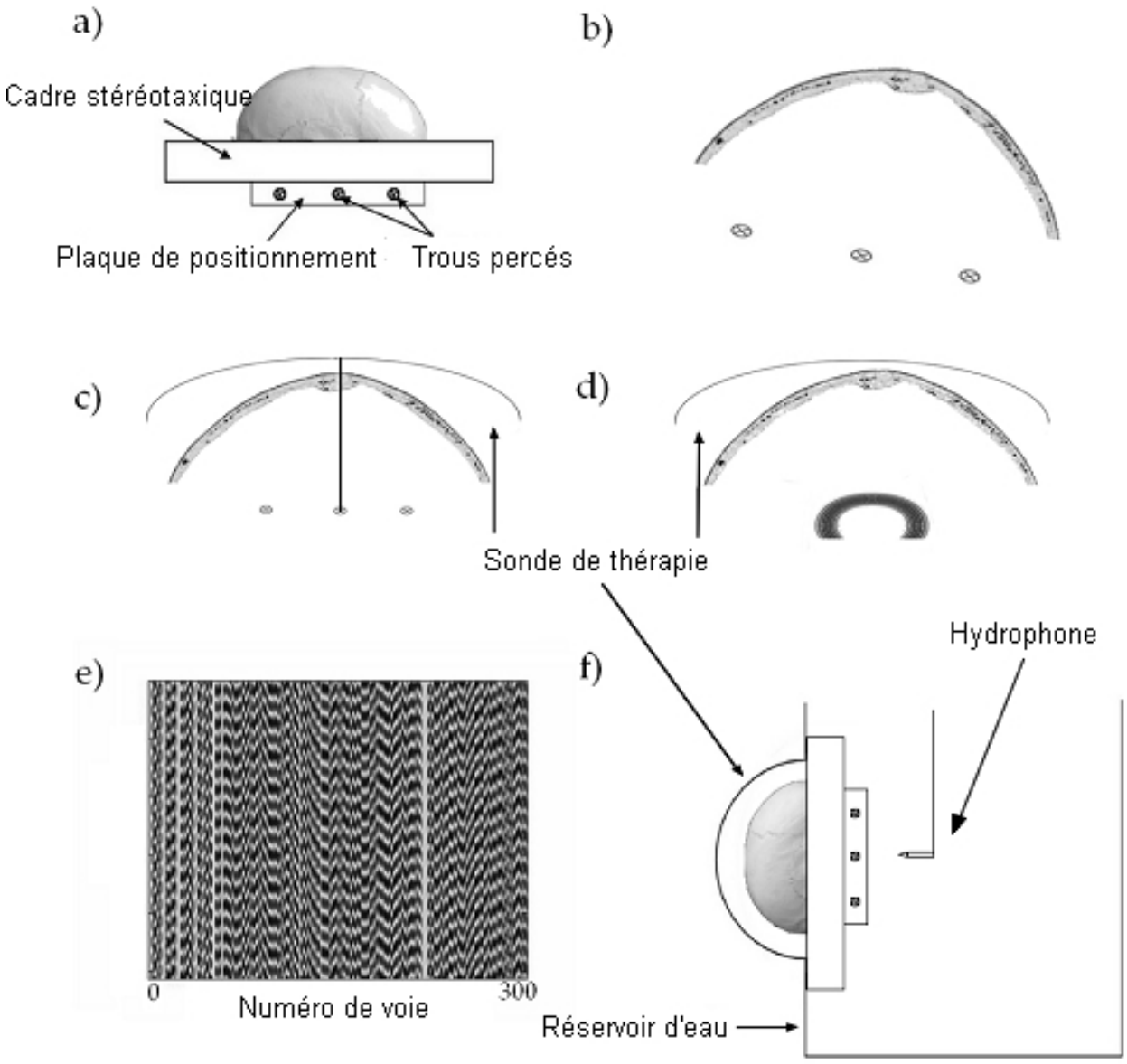


FIGURE 2.7 – *Protocole non-invasif de focalisation transcrânienne*

voie sont alors retournés temporellement, ces derniers constituant donc les signaux d'émission pour l'expérience (figure 2.7 e). Le cadre de stéréotaxie est alors monté sur la sonde de thérapie dans la même configuration que lors de la simulation. Un hydrophone aiguille est placé dans le réservoir d'eau, fixé sur un moteur trois axes dans le but de mesurer le champ de pression derrière le crâne (figure 2.7 f). Ce qui nous permet de tracer les diagrammes de directivité derrière le crâne en trois dimensions.

2.2.2 Référentiels et stéréotaxie

Cette étape est critique pour notre protocole, en effet l'ensemble du protocole se déroule sur trois référentiels : celui du scanner rayons X, celui de la simulation numérique et celui de l'expérience. Dans ce but, un cadre de stéréotaxie a été construit, ainsi qu'une plaque trouée qui peut se fixer à ce dernier. La position dans l'espace de ces trous est parfaitement connue et sert de référence (avec une précision de $\pm 0,1\,mm$). Ce cadre doit représenter le lien entre les référentiels de toutes les étapes du protocole. Le protocole décrit ici pourra être aisément adapté pour un traitement clinique en utilisant un cadre de stéréotaxie traditionnel [90].

Le plexiglas a été choisi pour fabriquer le cadre de stéréotaxie (quasiment transparent aux rayons X) et le crâne est fixé à ce dernier avec de la colle epoxy (figure 2.8). La plaque de positionnement peut être fixée à l'ensemble en utilisant des vis en plastique. Les trous sont percés dans la plaque dans deux directions de manière à déterminer leurs positions absolues et ainsi de pouvoir en déduire les petits angles entre le référentiel du cadre et celui du scanner X.

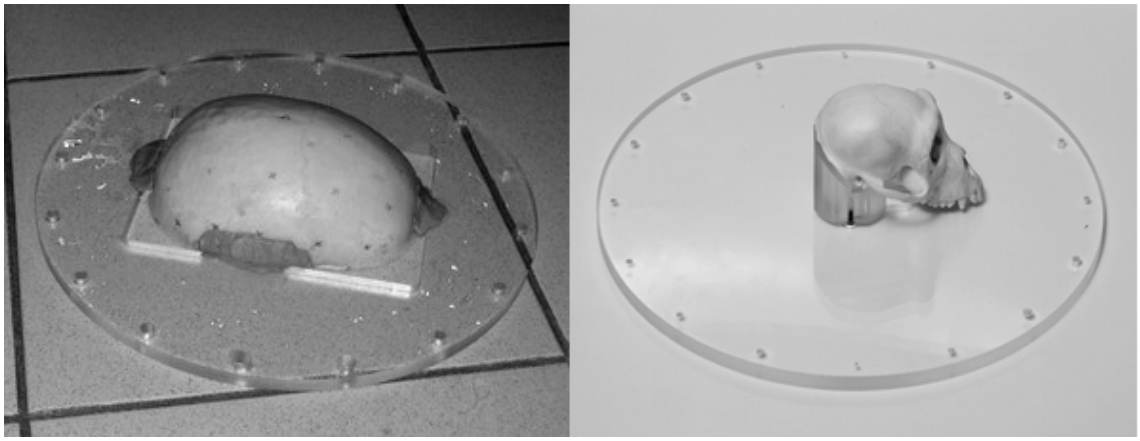


FIGURE 2.8 – *Photographies d'un crâne humain et simiesque montés sur le cadre de stéréotaxie*

2.2.3 Reconstruction 3D des propriétés acoustiques du crâne

Le scanner X (Siemens Sensation 16, 201 mA & 120 kV) nous donne des coupes du crâne au format DICOM. Les images sont ensuite lues une par une pour reconstruire l'ensemble du

volume du crâne. Les positions relatives du point cible et des transducteurs ultrasonores de la sonde de thérapie sont aussi calculées. La figure 2.9 montre un exemple de coupes dans ce volume.

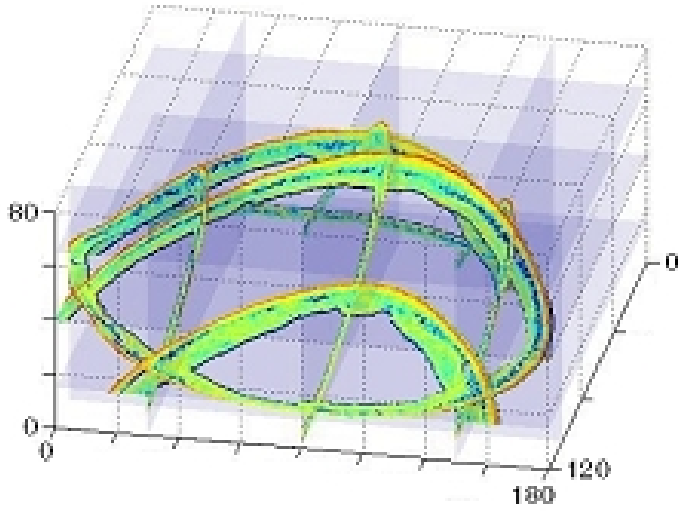


FIGURE 2.9 – *Exemple typique de reconstruction 3D de la matrice de porosité du crâne, l'échelle est en mm*

Une étude préliminaire a prouvé que ces données sont une mesure quantitative de la porosité du crâne [87]. La porosité ϕ peut être déterminée à partir des données brutes du scanner X en unité Hounsfield (HU) :

$$\phi(\overrightarrow{r}) = 1 - \frac{HU(\overrightarrow{r})}{1000} \tag{2.6}$$

Les propriétés acoustiques du crâne sont ensuite déduites de cette relation. La densité étant liée de manière évidente à la porosité du crâne on obtient la relation suivante, où d_{eau} est la densité de l'eau et d_{os} la densité maximale de l'os trabéculaire :

$$d(\overrightarrow{r}) = d_{eau}\phi(\overrightarrow{r}) + d_{os}(1 - \phi(\overrightarrow{r})) \tag{2.7}$$

La carte de célérité du son est plus difficile à obtenir. En effet, la diploë et les tables internes et externes ont des propriétés mécaniques différentes. Les ondes acoustiques se propageant dans les zones fluides (tissus mous, liquides organiques) et les zones solides (zones osseuses) sont couplées, couplage décrit précisément dans la théorie de Biot [91] si la longueur d'onde est négligeable par rapport à la taille des hétérogénéités. A 1 MHz, la longueur d'onde est malheureusement de l'ordre de grandeur de la taille des hétérogénéités. Par contre, Carter et Hayes ont montré que le module élastique de l'os est proportionnel à la densité apparente au

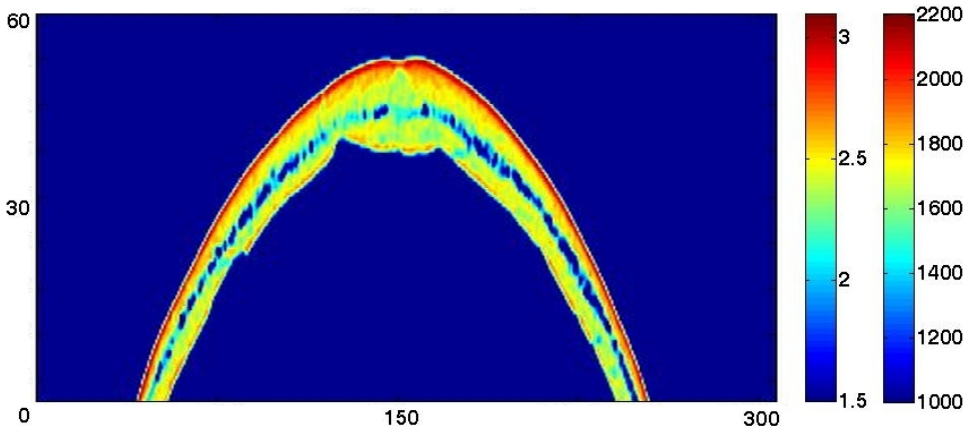


FIGURE 2.10 – *Exemple d'une tranche de la carte en célérité (première échelle de couleurs en $mm.\mu s^{-1}$) et en densité (deuxième échelle de couleurs en $kg.m^{-3}$), les axes sont en mm.*

cube [92]. Cela suggère l'existence d'une relation linéaire entre la vitesse du son et la densité. On obtient donc une relation analogue, où c_{eau} est la célérité du son dans l'eau et c_{os} la célérité maximale du son dans l'os trabéculaire :

$$c(\overrightarrow{r}) = c_{eau}\phi(\overrightarrow{r}) + c_{os}(1 - \phi(\overrightarrow{r})) \tag{2.8}$$

L'absorption est une propriété acoustique qui est intéressante à déterminer. Grâce à cette donnée, la perte d'énergie et l'échauffement du crâne durant le traitement peuvent être estimés au moyen d'un modèle expérimental non-linéaire. Par contre cet effet est beaucoup plus difficile à prendre en compte : la valeur du coefficient d'atténuation introduit dans la simulation regroupe deux phénomènes différents, tout d'abord l'absorption réelle qui entraîne l'échauffement du crâne par dissipation de l'énergie acoustique ainsi que la rétrodiffusion. Ce second effet est microscopique et les images rayons X haute résolution ne sont pas assez précises pour le quantifier exactement. La valeur du coefficient d'atténuation introduit en simulation correspond au niveau macroscopique à la somme de l'absorption et de la diffusion sur les microstructures non visibles dans le maillage. La rétrodiffusion est donc moyennée localement. L'onde ultrasonore est principalement atténuée dans la diploë, cela suggère une atténuation croissante avec la porosité. Une loi de puissance semble bien adaptée :

$$\alpha(\overrightarrow{r}) = \alpha_{min}(1 - \phi(\overrightarrow{r}))^{\beta} + \alpha_{max}\phi(\overrightarrow{r})^{\beta} \tag{2.9}$$

Le paramètre β est évalué en mesurant expérimentalement l'absorption lors de la propagation d'une onde plane à travers le crâne. β varie entre 0,3 et 0,7. Une valeur moyenne $\beta = 0{,}5$ est fixée. Grâce à des mesures réalisées sur un échantillon de crâne de singe au Laboratoire d'Imagerie Paramétrique (LIP, France), les paramètres suivants ont été choisis :

$$\begin{cases} c_{eau} &= 1500\,m.s^{-1} \\ c_{os} &= 3200\,m.s^{-1} \\ d_{eau} &= 1000\,kg.m^{-3} \\ d_{os} &= 2200\,kg.m^{-3} \\ \alpha_{min} &= 0,2\,dB.mm^{-1}.MHz^{-1} \\ \alpha_{max} &= 5\,dB.mm^{-1}.MHz^{-1} \\ \beta &= 0,5 \end{cases} \tag{2.10}$$

En pratique on n'utilise pas l'absorption lors des simulations. La raison pour laquelle ce paramètre n'est pas pris en compte est le temps de calcul et le besoin de sauvegarder de la mémoire vive. Procéder ainsi, nous permet de réduire le temps de calcul d'un facteur 3 et la taille totale de la simulation d'environ 20%. Comme la majeure partie des aberrations sont corrigées par la correction de la phase des signaux, la qualité de focalisation n'est pas altérée en ne tenant pas compte de l'absorption. En revanche, la non prise en compte de l'absorption dans le code de propagation des ondes ultrasonores introduit une légère erreur sur les amplitudes des signaux juste après propagation à travers le crâne et donc sur l'amplitude du signal reçu sur chacun des éléments du réseau. L'introduction de l'absorption dans les simulations de propagation n'apporterait donc rien sur la correction des aberrations du crâne, mais par contre permettrait d'avoir une meilleure connaissance de la répartition spatiale de l'intensité acoustique qui est utilisée comme paramètre d'entrée des modélisations des effets thermiques. Elle permettrait donc de mieux prédire, par simulation thermique (BioHeat Equation, cf 3.1), l'échauffement du crâne durant le traitement.

2.2.4 Simulation 3D d'un point source virtuel et repositionnement

Une fois la matrice 3D du crâne reconstruite, le recalage peut être effectué au moyen de la plaque de positionnement. Le plexiglas n'étant pas totalement transparent aux rayons X, les trous percés sont facilement repérables. Il suffit ensuite de choisir le point cible dans le volume du cerveau. La figure 2.11 montre un exemple d'utilisation du programme de ciblage et de positionnement.

L'étape suivante consiste à simuler la propagation du point visé vers la sonde de thérapie au travers du crâne. Les simulations sont réalisées en utilisant un programme aux différences finies nommé Acel© et développé dans notre laboratoire. Ce programme est basé sur le développement de librairies de calcul discrétisant différents types d'équations modélisant la propagation des ondes. La librairie utilisée dans le cadre de cette thèse repose sur la discrétisation tridimensionnelle de l'équation d'onde acoustique linéaire dans un milieu hétérogène et absorbant :

$$\left(1+\tau_0(\overrightarrow{r})\frac{\partial}{\partial t}\right)\left[\rho_0(\overrightarrow{r})\nabla\left(\frac{1}{\rho_0(\overrightarrow{r})}\nabla p(\overrightarrow{r},t)\right)\right]-\frac{1}{c_0(\overrightarrow{r})^2}\frac{\partial^2 p(\overrightarrow{r},t)}{\partial t^2}=S_0(\overrightarrow{r},t) \tag{2.11}$$

L'équation 2.11 modélise précisément la propagation d'ondes sonores dans des fluides. $p(\overrightarrow{r},t)$

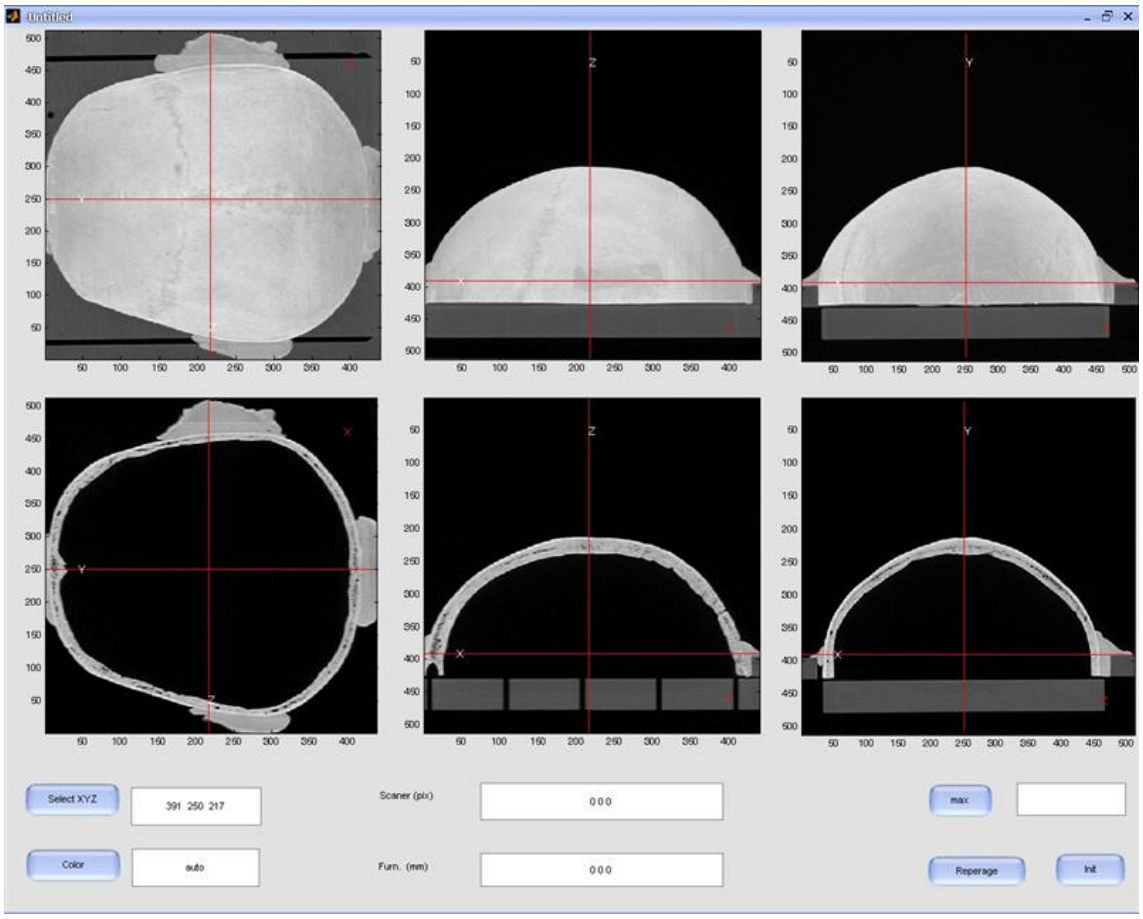


FIGURE 2.11 – *Programme de ciblage et de positionnement*

est le champ de pression dans l'espace et le temps. $\rho_0(\overrightarrow{r})$ est la distribution spatiale de densité, $c_0(\overrightarrow{r})$ la distribution spatiale de vitesse du son et $\tau_0(\overrightarrow{r})$ la distribution spatiale de viscosité. $S_0(\overrightarrow{r},t)$ représente, quant à lui, la source de pression appliquée sur le milieu dans l'espace et le temps. Théoriquement, il faudrait prendre en compte l'équation 2.12 régissant les ondes mécaniques en milieu fluide et solide :

$$\rho_0(\overrightarrow{r})\frac{\partial^2}{\partial t^2}\overrightarrow{u}(\overrightarrow{r},t) - \nabla\left[\left(\lambda(\overrightarrow{r})+\mu(\overrightarrow{r})+(\eta_p(\overrightarrow{r})+\eta_s(\overrightarrow{r}))\frac{\partial}{\partial t}\right)\nabla\overrightarrow{u}(\overrightarrow{r},t)\right] + \nabla\left[\left(\mu(\overrightarrow{r})+\eta_s(\overrightarrow{r})\frac{\partial}{\partial t}\right)\nabla\overrightarrow{u}(\overrightarrow{r},t)\right] = \overrightarrow{f}(\overrightarrow{r},t) \quad (2.12)$$

Cette équation d'onde calcule le champ vectoriel de déplacement $\overrightarrow{u}(\overrightarrow{r},t)$ dans l'espace et le temps en fonction des forces volumiques élémentaires $\overrightarrow{f}(\overrightarrow{r},t)$. $\rho_0(\overrightarrow{r})$ représente de même la distribution spatiale de densité, $\lambda(\overrightarrow{r})$ la distribution spatiale de module de compression, $\mu(\overrightarrow{r})$

la distribution spatiale de module de cisaillement, $\eta_p(\overrightarrow{r})$ la distribution spatiale de viscosité de compression et $\eta_s(\overrightarrow{r})$ la distribution spatiale de viscosité de cisaillement.

Acel© peut utiliser le schéma de Virieux [93] et la technique PML [94] afin de simuler la propagation de ces ondes mécaniques pour des interfaces fluide-solide hétérogènes. La comparaison des résultats obtenus par la discrétisation de l'équation d'onde acoustique (modèle fluide, équation 2.11) avec ceux obtenus en discrétisant le problème général d'ondes mécaniques en milieu fluide et solide (équation 2.12) n'a pas montré de différences significatives. Ceci est dû au fait que l'angle d'incidence pour chaque transducteur sur la surface du crâne est proche de la normale, il y a donc peu de conversions de mode. De plus les premières expériences *in-vitro* menées au laboratoire en 2003 [87] ont confirmé un bon accord entre les signaux réels et ceux issus de la simulation en utilisant le modèle fluide. Dernièrement une étude menée par Hayner et Hynynen [95] a montré que l'effet de ces conversions de mode sur la focalisation est négligeable pour des angle d'incidence inférieurs à 20°. Le coût en temps de calcul supplémentaire (facteur 5) pour prendre en compte l'apparition d'ondes de cisaillement n'est donc pas justifié. Ce code a été amélioré et optimisé de manière à réduire au maximum le temps de calcul. Actuellement une simulation 3D demande environ 2h de calcul, cette durée est de l'ordre de grandeur du temps nécessaire au calcul de dose dans les protocoles de radiothérapie.

2.2.5 Retournement temporel et repositionnement

On obtient ainsi pour chaque transducteur le signal simulé depuis le point visé. Ces signaux sont ensuite retournés temporellement et convolués par un signal monochromatique pour être prêts pour la phase de traitement. Comme décrit dans le paragraphe 2.1.3, le retournement temporel est une technique adaptative qui permet de corriger les erreurs de phase induites par le crâne [96]. Les signaux retournés temporellement et réémis par la matrice de transducteurs créent un front d'onde qui se repropage vers le point visé comme si le film de la première propagation était joué à l'envers.

Le crâne est repositionné dans la configuration exacte de la simulation. Pour cela, le cadre de stéréotaxie est fixé à la sonde de thérapie avec une précision sub-millimétrique. $\pm 0,1\,mm$ d'erreur lors de la conception du cadre, $\pm 0,4\,mm$ d'erreur en utilisant le programme de détection : en conséquence de ces erreurs, le positionnement du foyer est connu à $\pm 0,7\,mm$ en tenant compte des angles. Ces erreurs de positionnement peuvent entraîner une baisse de la qualité de focalisation car lors de la simulation le front d'onde ne traverse pas la paroi crânienne dans la configuration exacte de l'expérience. Une erreur le long de l'axe focal influence peu la focalisation. Par contre, dans le plan focal, il nous faut nous assurer un positionnement millimétrique car la longueur de corrélation du crâne est de l'ordre de quelques millimètres. La précision que nous proposons ici nous semble un objectif réaliste pour une étude clinique. En effet les cadres stéréotaxiques commerciaux permettent aujourd'hui des précisions de cet ordre de grandeur.

2.3 Validation in-vitro

2.3.1 Prototype de sonde thérapeutique

Un large réseau hémisphérique de 300 transducteurs a été construit au laboratoire. Les travaux de thèse antérieurs effectués au laboratoire par Mickaël Tanter [47], Jean-François Aubry [33] et Mathieu Pernot [36] ont conduit au choix d'une technologie originale de transducteurs mono-éléments de petite taille. En étroite collaboration avec Imasonic (Besançon, France), ces travaux ont permis le développement d'une nouvelle génération de transducteurs mono-éléments de très haute puissance et de petit diamètre. Cette technologie présente l'avantage de pouvoir complètement contrôler la forme et la taille de la surface active du réseau. Une fréquence centrale de fonctionnement de $1\,MHz$ a été choisie en considérant de nombreux facteurs décrits en 2.1.4. De plus les pertes par diffusion et absorption du crâne deviennent très fortes au delà de $1,3\,MHz$ [97], la puissance acoustique au foyer serait donc insuffisante pour induire une nécrose thermique. Les mono-éléments présentent une bande passante assez importante (fréquences de coupures à $-6\,dB$: $0,63\,MHz$ et $1,17\,MHz$ afin de pouvoir être utilisés à la fois en mode monochromatique pour les séquences de thérapie ou en mode impulsionnel pour faire de l'imagerie ultrasonore.

Afin de pouvoir corriger efficacement les aberrations induites par le crâne, la taille des émetteurs doit être inférieure à la distance de correlation du crâne (typiquement $10\,mm$ à $1\,MHz$). Les éléments choisis ont un diamètre de $8\,mm$ pour une surface active de $0,5\,mm^2$ (Imasonic, Besançon, France). Les 300 transducteurs piézo-composites haute puissance sont montés dans une coupelle sphérique hermétique de $14\,cm$ de diamètre et placés de façon semi-aléatoire de manière à réduire les lobes secondaires. Ces transducteurs sont connectés à une électronique multivoies. Chaque voie électronique est individuellement programmable en phase et en amplitude. Ce réseau a été optimisé pour des applications d'angulation électronique et son foyer peut être déplacé de $\pm 20\,mm$ en ajustant les retards sur chaque voie. Ce prototype a été prévu pour délivrer une puissance acoustique de 1700 $W.cm^{-2}$ au foyer, à travers un crâne. Il est donc capable de délivrer, dans l'eau, 24000 $W.cm^{-2}$ au foyer.

Pour nos expériences, la cible sera donc choisie pour être à moins de 2 cm du centre géométrique de la sonde afin d'avoir assez d'énergie. Pour les expériences *in-vitro*, le réseau de thérapie sera connecté à un grand réservoir d'eau. Le crâne humain monté sur son cadre de stéréotaxie est immergé et fixé à la sonde (cf figure 2.12). Un hydrophone aiguille (HCN-0400, Onda Corporation) est placé derrière ce dernier et peut être déplacer par un moteur dans les trois dimensions de l'espace pour enregistrer le champ de pression et mesurer l'efficacité de la correction d'aberrations. Un premier retournement temporel sans crâne est requise pour corriger les petites erreurs de positionnement des transducteurs, en effet ces derniers ne sont pas exactement alignés sur une sphère. La forme du front d'onde est très sensible à ces erreurs de positionnement ($\lambda = 1,5mm$), il est donc essentiel de les corriger. Les délais ainsi mesurés sont ajoutés à ceux en provenance de la simulation.

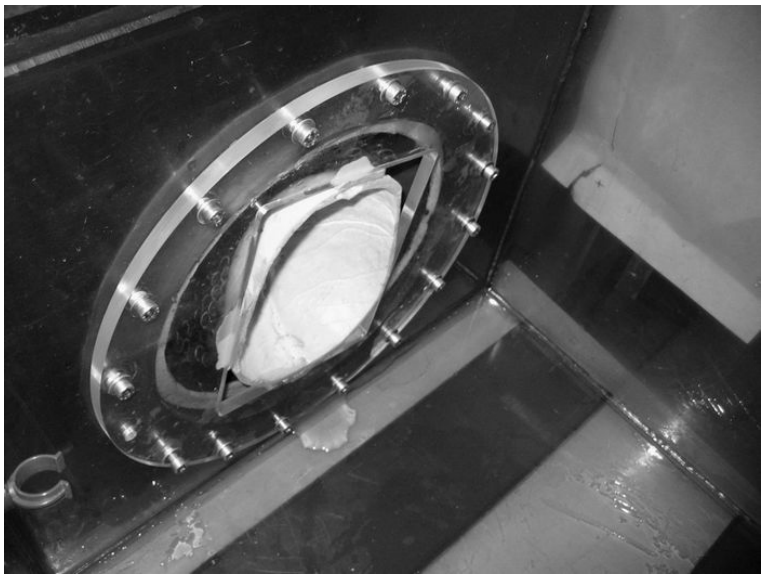


FIGURE 2.12 – *Photographie du crâne humain fixé à la sonde de thérapie*

2.3.2 Expériences et résultats sur un crâne humain

De manière à tester le protocole non-invasif, trois jeux de signaux sont enregistrés. Le premier en utilisant la technique de focalisation non-invasive par retournement temporel, un second en employant la technique de focalisation par retournement temporel avec hydrophone implanté servant de référence - cette technique optimisant l'énergie déposée au point focal, et un dernier sans aucune correction (loi sphérique classique de focalisation) pour mesurer les bénéfices de la focalisation non-invasive. L'ensemble de l'expérience a été réalisé sept fois sur des parties différentes du crâne de manière à tester la reproductibilité de la méthode.

La figure 2.13 présente les C-Scans enregistrés derrière le crâne au moyen de l'hydrophone aiguille. La répartition spatiale de l'intensité acoustique (dB) dans le plan focal y est représentée (cf figure 2.14 pour une projection en échelle linéaire). Les aberrations induites par le crâne sont conséquentes, une loi sphérique (c) ne permet pas une focalisation convenable. En effet le maximum local se trouve en dessous de 15% de l'énergie obtenue en utilisant le retournement temporel, de plus la focalisation n'est pas précise. D'un autre côté, la méthode de focalisation non-invasif (b) parvient à concentrer efficacement l'énergie au foyer : 80,02% ± 0,87% de l'énergie maximale en utilisant le retournement temporel classique. Le positionnement du protocole non-invasif est très satisfaisant (erreur de positionnement dans le plan focal : 0,32 mm ± 0,08 mm) et la focalisation est précise (largeurs à -6 dB pour le retournement temporel simulé : 1,57 mm ± 0,07 mm pour le petit axe et 2,12 mm ± 0,04 mm pour le grand axe ; largeurs à -6 dB pour le retournement temporel classique : 1,64 mm ± 0,03 mm pour le petit axe et 2,13 mm ± 0,03 mm pour le grand axe).

Les trois jeux de signaux d'émission sont successivement émis voie par voie et les signaux sont

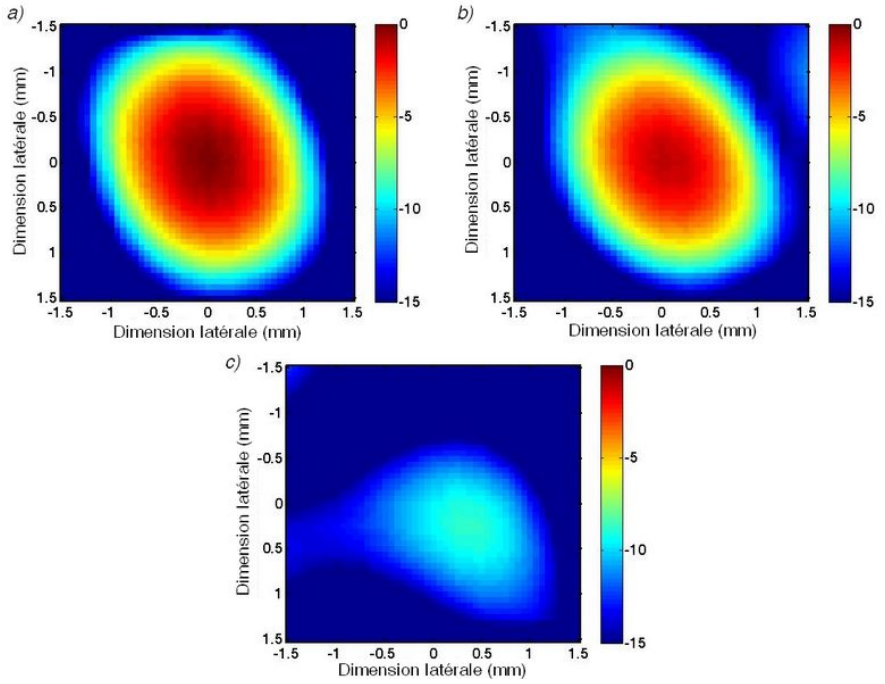


FIGURE 2.13 – *C-Scans montrant le dépôt d'énergie (échelle logarithmique) dans le plan focal en utilisant le retournement temporel classique (a), le retournement temporel non-invasif (b) et une loi sphérique (c).*

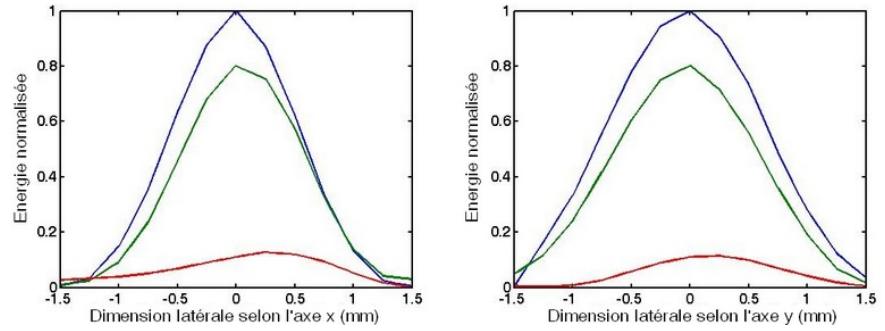


FIGURE 2.14 – *Projections de la répartition d'énergie sur les deux axes du plan focal (échelle linéaire) - en bleu le retournement temporel classique, en vert le retournement temporel simulé et en rouge la loi sphérique.*

enregistrés au foyer de manière à apprécier la qualité de la correction des aberrations de phase pour chacun. Les images résultantes nous permettent d'estimer quantitativement les erreurs temporelles subsistantes. Plus la correction est adaptée, plus les signaux émis indépendamment par chaque voie sont reçus en phase au foyer. La technique du retournement temporel guidé par hydrophone (méthode invasive) est celle qui propose la correction optimale (cf figure 2.15 a), on peut ainsi voir que tous les signaux arrivent en phase au foyer. Au contraire, en utilisant une loi sphérique (cf figure 2.15 c), les signaux arrivent dans une large fenêtre temporelle de plus de 2 μs (ce qui correspond à deux périodes complètes pour l'excitation centrée sur 1 MHz utilisée dans notre étude). La technique de focalisation non-invasive (cf figure 2.15 b) diminue grandement les délais entre les voies. La correction n'est pas optimale mais la plupart des signaux sont en phase ($\Delta t = 0,098\,\mu s \pm 0,035\,\mu s$ pour le retournement temporel non-invasif contre $\Delta t = 0,831\,\mu s \pm 0,985\,\mu s$ sans aucune correction).

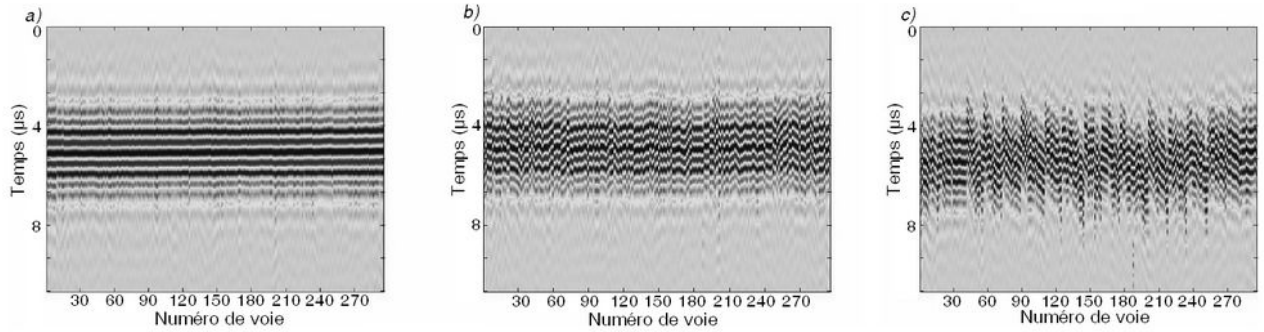


FIGURE 2.15 – *B-Scans au foyer représentant les temps d'arrivée de chaque voie - (a) retournement temporel classique, (b) retournement temporel simulé et (c) loi sphérique.*

Pour avoir une idée plus physique de la qualité de la correction de phase, la densité d'énergie normalisée ($E(\varphi)$ et $\int_0^\pi E(\varphi)d\varphi = 1$) reçue au foyer est représentée en fonction de l'erreur de phase. La figure 2.16 nous montre cette répartition d'énergie pour le retournement temporel non-invasif et la loi sphérique. Le retournement temporel invasif n'est pas représenté puisque par définition il corrige parfaitement les aberrations de phase. D'après les travaux de Goodman [35], la précision sur la phase des signaux émis doit être inférieur à $\frac{T}{8}$ de manière à obtenir des interférences constructives, où T est la période soit une erreur de phase de $\frac{\pi}{4}$. La ligne rouge correspond à ce critère sur la figure 2.16. A peu près 80,65% de l'énergie satisfait le critère de Goodman pour le retournement temporel simulé tandis que cette proportion n'est que de 15,32% pour le cas sans correction. En comparant ce premier pourcentage au rapport des intensités acoustiques au foyer entre le retournement non-invasif et classique (cf figures 2.13 & 2.14), il est intéressant de constater que ces valeurs correspondent. Il en est de même pour le second pourcentage et le rapport des intensités entre le cas sans correction et le retournement temporel classique.

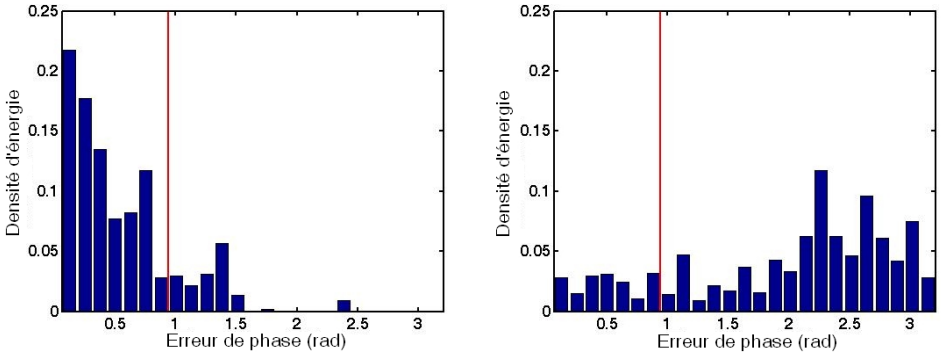


FIGURE 2.16 – *Répartition de la densité d'énergie en fonction de l'erreur de phase pour le retournement temporel non-invasif (a) et sans aucune correction (b).*

Les signaux enregistrés au foyer sont repropagés numériquement jusqu'à la surface du crâne. Les erreurs de phase juste avant la table interne sont représentées sur la figure 2.17. En utilisant la focalisation conventionnelle, le front d'onde après propagation transcrânienne est fortement déformé avec des distorsions supérieures à la longueur d'onde. Ces aberrations sont distribuées de manière hétérogènes sur la surface du crâne. Ces fortes aberrations de phase sont corrigées par la technique de retournement temporel guidé par rayons X : le faisceau corrigé est presque sphérique après la propagation transcrânienne comme le montre la figure 2.17 a).

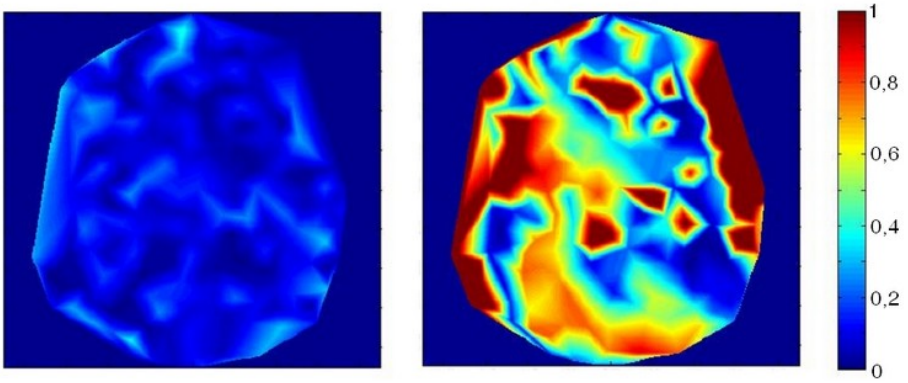


FIGURE 2.17 – *Distribution spatiale de l'erreur de phase sur la surface du crâne : a) en utilisant le retournement temporel guidé par rayons X, b) sans aucune correction. L'echelle des couleurs est en nombre de longueur d'onde.*

2.3.3 Expériences et résultats sur un crâne de singe

Le même protocole a été appliqué à un crâne de singe de manière à préparer une campagne *in-vivo* sur des macaques. Un autre cadre stéréotaxique a été conçu. De même que dans la section 2.3.2, trois jeux de signaux d'émission ont été comparés. Les aberrations causées par le crâne de singe sont plus faibles que celles causées par le crâne humain. De ce fait une loi de focalisation conventionnelle à $1\,MHz$ (cf figure 2.18 c) permet de focaliser de manière raisonnable, mais le positionnement de la cible est approximatif ($\pm 0,6\,mm$) et l'intensité maximale est plus faible que dans le cas idéal correspondant au retournement temporel guidé par hydrophone (cf figure 2.18 a) : l'énergie déposée au foyer est égale à 82,3% de l'énergie obtenue dans le cadre idéal en utilisant le retournement temporel guidé par rayons X alors que ce taux est égal à 74,6% sans aucune correction. Le positionnement pour le retournement temporel non-invasif et parfait, et l'intensité au foyer est plus grande que sans correction comme le montre la figure 2.18 b). La figure 2.19 montre des projections de ces C-scans selon les deux axes du plan focal.

Nous avons abandonné la brebis comme modèle animal car sa morphologie est encore plus différente de celle de l'homme. De plus les sinus frontaux de la brebis limitent considérablement la fenêtre acoustique. Le singe est le meilleur modèle animal, toutefois il est vrai que la pertinence d'un modèle "large animal" pour la thérapie transcrânienne n'est pas évidente à démontrer. Les sondes de thérapie ayant été développées et optimisées pour des proportions géométriques de crâne humain, ces paramètres ne sont plus optimaux pour l'ensemble des modèles animaux. On pourrait penser à développer un système de thérapie multi-éléments de plus petite taille adaptant les proportions du système pour application clinique aux applications animales. Cependant deux problèmes majeurs apparaissent : d'une part, le coût d'un tel système pour des expérimentations animales est prohibitif ; d'autre part pour garder le même facteur d'échelle que l'application humaine il faudrait augmenter la fréquence d'émission ce qui changerait certains des paramètres (absorption ultrasonore, influence de la cavitation). Il n'existe donc pas de modèle animal adapté à une expérimentation préclinique pour la thérapie du cerveau.

2.4 Discussion et conclusion

L'étude préliminaire [87] a prouvé le bien-fondé du concept de guidage rayons X pour la focalisation transcrânienne. Son but était d'étudier la qualité de l'extraction des propriétés acoustiques du crâne afin de modéliser de manière adéquate la propagation des ondes ultrasonores à travers la paroi osseuse. Ces signaux simulés avaient été comparés aux signaux expérimentaux en utilisant une barrette échographique traditionnelle. En prenant en compte les hétérogénéités de la structure du crâne, la simulation a permis de prédire précisément la phase et l'amplitude des aberrations induites sur le front d'onde expérimental, et ce même à une fréquence plus élevée que celle envisagée pour le traitement ($1,5\,MHz$).

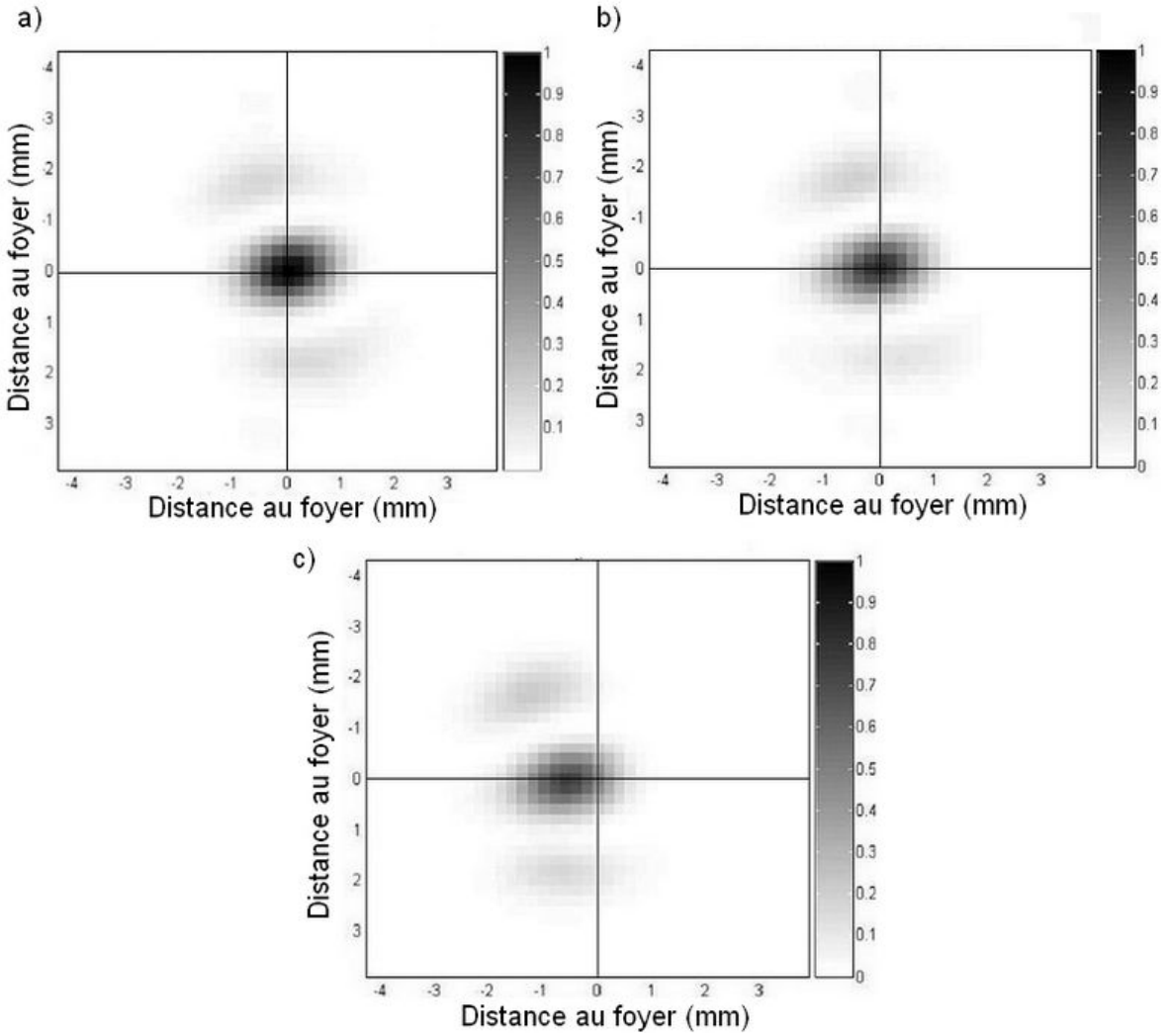


FIGURE 2.18 – *C-scans montrant le dépôt d'énergie dans le plan focal en utilisant le retournement temporel invasif (a), le retournement temporel non-invasif (b) et sans correction (c).*

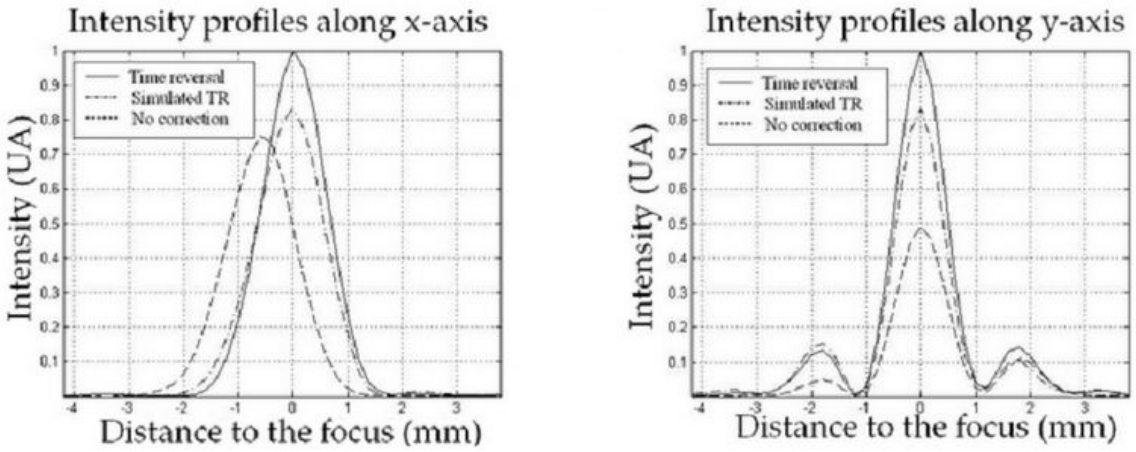


FIGURE 2.19 – *Profil d'énergie selon les deux axes du plan focal.*

Le but durant cette étude est d'étendre cette technique en un protocole complet pour les ultrasons focalisés de forte intensité, 3D et totalement non invasif faisant intervenir un recalage tridimensionnel précis entre trois référentiels (respectivement celui de l'imagerie Rayons X, celui de la simulation numérique 3D, et le référentiel réel lors de l'émission du faisceau thérapeutique). Ces résultats prouvent la faisabilité de la thérapie cérébrale par ultrasons au-travers d'un crâne humain intact. Les aberrations ont été presque totalement corrigées par la prédiction de la simulation numérique, puisque la pression atteint 90% de la pression optimale obtenue en utilisant le retournement temporel invasif (guidé par un hydrophone). Cela confirme la possibilité d'obtenir une focalisation optimale en utilisant une méthode totalement non-invasive. Ces résultats sont très prometteurs considérant les améliorations qui peuvent encore être apportées. Par exemple en corrigeant de façon plus efficace l'anisotropie de la simulation numérique liée à la discrétisation spatiale de l'équation d'onde, en améliorant encore l'extraction et la segmentation des contours du crâne. Ainsi grâce à ces quelques ajustements, le dépôt d'énergie total au foyer devrait encore croître.

De plus, un critère non-invasif a été appliqué un fois la simulation terminée. En supposant que les voies ayant une basse amplitude ont été moins bien estimées, un seuil peut être appliqué pour écarter ces voies de l'étude. La figure 2.20 montre l'effet de ce critère sur la qualité de la focalisation. On pourra noter que, dans le cas du protocole non-invasif, le pourcentage de voies ayant une erreur de phase inférieure à $\frac{T}{8}$ augmente tandis que le niveau du seuil augmente. C'est pourquoi le niveau de pression reste constant tandis que le nombre de voie diminue et donc l'énergie totale d'émission. Pour le cas sans aucune correction, ce pourcentage de voies présentant une erreur de phase inférieure $\frac{T}{8}$ reste aux alentours de 20% puisque dans cette configuration le critère éteint de manière aléatoire de plus en plus de voies.

Cette information devrait être réellement pertinente dans le cadre d'une application clinique : par exemple en fixant ce seuil à 30%, on remarque que le niveau de pression au foyer reste

sensiblement le même et que 20% des voies ont été éteintes. L'énergie émise peut donc être réduite tout en gardant la précision de la focalisation ainsi que le niveau de pression au point focal. De ce fait on réduit de même l'énergie dissipée par effet thermique dans le crâne, cause de brûlures sur la peau.

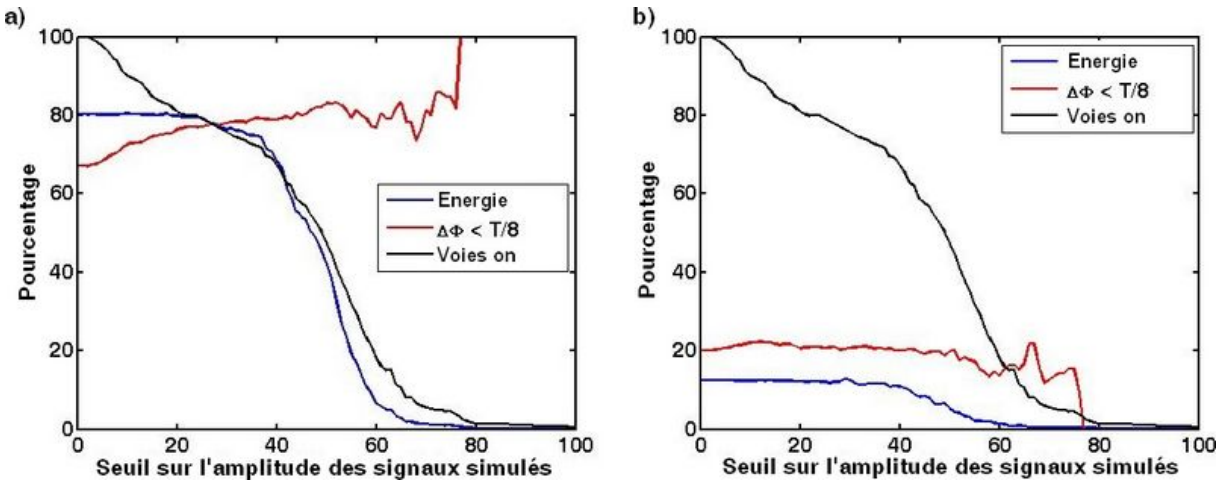


FIGURE 2.20 – *Critère de seuil d'amplitude appliqué à la technique de retournement temporel non-invasif (a) et à la focalisation sans aucune correction (b). Les trois graphiques représentent respectivement le pourcentage d'énergie déposée au foyer par rapport à la méthode optimale de retournement temporel invasif, le pourcentage de voies dont l'erreur d'estimation des aberrations de phase est inférieur à* $\frac{T}{8}$ *et le pourcentage de voies sous tension.*

La simulation 3D aux différences finies nécessite une puissance de calcul considérable. Les cartes de densité et de célérité échantillonées spatialement à $\frac{\lambda}{10}$, $16\,Go$ de mémoire vive sont donc nécessaires pour stocker les différentes matrices de la simulation (deux matrices vitesse et densité plus trois matrices de pression au temps $t-\delta t$, t et $t+\delta t$). Le temps total de simulation a réussi à être ramené à deux heures, ce qui est comparable au temps nécessaire au calcul des doses dans un protocole de radiothérapie. De plus la simulation est capable de donner une estimation 4D (temps et espace) du champ de pression durant le traitement. En utilisant cette information, on peut prédire l'échauffement du crâne et la pression maximale au foyer. Pour une application clinique, un appareil de mesure semble nécessaire pendant le traitement comme un monitoring IRM de température comme proposé par Hynynen *et al.* [98]

Le prototype thérapeutique développé dans notre laboratoire est capable de délivrer environ 66 bars (extrapollation linéaire) derrière le crâne au point focal du réseau. En considérant les effets d'absorption des tissus mous (peau et tissus cérébraux), le pic de pression est estimé à 50 bars. En accord avec les résultats présentés, notre système de thérapie transcrânienne ultrasonore est capable de délivrer 45 bars au foyer de manière totalement non-invasive. D'après Dewey [99], la dose thermique théorique à appliquer dans le cerveau pour induire une nécrose est de l'ordre de

25 $min\,eq\,43^{\circ}C$. En utilisant une pression de 45 bars, cette dose serait atteinte en moins d'une seconde au point focal.

Le protocole complet a aussi été testé sur un crâne de singe, de manière à préparer une campagne *in-vivo*. La correction d'aberrations non-invasive a, de même, amélioré la qualité de focalisation. Toutefois, à cause de la fine épaisseur des crânes de singe, ces améliorations sont moins impressionnantes que dans le cas humain. Cependant, à cause du crâne de singe, le point focal peut être déplacé de plusieurs millimètres de la cible choisie, comme le montre la figure 2.18 c). En utilisant le correction non-invasive, le positionnement du foyer est assuré avec une précision submillimétrique. Le pic d'intensité acoustique au point visé est augmenté d'un facteur deux en utilisant la correction (cf figure 2.19 b).

En conclusion, un protocole 3D, transcrânien et non-invasif pour l'ablation de tissus a été mis au point et validé *in-vitro*. Des expériences *in-vitro* ont été menées sur des crânes d'hommes et de singe en utilisant le réseau de 300 éléments de puissance de fréquence centrale 1 MHz. Ces expériences ont montré que ce protocole permettait une refocalisation précise du faisceau ultrasonore au point visé avec une erreur inférieure à 0,7 mm. En utilisant ce protocole basé sur l'extraction des propriétés acoustiques du crâne grâce aux rayons X, le pic de pression au foyer atteint 90% de la focalisation optimale basée sur l'utilisation d'un hydrophone implanté dans le cerveau. Cette validation *in-vitro* complète de ce protocole de focalisation transcrânienne adaptative a ouvert la voie aux expériences *in-vivo* sur des singes réalisées sur la période 2005/2008 ainsi qu'aux études *in-vivo* à venir chez l'homme.

Chapitre 3

Campagne in-vivo

Le chapitre précédent nous a permis de confirmer *in-vitro* l'intérêt d'un nouveau protocole totalement non-invasif guidé par rayons X. Dans ce chapitre, une étape supplémentaire de la validation de cette technique est effectuée lors d'une campagne *in-vivo* sur des macaques.

3.1 Introduction

Afin de tester *in-vivo* l'efficacité de notre protocole de thérapie transcrânienne (cf 2.2) des tests, sur animal en milieu hospitalier, ont été menés. L'objectif est de démontrer la capacité de notre prototype à induire, de manière non-invasive, une nécrose thermique dans le cerveau sans causer d'effets secondaires indésirables, ce qui représenterait une première mondiale sur un animal vivant.

Il s'agit aussi d'étudier les effets biologiques des ultrasons focalisés dans le cerveau en utilisant ce protocole non-invasif à différentes doses thermiques, ainsi que les effets d'absorption des ultrasons dans le crâne. Jusqu'à présent seule la campagne *in-vivo* sur les brebis [86] (cf 2.1.3) a permis de démontrer qu'il était possible de générer des lésions dans le cerveau sans pour autant brûler le crâne, et surtout la peau ou le tissu cérébral directement en contact avec l'os du crâne. Il faudra s'assurer qu'il en est de même en suivant ce nouveau protocole totalement non-invasif.

Cette série d'expériences a été réalisée sur des macaques (*macaca fascicularis*). Ce modèle animal est le plus proche du modèle humain bien que l'épaisseur de crâne soit plus faible que dans le cas humain. Les aberrations induites par le crâne de singe seront donc plus faibles (cf 2.3.3). Cependant, le risque de brûlure sera beaucoup plus important. En effet, le crâne de singe étant plus petit, le gain d'antenne sera moindre et donc l'énergie acoustique sera moins bien répartie.

Toute la campagne a été conduite au département de recherche chirurgical de l'Institut Mutualiste Montsouris (IMM Recherche). Cette dernière a nécessité la collaboration de personnes

issues de nombreuses spécialités : Anne-Laure Boch (hôpital de la Pitié-Salpêtrière, département de neurochirurgie), Michèle Kujas et Danielle Seilhean (hôpital de la Pitié-Salpêtrière, département de neuropathologie), l'équipe de l'IMM Recherche (en particulier Luc Behr et Nicolas Borenstein, chirurgiens vétrinaires et Virginie Macabet, anesthésiste), ainsi que l'équipe du Laboratoire Ondes et Acoustique (aspects physique et technique). Cette étude préclinique a reçu l'approbation du comité d'éthique du CERA (Centre d'Expérimentation et de Recherche Appliquée).

3.2 Protocole d'expérimentation

3.2.1 Recalage et stéréotaxie

Comme nous l'avons vu à la section 2.2.2, le positionnement stéréotaxique est critique pour la réussite de cette campagne d'expérimentation. C'est pourquoi un cadre de stéréotaxie a été spécialement conçu pour notre modèle animal. Le positionnement reproductible est assuré par deux barres d'oreilles et deux barres de bouche. Le positionnement reproductible est réalisé grâce à des marquages sur les barres qui nous assurent une précision sub-millimétrique. Ce cadre a été construit au laboratoire grâce aux conseils de vétérinaires de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Maison-Alfort. La figure 3.1 montre une photographie du cadre avec le crâne de singe utilisé lors de la validation *in-vitro* du protocole non-invasif.

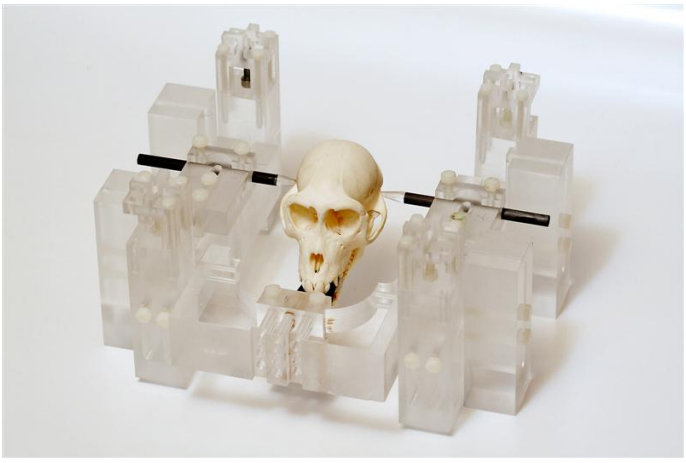


FIGURE 3.1 – *Photographie du cadre de stéréotaxie spécialement conçu pour la campagne in-vivo*

En premier lieu, le singe est anesthésié puis installé dans le cadre de stéréotaxie (cf figure 3.2, photographie de gauche). L'examen aux rayons X peut commencer. Le cadre est aligné au maximum sur le référentiel du scanner grâce à deux répères laser orthogonaux, les petits angles restants seront corrigés ensuite numériquement (cf 2.2). Cette étape nous donne donc une

cartographie 3D et haute résolution de la porosité du crâne du singe (cf figure 3.2, photographie de droite).

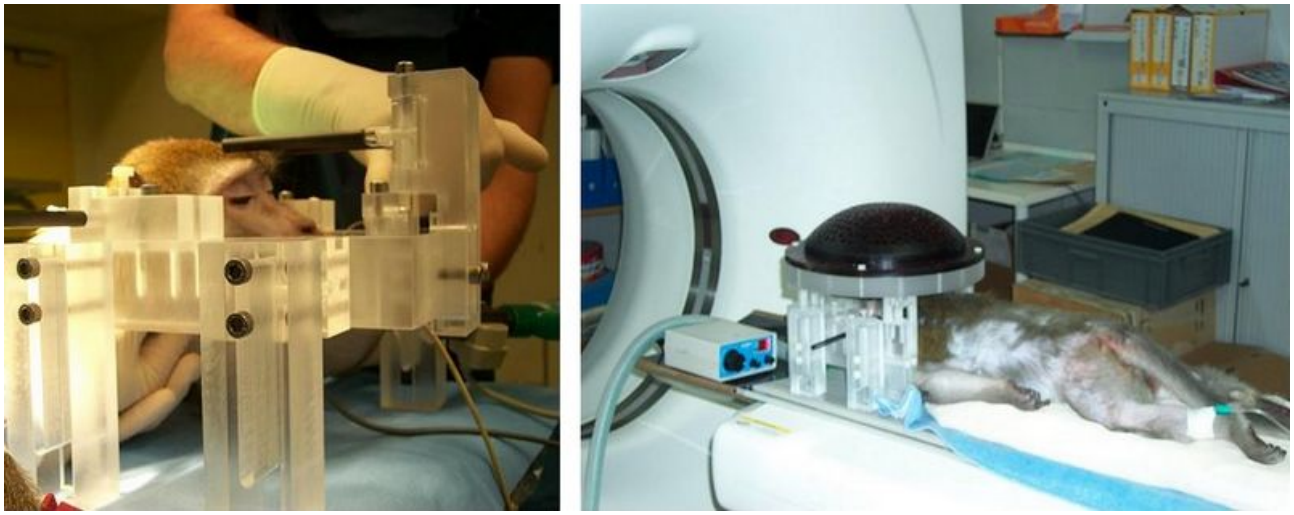


FIGURE 3.2 – *Photographie de gauche : positionnement du singe dans le cadre de stéréotaxie. Photographie de droite : le singe passe ensuite dans le scanner muni de son cadre.*

Il nous faut ensuite reconstruire la matrice 3D des propriétés du crâne puis choisir nos points cibles. La figure 3.3 montre les points choisis pour les séquences de tirs du premier spécimen. Une fois ces points choisis et le référentiel repositionné, les simulations de la première phase du retournement temporel peuvent commencer pour déterminer les lois de phase pour la correction non-invasive. Les lois de phase du point visé sans correction sont simplement calculées comme une loi sphérique en tenant simplement compte de l'angulation. Pour le retournement temporel non-invasif, comme le crâne de singe est plus petit, la simulation par différences finies n'est faite que de la source à un plan arbitraire à l'extérieur du crâne. La propagation depuis ce plan jusqu'au réseau de thérapie est réalisée par tracé de rayon. Ceci revient à tenir uniquement compte des effets de diffraction dans un milieu homogène, ce qui nous permet de gagner en temps de calcul. Depuis la simulation a été implémentée sur un quadri-processeur à quadruple cœurs disposant de 128 *Go* de mémoire vive. Nous pouvons donc simuler l'ensemble de la propagation par différences finies tout en limitant le temps de calcul à $2h$.

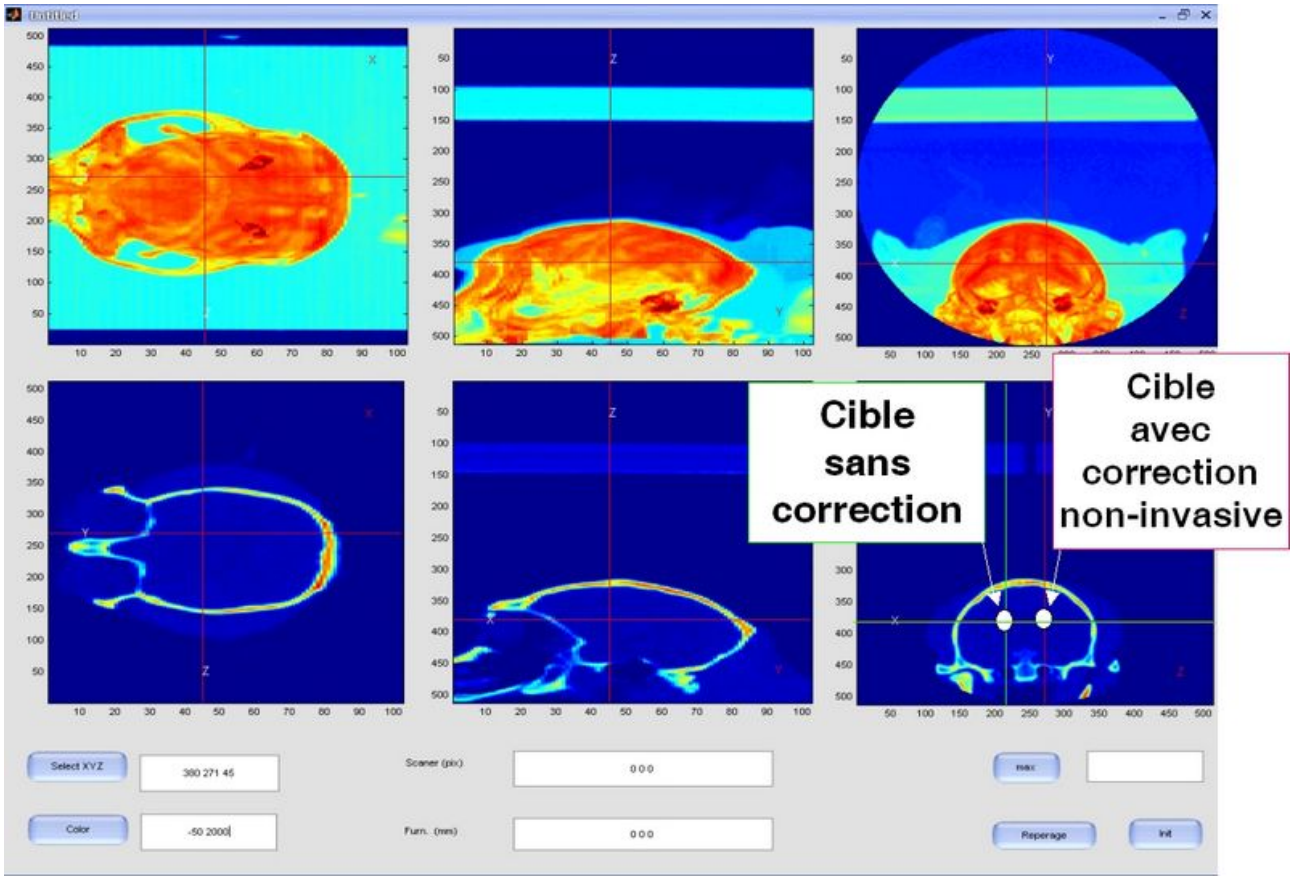


FIGURE 3.3 – *Exemple du choix des points visés pour le premier singe. La première image est une vue du dessus du crâne, la seconde est une vue de gauche, la dernière est une vue de l'arrière. Les lois de phase sont ensuite calculées pour chaque point, l'hémisphère droit étant visé avec correction, le gauche sans.*

3.2.2 Repositionnement et traitement



FIGURE 3.4 – *Photographie du réseau de thérapie muni de sa membrane en latex.*

Pour cette campagne *in-vivo*, il faut assurer le couplage entre les transducteurs du réseau de thérapie et la tête de l'animal. Ce problème ne se posait pas pour les expériences *in-vitro* puisque la face avant du système de thérapie et le crâne étaient directement immergés dans une cuve d'eau. L'eau jouait donc le rôle de milieu de couplage. Un positionnement du réseau sur le vertex de l'animal est choisi. Il permet un grand gain d'antenne, de bonnes capacités d'angulation électronique du faisceau et de concentrer beaucoup d'énergie au foyer. Pour une approche temporale on aurait deux problèmes supplémentaires à savoir le positionnement du cadre de stéréotaxie (les points de fixation sont généralement proches de la tempe) et la dangerosité de faire passer le faisceau dans la partie basse du crane (notamment à cause des mâchoires). Dans les expériences réalisées par Fry, une cuve d'eau était aménagée pour accueillir une partie de la tête du patient tout en laissant les voies respiratoires à l'air libre. *A priori*, cette solution pourrait être envisagée, mais elle est difficilement applicable dans notre cas. Il est plus facile de disposer le singe sur le ventre, de positionner le cadre puis de basculer la partie avant du lit opératoire pour fixer aisément le cadre à la sonde.

C'est pourquoi nous avons choisi une solution alternative. Une membrane de latex est fixée sur la face avant du réseau maintenue par une armature métallique. La membrane est très fine ($\approx 0,2\,mm$) et son impédance acoustique est proche de l'eau. Cette membrane peut ensuite être gonflée comme un ballon avec de l'eau pour assurer un milieu de couplage efficace. Deux entrées permettent de gonfler le ballon à notre guise pour l'adapter à la tête du spécimen, de plus cette circulation d'eau est réfrigérée (12 $^{\circ}C$) afin de baisser la température du scalp et de limiter le risque de brûlure. La figure 3.4 montre une photographie du dispositif prêt à la campagne in-vivo. Cette armature métallique sert aussi de point de fixation pour le cadre de stéréotaxie. La figure 3.5 montre un schéma de l'ensemble prêt au traitement.

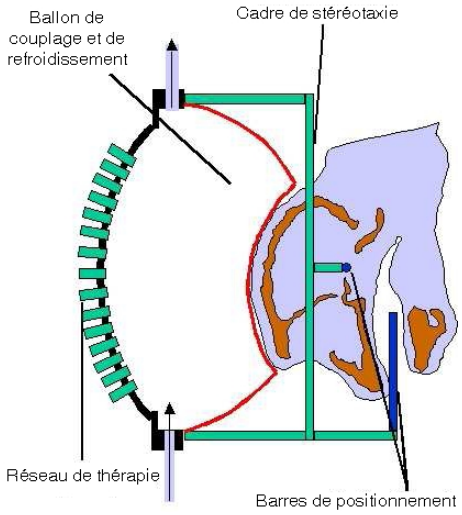


FIGURE 3.5 – *Schéma du positionnement durant le traitement.*

Pour le traitement, les animaux sont dans un premier temps tranquilisés avec de l'Hypnovel© (midazolam 0,5 $mg.kg^{-1}$) puis profondément anesthésiés au Penthotal© (thiopental 10 $mg.kg^{-1}$). Le singe est rasé pour permettre un meilleur passage des ondes ultra-

sonores et il est ensuite placé dans le cadre de stéréotaxie dans la position exacte de l'examen scanner X (cf photographie 3.6 à droite). Le cadre est fixé à la face avant du réseau de thérapie. Le ballon d'eau réfrigérée est rempli et on applique à sa surface du gel échographique pour augmenter la transmission ultrasonore. La photographie 3.6 à gauche montre une photographie du traitement. Au préalable les signaux d'émission pour l'hémisphère droit ont été calculés en utilisant le retournement temporel non-invasif (cf 2.2.4). Les lois de phase pour l'hémisphère gauche suivent une simple loi de focalisation sphérique en milieu homogène pour avoir une focalisation classique au point visé.

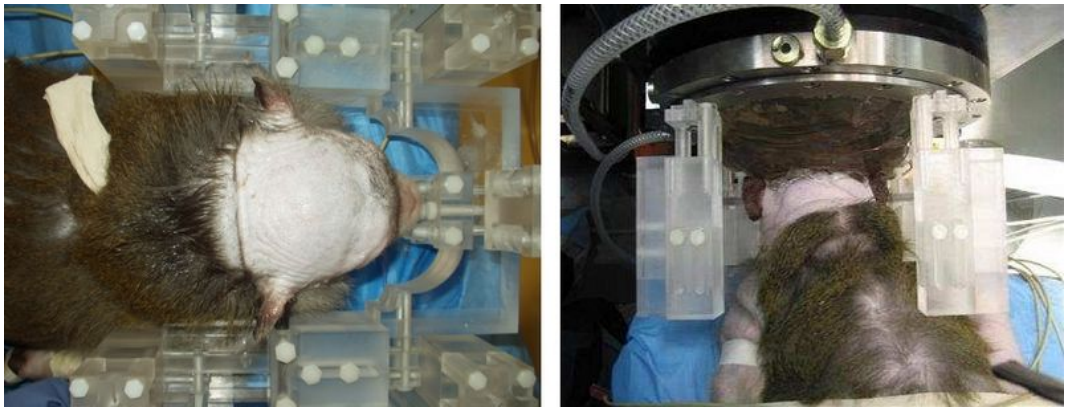


FIGURE 3.6 – *Photographie de droite : le singe est placé dans le cadre de stéréotaxie dans la même configuration que lors de l'examen scanner. Photographie de gauche : le cadre de stéréotaxie est fixé sur la sonde de thérapie. Le ballon de couplage est gonflé et du gel échographique est disposé sur sa surface.*

3.2.3 Séquences de tirs

Tout d'abord, nous avons effectué une phase d'étalonnage. Nous avons mesuré précisément la pression maximale que nous pouvons tirer de notre prototype. Cette pression maximale est égale à 265 bars. Nous avons ensuite mesuré *in-vitro* la perte d'amplitude due à la paroi crânienne d'un singe, cette perte correspond à un facteur 4. Nous avons ensuite estimé que le faisceau ultrasonore traversait en moyenne 4 cm de tissus mous (peau, muscles et cerveau), ce qui nous ajoute un facteur 1,27. Au final, notre prototype est capable de délivrer 52 bars au point focal à pleine puissance. Le faisceau ultrasonore est angulé électroniquement pour viser chaque hémisphère.

Pour estimer la dose thermique induites lors de nos différentes séquences, une simalution a été utilisée. Cette simulation repose sur la discrétisation de l'équation de la diffusion thermique suivante (BioHeat Equation [100]) :

$$\rho C_p \frac{\partial T}{\partial t} = \nabla(k\nabla T) - \rho_b \omega_b C_b (T - T_b) + \frac{\alpha p^2}{\rho c} \tag{3.1}$$

Dans cette équation, ρ représente la densité du tissu cérébral et C_p sa capacité calorifique. k représente la conductivité thermique du tissu cérébral, $\nabla(k\nabla T)$ est le terme de conduction. ρ_b est la densité du sang, C_b sa conductivité thermique et T_b sa température. ω_b est le taux de perfusion volumétrique par unité de volume qui est analogue à l'inverse d'un temps ($mL.s^{-1}.mL^{-1}$). Le terme $\rho_b \omega_b C_b (T - T_b)$ représente le terme de perfusion sanguine. α est le coefficient d'absorption acoustique, p l'amplitude de pression acoustique appliquée et c la célérité du son. Le terme $\frac{\alpha p^2}{\rho c}$ représente la chaleur induite par notre faisceau ultrasonore.

Les valeurs utilisées pour les simulations sont données dans le tableau 3.1 :

Paramètres	Valeurs
ρ	1000 $kg.m^{-3}$
C_p	3650 $J.^{\circ}C.kg^{-1}$
k	0,54 $W.^{\circ}C.m^{-1}$
ρ_b	1057 $kg.m^{-3}$
C_b	3600 $J.^{\circ}C.kg^{-1}$
T_b	$37^{\circ}C$
α	6 $Np.m^{-1}.MHz^{-1}$
c	1500 $m.s^{-1}$
ω_b	0.008 s^{-1}

TABLE 3.1 – *Valeurs des paramètres constants de la simulation.*

Cette simulation nous a permis d'estimer l'évolution de la température en 3D au cours du temps. La dose thermique est de même calculée au cours du temps à partir de l'estimation de la température (cf équation 1.3 dans la partie 1.1.3). Les pertes dues à l'angulation sont prises en compte pour la détermination de la pression effective au foyer. De plus la dose thermique sera intégrée sur la tache focale (sur un volume de 1,5 x 1,5 x 7,5 cm^3) afin d'avoir une estimation plus représentative de l'induction d'une nécrose de la résolution de notre dispositif plutôt que de raisonner sur une nécrose ponctuelle au centre de la tache focale.

Pour le premier singe, nous allons effectuer deux séquences de 10 tirs dans chaque hémisphère de 10 s avec 20 s de pause entre chaque tir. L'amplitude d'émission est fixée à 45% du maximum. La séquence de l'hémisphère gauche est réalisée sans correction ($P_{max} \approx 14\,bar$) et celle de l'hémisphère droit en utilisant le retournement temporel non-invasif ($P_{max} \approx 17\,bar$). Les valeurs de temps équivalents à 43 $^{\circ}C$ pour chaque hémisphère sont donc de 28 min pour le gauche ($T_{max} \approx 47^{\circ}C$) et de 803 min ($T_{max} \approx 55^{\circ}C$) pour le droit en prenant en compte les pertes pour chaque type de correction.

Lors de la deuxième séquence nous allons augmenter la dose thermique induite, c'est pourquoi le temps de pause est réduit à 15 s. L'amplitude d'émission est fixée à 65%. De même l'hémisphère gauche est traité sans correction ($P_{max} \approx 16\,bar$) et le droit avec le retournement temporel non-invasif ($P_{max} \approx 19\,bar$). Les temps équivalents à 43 $^{\circ}C$ pour cette séquence sont de 288 min pour l'hémisphère gauche ($T_{max} \approx 53^{\circ}C$) et de $2,6.10^4$ min pour le droit ($T_{max} \approx 63^{\circ}C$).

Pour le troisième spécimen, nous avons voulu diminuer la dose thermique induite pour tester la limite basse de nécrose. L'hémisphère droit est traité par un tir de 8 s à 45% d'amplitude puis une demi-heure plus tard d'un second tir de 10 s à la même pression ($P_{max} \approx 16\,bar$), toujours sans correction. Le temps équivalent à 43 $^{\circ}C$ de cette séquence est de 19 min ($T_{max} \approx 46^{\circ}C$). L'hémisphère gauche est traité par un unique tir de 10 s à 55% d'amplitude en utilisant la correction non-invasive ($P_{max} \approx 20\,bar$). Le temps équivalent pour cet hémisphère est de 89 min ($T_{max} \approx 50^{\circ}C$).

Pour la dernière expérience, les séquences de tirs sont les suivantes : hémisphère gauche est traité avec correction avec 1 seul tir de 10 s à 60% d'amplitude ($P_{max} \approx 30\,bar$) tandis que l'hémisphère droit est aussi traité avec correction 3 tirs de 10 s avec 20 s de pause entre chaque tir à 50% d'amplitude ($P_{max} \approx 25\,bar$). Les temps équivalents à 43 $^{\circ}C$ de ces séquences sont de $2,5.10^7$ min pour l'hémisphère gauche ($T_{max} \approx 71^{\circ}C$) et de $2,6.10^8$ min pour le droit ($T_{max} \approx 73^{\circ}C$).

3.3 Résultats

3.3.1 Examen post-opératoire des animaux



FIGURE 3.7 – *Photographie post-opératoire du scalp.*

Après le traitement, la première étape consiste à vérifier l'état superficiel du scalp des animaux. Aucun animal ne présentait de trace de brûlure sur la surface du crâne comme le montre la photographie 3.7. Cela nous confirme, *a priori*, qu'utiliser une fréquence d'un MHz est possible en utilisant un grand gain d'antenne et un système de refroidissement. Il nous faudra attendre le prélèvement des cerveaux et inspecter les tissus du scalp et le crâne pour conclure quant au succès de la limitation de l'échauffement du crâne. Dans un premier temps nous avons choisi de ne pas administrer de corticoïdes aux deux premiers singes de manière préventive afin de mieux connaître les effets secondaires sur les organismes. Des corticoïdes ont été donnés aux deux derniers singes (Solumedrol© 30 $mL.kg^{-1}$ en intra-veineuse lente avant le traitement et Dexafort© 0,05 $mL.kg^{-1}$ en intra-musculaire un jour après le traitement). Les vétérinaires de l'IMM Recherche nous ont conseillé de procéder ainsi afin de limiter les réactions inflammatoires post-traitement dans le cerveau ; que ce soit pour limiter l'œdème réactionnel autour du

foyer ou tout au long du passage du faisceau ultrasonore.

Il s'agit ensuite de vérifier l'état neurologique des singes après réveil. Le laboratoire de l'IMM Recherche a conçu un score neurologique basique basé sur des tests simples pour vérifier l'état post-opératoire des spécimens. Les critères d'attribution de ce score sont résumés dans la table 3.2. Tous nos animaux ont obtenu la meilleure évaluation ce qui correspond à un comportement normal pour chaque examen. Sauf le second singe pour lequel, les scores étaient de 2, 1 et 2. Les photographies 3.8 nous montrent le singe 1, un jour après le traitement. Hormis son crâne rasé, rien ne laisse supposer qu'il a subi le traitement. Les scores obtenus par les quatre spécimens traités sont donnés dans la table 3.2.



FIGURE 3.8 – *Photographies du singe 1, un jour après le traitement.*

Des examens IRM sont aussi réalisés à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort sur une machine 0,5 T destinée aux grands mammifères (capable d'imager des cheveaux), malheureusement la résolution insuffisante ne nous a pas permis de conclure quant à l'induction de nécrose que ce soit en utilisant des séquences T1 ou T2. C'est pourquoi nous utiliserons l'IRM petit animal 7 T disponible au laboratoire sur les cerveaux prélevés.

3.3.2 Examen après euthanasie

Les spécimens sont ensuite euthanasiés par injection léthale de Penthotal©. Les cerveaux sont prélevés et fixés dans une solution de formol. La paroi crânienne et les tissus du scalp sont aussi prélevés pour la recherche de signe de brûlure. Le premier singe présente un œdème sous-cutané à l'endroit visé, ce dernier se serait résorbé de lui-même avec le temps. Pour le second singe par contre, les dommages étaient beaucoup plus importants. Le muscle masticateur sur le sommet du crâne était nécrosé sur toute son épaisseur. Il y avait aussi une lésion étendue croissante de la surface vers l'os, ainsi qu'un hématome sous-crânien extra-dural (2 cm de diamètre) avec

Score neurologique	Conscience	Appétit	Fonctions motrices
0	Coma	Ne boit pas	Ne se tient pas debout
1	Hébétude	Ne mange pas	Ne marche pas
2	Fatigue	Mange moins	Marche avec difficulté
3	Normale	Normal	Normales
Singes	Conscience	Appétit	Fonctions motrices
1	3	3	3
2	2	1	2
3	3	3	3
4	3	3	3

TABLE 3.2 – *Score neurologique basique conçu par le groupe de l'IMM Recherche et scores obenus par les différents spécimens après traitement.*

présence de pétéchies. Sous la dure mère, on a aussi décelé une lésion circulaire de 2 à 3 *cm* de diamètre. Ceci étant le résultat de notre choix du point visé : plus haut dans le volume du crâne. Le faisceau ultrasonore était plus focalisé qu'à l'accoutumée, beaucoup plus d'énergie s'est donc dissipée dans l'os du crâne. Il est clair que pour une distance inférieure à 2 *cm* du crâne on risque d'avoir des brûlures car on ne profite plus du grand gain d'antenne. Il existe donc une distance de sécurité à respecter. Au delà de 2 à 3 *cm* de propagation dans le cerveau, ce problème devrait être évité. Le système n'est donc pas pertinent pour le traitements de zones périphériques. Ceci ne semble pas un facteur limitant pour la technologie, ces lésions étant accessibles facilement pour une chirurgie classique. C'est aussi pourquoi nous avons choisi d'administrer des corticoïdes de manière préventive aux deux derniers spécimens. Le troisième singe ne présentait aucun signe de brûlure. Enfin le dernier singe avait un léger œdème visible entre la peau et l'os, au-dessus des yeux.

Pour synthétiser nous pouvons dire que le singe 3 ne présentait aucun effet secondaire après le traitement. Les singes 1 et 4 présentaient de légers signes de dissipation de chaleur dans la paroi crânienne. Ces signes se seraient résorbés d'eux-mêmes après quelques jours grâce aux corticoïdes administrés. Dernièrement le singe 2 présentait de sérieux signes de brûlures après le traitement. Ceci nous confirmant que ce protocole de thérapie non-invasif du cerveau est conçu pour des tumeurs relativement profondes, tumeurs qu'il est impossible d'opérer de manière classique.

Deux examens sont ensuite réalisés pour vérifier l'induction de nécrose au point visé : un examen IRM et un examen histologique. L'examen IRM est réalisé sur un modèle Brucker (Pharmascan, 7 T). La séquence utilisée était une séquence SSFP (Steady State Free Precession). Cette dernière nous a permis d'identifier la présence de nécrose induite mais pas de manière systématique. La figure 3.10 de gauche nous montre l'exemple du singe 1 pour lequel, la nécrose induite a pu être clairement identifiée. Une fusion est aussi réalisée entre les images scanner X (positionnement supposé de la nécrose) et les images IRM (position réelle de la nécrose). La



FIGURE 3.9 – *Photographie de gauche : Os sous le scalp du singe 1 pendant l'autopsie. Photographie de droite : Dure-mère du singe 1. Aucune trace de brûlure n'est détectée.*

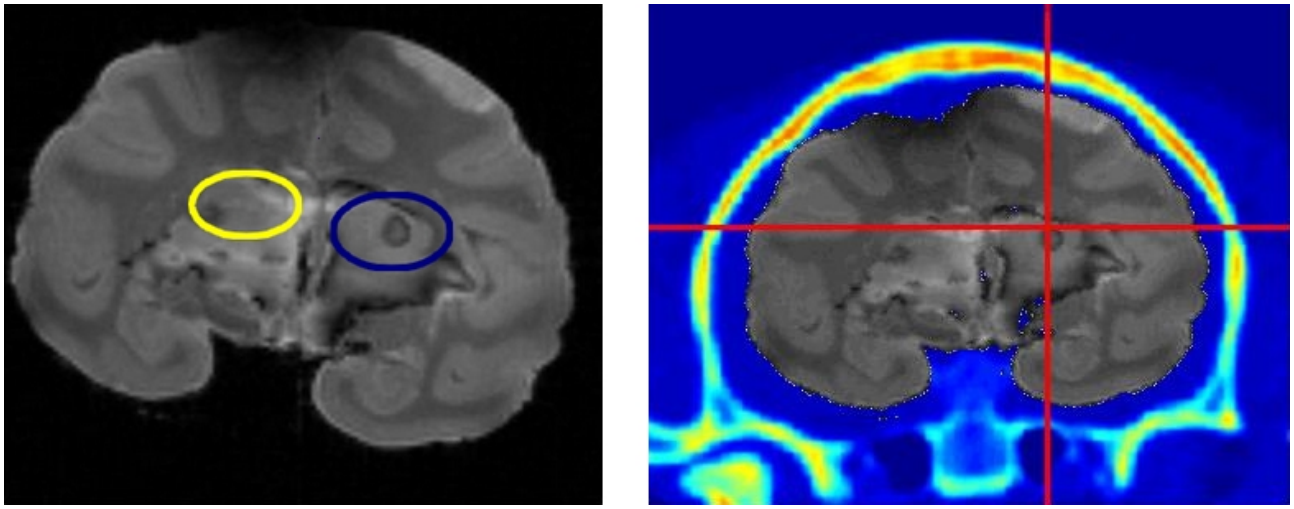


FIGURE 3.10 – *Image de gauche : Séquence SSFP sur le cerveau prélevé et fixé du singe 1. La zone entourée de jaune est une zone visée sans correction où l'on ne constate aucune nécrose, la zone entourée de bleu correspond à la région visée par le retournement temporel non-invasif. Image de droite : Fusion des images scanner X et IRM pour vérifier le positionnement de la nécrose induite.*

figure 3.10 de droite nous montre cette fusion, le recalage est approximatif car après fixation dans une solution de formol la morphologie du cerveau se modifie. Cela nous permet tout de même de vérifier que la nécrose se trouve bien dans la zone attendue.

Cet examen nous permet d'observer les nécroses dans le volume du cerveau et de vérifier leur positionnement mais il n'est pas suffisant. Nous ne pouvons exlure la présence de nécrose non visible à l'IRM. C'est pourquoi des examens histologiques sont nécessaires. Ces derniers ont été réalisés dans le département de neuropathologie de l'hôpital la Pitié-Salpétrière par le Dr Danielle Seilhean et le Dr Michelle Kujas. Nous leur avons fourni les images des points visés en 3D (cf figure 3.3) pour délimiter leurs zones d'intérêt et vérifier la présence de nécrose dans ces dernières. Le Dr Seilhean a effectué des prélèvements dans les zones d'intérêts ainsi que des prélèvements de contrôle aux alentours. Une analyse indépendante réalisée par Michelle Kujas a été réalisée. Aucune nécrose n'a été détectée dans les prélèvements de contrôle. La figure 3.11 montre ces analyses pour les zones marquées en jaune et bleu sur l'image IRM 3.10. Sur l'image de gauche nous voyons une structure de cellules cérébrales normales composée de neurones, d'oligodendrocytes et de capillaires. Cette zone n'a donc pas été nécrosée. Sur l'image de droite, nous sommes en présence d'une nécrose acidophile.

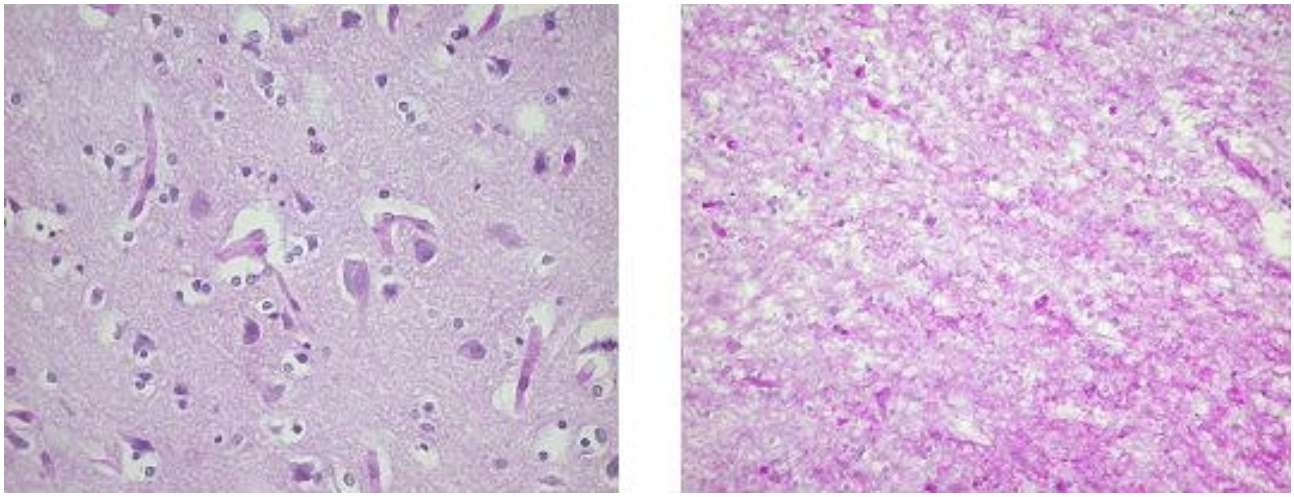


FIGURE 3.11 – *Examen histologique des deux zones marquées sur la figure 3.10. A gauche, structure normale. A droite, nécrose acidophile.*

Pour le premier singe, nous avons donc obtenu une nécrose acidophile dans l'hémisphère droit et aucun changement irréversible dans l'hémisphère gauche. Pour le second singe, il a été observé un lésion d'allure cicatricielle caractérisée par une perte axono-myélinique dans la substance blanche ce qui peut être le signe d'une lésion antérieure par contre aucun signe inflammatoire ni de nécrose macrophagique n'ont été décelés. Il n'y a donc pas de lésion vieille de plus de deux semaines avant sacrifice. Un examen complémentaire a mis en évidence la présence d'un

mécanisme de gliose réactionnelle (les astrocytes, cellules apportant les nutriments aux neurones ou recapturant les neurotransmetteurs, remplissent en cas de lésions cérébrales l'espace laissé vide par la mort des neurones). Nous avons donc induit deux lésions dans chaque hémisphère, celle de droite étant plus intense. Pour le troisième singe, rien n'a été visible sur premier examen. Un examen complémentaire demandé en coupes sériées ne révèle pas de lésion significative, pas de gliose réactionnelle, pas de réaction macrophagique, ni de rupture de la barrière hémato-encéphalique. Enfin pour le dernier singe, nous avons pour l'hémisphère gauche une nécrose acidophile sans rupture de la barrière hémato-encéphalique ni de gliose réactionnelle. Ce qui tend à nous prouver que cette nécrose est récente. Par contre aucun changement irréversible n'a été observé dans l'hémisphère droit. Pour plus de clarté, le tableau 3.3 résume l'ensemble des résultats obtenus lors de cette campagne.

Singe	Dose therm.	Effet secondaire	Score neuro.	Examen histologique
1 (hem. gauche)	26 min	Léger œdème	3 — 3 — 3	Pas de nécrose
1 (hem. droit)	803 min	Léger œdème	3 — 3 — 3	Nécrose
2 (hem. gauche)	288 min	Brûlures importantes	2 — 1 — 2	Nécrose
2 (hem. droit)	$2,6.10^4$ min	Brûlures importantes	2 — 1 — 2	Nécrose
3 (hem. gauche)	89 min	Aucun	3 — 3 — 3	Pas de nécrose
3 (hem. droit)	19 min	Aucun	3 — 3 — 3	Pas de nécrose
4 (hem. gauche)	$2,6.10^8$ min	Léger œdème	3 — 3 — 3	Nécrose
4 (hem. droit)	$2,5.10^7$ min	Léger œdème	3 — 3 — 3	Pas de nécrose

TABLE 3.3 – *Récapitulatif des résultats de la campagne in-vivo.*

3.4 Discussion, conclusion et perspectives

3.4.1 Détermination du seuil de nécrose

Cette campagne *in-vivo* a été très enrichissante. Induire de manière totalement non-invasive une nécrose dans le cerveau d'un animal vivant est une première mondiale. De plus cette étude nous a permis d'avoir une meilleure connaissance des valeurs de dose thermique à appliquer afin d'induire des nécroses. La figure 3.12 montre la présence de nécrose en fonction de la dose thermique calculée. D'après ce graphique, le seuil de nécrose pour le singe se situerait entre 90 min et 280 min (temps équivalents à $43^{\circ}C$).

Au niveau neurologique, cette campagne s'est déroulée sans grands dommages pour les spécimens. Tous ont été réveillés après traitement et seul le singe 2 a subi d'importants effets secondaires dus aux conditions particulières du traitement. Le point visé était en effet trop proche de la surface du crâne entrainant une dissipation de chaleur importante dans la paroi osseuse. Les résultats présentés sur la figure 3.12 sont concordants sauf pour un point. En effet la dose thermique

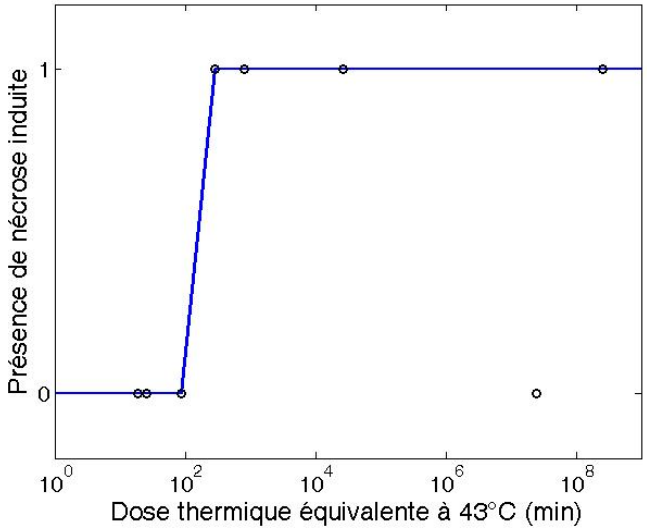


FIGURE 3.12 – *Présence de nécrose induite en fonction de la dose thermique accumulée au long de chacun des 8 tirs.*

appliquée était importante et pourtant aucune nécrose n'a été induite. Nous n'avons aucun moyen de savoir ce qu'il s'est réellement passé durant le traitement et on peut imaginer plusieurs causes (par exemple la présence d'une très forte cavitation entraînant une défocalisation ou un problème électronique quelconque durant le traitement).

C'est pourquoi un suivi durant le traitement nous semble primordial. De cette façon nous pourrons contrôler en temps-réel si l'endroit visé est le bon et si l'élevation de température est de l'ordre de celle escomptée. De plus cela nous permettra de vérifier qu'aucun effet secondaire indésirable dû à un échauffement trop important de la boite crânienne n'intervient durant le traitement.

3.4.2 Sensibilité de la dose thermique

Afin d'illustrer la nécessité d'un contrôle IRM durant le traitement, une série de simulations a été effectuée afin de montrer la grande sensibilité de la dose thermique aux paramètres d'entrée des séquences de tirs tels que la pression appliquée au foyer, la taille de la gaussienne ou même la perfusion sanguine. La figure 3.13 nous montre un exemple de séquence de tir de 5 secondes à différentes pressions pour estimer l'influence de la pression sur la dose thermique induite dans le cerveau. On remarque que l'échauffement du tissu cérébral est très sensible à la pression, un écart de 10% pouvant aboutir à une différence de température maximale de l'ordre de 10°C. L'effet sur la dose thermique totale est très important puisque les temps équivalents à 43°C obtenus pour cette simulation sont de $2,5.10^{17}$ min, $9,5.10^{12}$ min, $1,3.10^{9}$ min, $6,1.10^{5}$ min, $1,0.10^{3}$ min, 6,9 min et 0,15 min par ordre décroissant de pression. La connaissance précise de la

pression appliquée derrière la paroi crânienne est donc primordiale pour planifier un traitement.

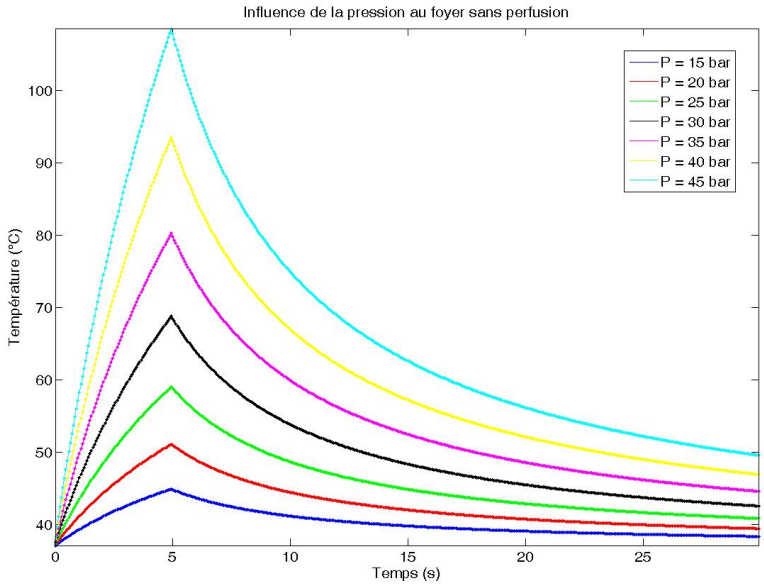


FIGURE 3.13 – *Influence de la pression sur la diffusion thermique.*

Nous allons ensuite évaluer l'effet de la taille de la gaussienne de pression sur l'échauffement du tissu cérébral. S_x représente la largeur à mi-hauteur dans le plan focal et S_z représente la largeur à mi-hauteur le long de l'axe focal. D'après les équations 1.1 & 1.2, pour notre prototype S_x est égale à 1,5 mm et S_z à 7,5 mm. La figure 3.14 montre une séquence de 5 s de chauffe à une pression de référence de 22 bars en changeant les paramètres S_x et S_z. La courbe bleue sert de référence. Les courbes rouges et noires montrent l'effet de taches focales légèrement plus larges sans modification du niveau de pression. Les courbes vertes et roses (notées "norm") représentent ces mêmes taches focales tout en ajustant la pression pour conserver le même niveau d'énergie acoustique émise. Ces tracés représentent donc l'effet d'une légère défocalisation lors du traitement. L'effet sur la dose thermique induite est spectaculaire pour de très faibles modifications des paramètres d'entrée. Les temps équivalents à 43°C obtenus par ordre décroissant de température maximale sont de 289,9 min, 122,2 min, 42,9 min, 4,9 min et 1,1 min.

Finalement nous prenons en compte la perfusion sanguine au cours d'une séquence plus longue (10 tirs à 17 bars de 10 s avec 10 s de pause). D'après Elwassif *et al.* [100], la valeur du taux de perfusion volumétrique par unité de volume varie entre 0,004 s^{-1} et 0,012 s^{-1}. La figure 3.15 montre les résultats de ces simulations. Pour cette séquence nous obtenons les valeurs suivantes de temps équivalents à $43^{\circ}C$, par ordre décroissant de température maximale : $2,7.10^4$ min, $6,8.10^3$ min, $2.8.10^3$ min et $1,4.10^3$ min. Ce qui prouve que la perfusion joue un rôle important

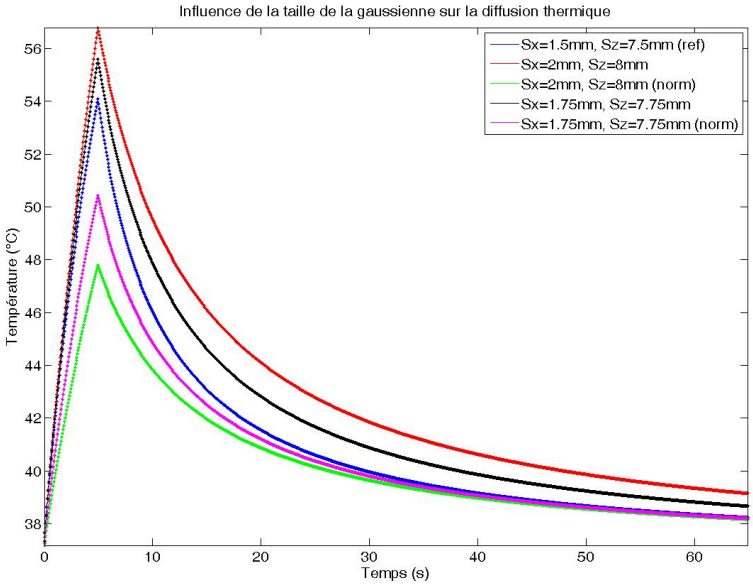


FIGURE 3.14 – *Influence de la taille de la gaussienne de pression sur la diffusion thermique.*

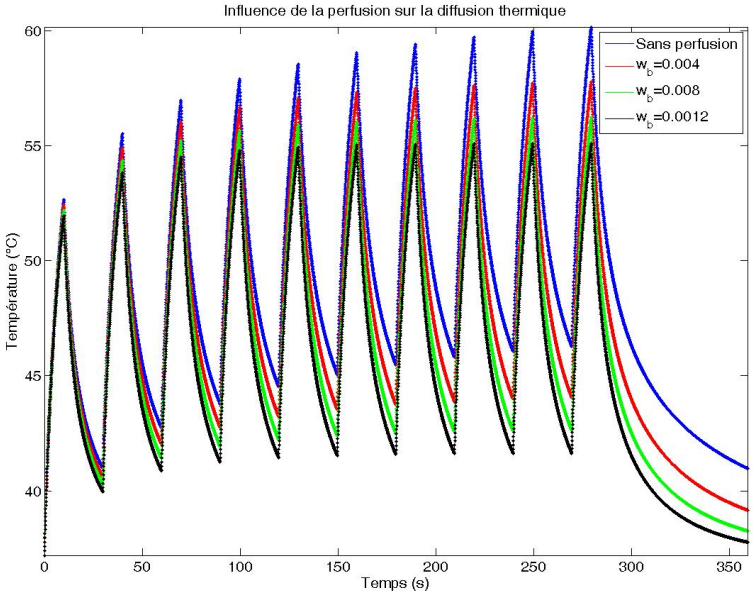


FIGURE 3.15 – *Influence de la taille de la perfusion sanguine sur la diffusion thermique.*

de régulation de l'échauffement et qu'une meilleure connaissance du principe qui régit le taux de perfusion volumétrique par unité de volume nous permettrait de prédire d'une manière plus pertinente l'échauffement durant le traitement.

Ces simulations nous révèlent à quel point il est crucial d'avoir un contrôle des paramètres d'entrée des séquences de tirs. En effet de légères variations de ces derniers peuvent rapidement donner une erreur de l'ordre d'un ordre de grandeur sur la dose thermique induite. Cela nous fait comprendre qu'un monitoring est nécessaire durant le traitement pour vérifier que l'échauffement des tissus cérébraux est semblable à celui planifié.

3.4.3 Développement d'une nouvelle sonde compatible IRM

Dans le cadre de la thèse de Benoît Larrat au sein de l'équipe médicale du laboratoire, l'IRM (Brucker, Pharmascan, 7 T) a été utilisée pour suivre l'évolution de la température *in-vivo* dans le cerveau de rats durant des traitements par ultrasons focalisés de forte intensité [101, 102]. Ce mode thermométrie IRM nous permettrait, dans le cadre de la thérapie ultrasonore du cerveau chez l'homme, de vérifier la qualité de la focalisation ainsi que le positionnement de la tache focale durant les séquences de tir. De plus la dose thermique est très sensible aux légères variations de température. Ce mode nous assurerait une détermination plus précise de cette dernière.

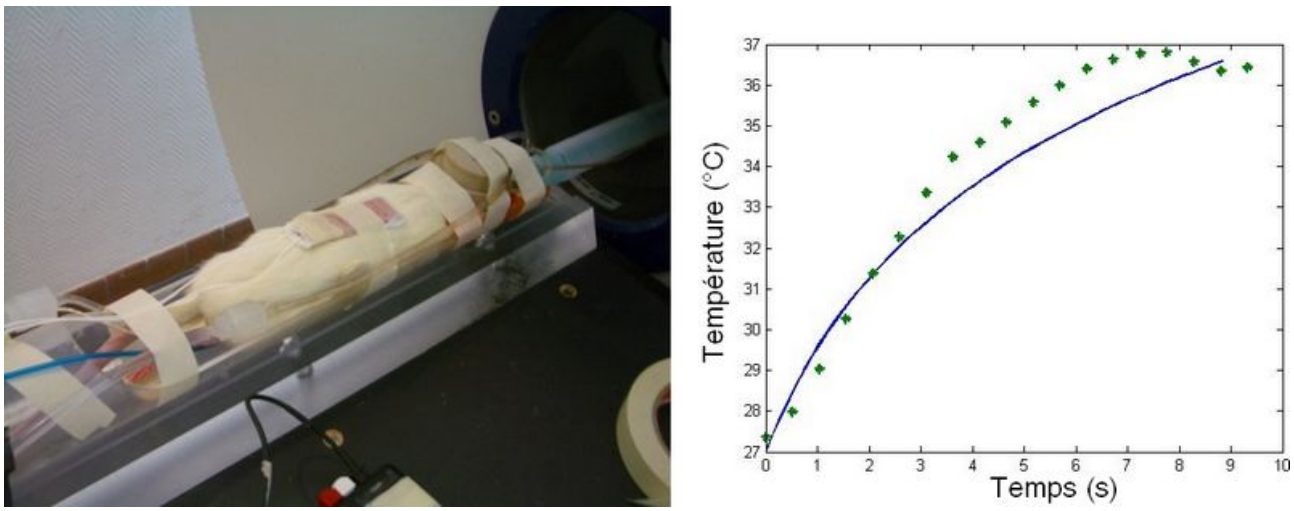


FIGURE 3.16 – *Figure de gauche : Photographie du dispositif expérimental. Le transducteur piézoélectrique est placé sur la tête rasée du rat sous anesthésie gazeuse. Figure de droite : Superposition des points de température mesurés par IRM et de la courbe*

Les premières expériences sur le rat ont donné des résultats encourageants. Il reste beaucoup d'ajustements et des expériences en utilisant des sondes de température sont en cours afin de

s'assurer d'une mesure précise de la température. La photographie à gauche sur la figure 3.16 montre le dispositif expérimental prêt à être placé dans l'IRM. La figure de droite montre une série de points mesurés expérimentalement en comparaison de la température simulée par le code décrit en 3.2.3

Une collaboration a été mise en place avec Supersonic Imagine (Aix en Provence, France) pour développer une nouvelle sonde compatible IRM. Ce nouveau prototype clinique a été conçu grâce aux enseignements des campagnes *in-vitro* et in-vivo lancées au laboratoire depuis près de dix ans. Ce réseau de thérapie sera beaucoup plus précis et ergonomique disposant par exemple de son propre système de repérage et la face avant sera orientable de manière micrométrique. La figure 3.17 montre ce prototype. Le champs d'application pour ce modèle est immense. En oncologie, on peut espérer traiter ainsi les métastases du cerveau, les schwannomes ou les méningiomes situés profondément dans le cerveau. Ce prototype pourrait également servir à la délivrance de médicament en opérant une ouverture sélective de la barrière hémato-encéphalique en mode hyperthermie douce.

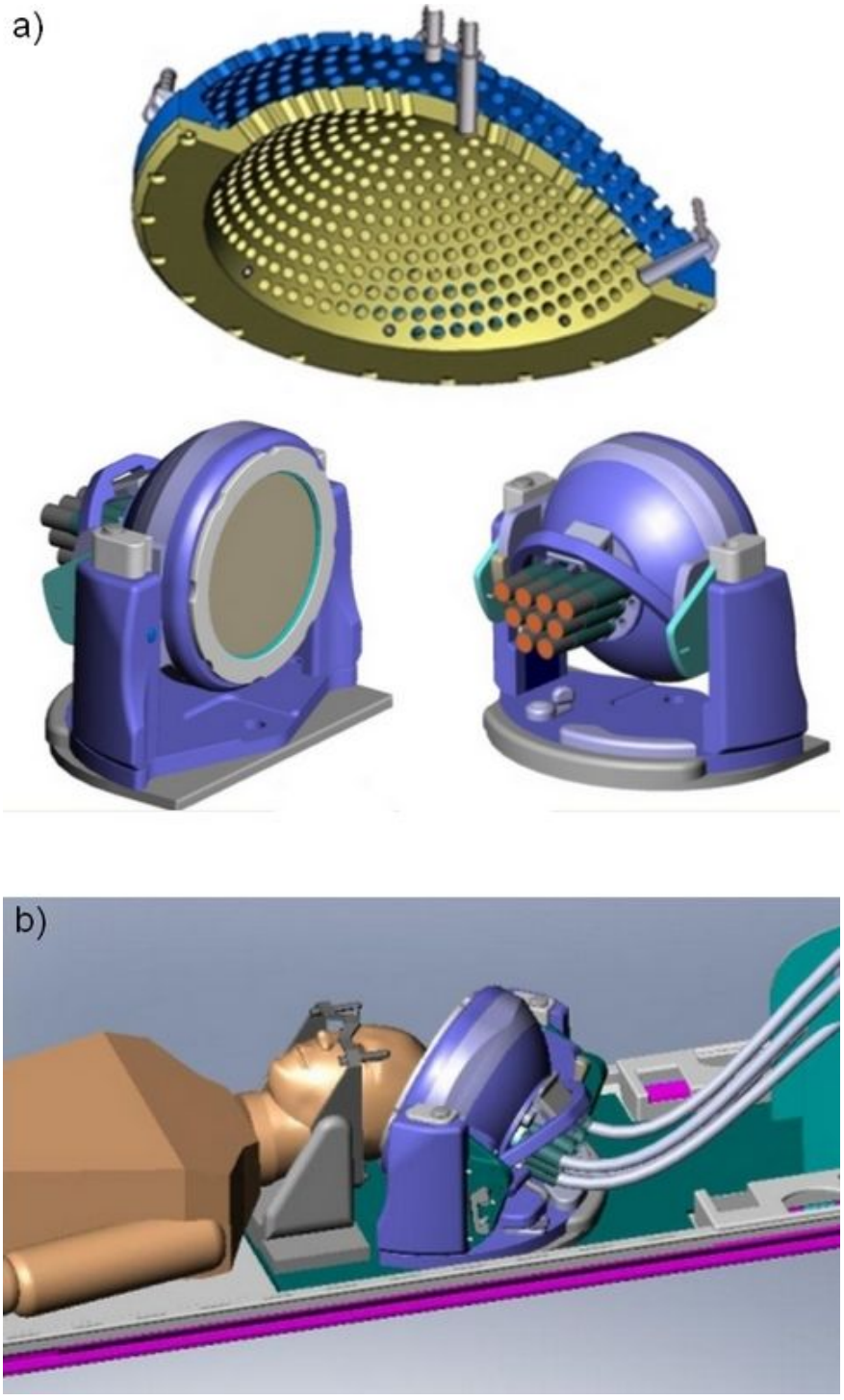


FIGURE 3.17 – *a) Nouveau prototype clinique développé par SSI. Les émetteurs sont répartis selon 8 spirales. b) Positionnement du patient dans l'IRM sous contrôle stéréotaxique.*

Deuxième partie

Thérapie ultrasonore des tumeurs abdominales

Chapitre 4

Optimisation des séquences ultrasonores pour la thérapie abdominale

Le chapitre suivant décrit une nouvelle application des ultrasons focalisés de forte intensité. Il s'agit maintenant d'envisager le traitement d'organes abdominaux par ultrasons. En comparaison de la thérapie du cerveau, la problématique est différente. Les phénomènes de distorsion du front d'onde sont ici plus limités mais l'organe cible est en mouvement à cause de la respiration du patient. Nous étudions dans un premier temps trois techniques ultrasonores différentes, chacune répondant à un aspect particulier de la thérapie ultrasonore des organes abdominaux.

4.1 Introduction

4.1.1 Effets de la cage thoracique

Les traitements cliniques décrits en 1.2 ont prouvé qu'il était possible d'induire par ultrasons un échauffement rapide des tissus localisés dans le volume millimétrique de la tache focale tout en épargnant les tissus alentour. Toutes ces études ont suggéré que l'utilisation des ultrasons focalisés de forte intensité est une technique sûre permettant l'ablation complète de tumeurs localisées. Toutefois, dans le cas du foie, la présence de la cage thoracique affecte le traitement par ultrasons focalisés. Premièrement, la cage thoracique agit comme un aberrateur qui altère la qualité de la focalisation [103]. Deuxièmement, le coefficient d'absorption important de l'os [104] provoque un échauffement costal important.

La cage thoracique peut provoquer un endommagement des tissus environnants de deux manières : les côtes absorbent l'énergie acoustique à cause de leur coefficient d'absorption plus élevé que les tissus mous et diffusent cette chaleur emmagasinée ; de plus les réflexions du faisceau ultrasonore entre la paroi osseuse et la sonde thérapeutique peuvent créer des interférences constructives

indésirées. Des élévations de température *in-vivo* sur des côtes de porcs ont été mesurées par Daum *et al.* [105] grâce au monitoring IRM : l'élévation de température durant les insonifications était cinq fois plus importante sur les côtes que dans les espaces intercostaux.

Les dommages subis par la peau durant le traitement du foie ont été rapportés [17] [106] [107] [108]. Li *et al.* [108] ont observé des brûlures sur la peau des 17 patients qui avaient été traités. La plupart de ces brûlures étaient localisées sur la peau directement en contact avec la sonde thérapeutique (brûlures ventrales) mais dans trois cas, ces dernières étaient aussi localisées du côté opposé (brûlures dorsales). De telles brûlures peuvent être expliquées par le fait que les côtes entourant la poitrine ont un coefficient d'absorption important et diffusent la chaleur de manière contra latérale. De plus les champs acoustiques émis étaient beaucoup plus importants que la dose thermique requise pour une ablation : en effet des intensités focales jusqu'à $5000\,W.cm^{-2}$ ont été signalées avec des temps d'exposition allant jusqu'à $30\,s$, ce qui explique la possibilité de brûlures dorsales. Pour venir à bout de ce problème, Wu *et al.* [106] ont effectué une ablation partielle des côtes de manière à créer une fenêtre acoustique. Puisqu'ils utilisaient un transducteur thérapeutique mono-élément il leur était impossible d'envisager une focalisation adaptative afin d'insonifier uniquement entre les côtes.

Vers la fin des années 90, des traitements pour le foie utilisant des réseaux de transducteurs ont été proposés, l'utilisation de tels réseaux pouvant permettre d'insonifier entre les côtes [109] [110] [111]. Par contre ces techniques n'ont pas été testées expérimentalement. Plus récemment, Civale *et al.* [112] ont réussi à diminuer l'élévation de température des côtes durant l'insonification en coupant jusqu'à trois éléments d'un transducteur de puissance segmenté linéairement en dix éléments : pour leur dose thermique spécifique, une élévation jusqu'à $1\,K$ a été mesurée sur la surface de la peau lorsque tous les segments étaient activés ; cette élévation était réduite à $0,2\,K$ lorsque trois segments étaient éteints. Par contre, aucune lésion au point focale n'a pu être induite de cette manière puisque le nombre d'éléments actifs n'était pas suffisant pour une application clinique, cette étude prouva toutefois l'intérêt du concept introduit par McGough *et al.* et Botros *et al.* Depuis des réseaux de plusieurs centaines éléments ont été développés [113] [114] [115] [116] rendant envisageable une focalisation adaptative au travers de l'espace intercostal.

4.1.2 Effets des mouvements respiratoires

Les mouvements des patients, et en particulier les mouvements respiratoires, sont problématiques pour l'utilisation des systèmes d'imagerie et de thérapie. Dans le cadre de l'imagerie médicale, scanner ou IRM, les mouvements induisent des artefacts qui diminuent sensiblement les performances des systèmes d'imagerie, principalement leur résolution. Pour les systèmes de thérapie (radiothérapie, ultrasons focalisés, ...) les mouvements sont encore plus gênants car ce sont la précision et l'efficacité du traitement qui sont directement affectées. En cas de mouvements importants de l'organe visé, les rayonnements ionisants ou le faisceau ultrasonore peuvent être involontairement dirigés sur les tissus sains voisins et donc les endommager. De plus, les doses

délivrées aux tissus tumoraux peuvent être insuffisantes sans que l'opérateur puisse s'en rendre compte.

Plusieurs études [117, 118, 119] ont montré que les organes abdominaux (foie, pancréas, reins, ...) peuvent se déplacer de plus de $20\,mm$ pendant un cycle respiratoire, atteignant des vitesses maximales de $15\,mm.s^{-1}$. L'équipe de Ter Haar (Allen *et al.* [120]) a rapporté des tentatives de tir infructueuses à cause de ces mouvements respiratoires lors de traitements de métastases du foie par ultrasons focalisés. Ce problème bien connu a été l'objet de nombreuses recherches mais aujourd'hui peu de techniques permettent de résoudre complètement cette difficulté. En radiothérapie, par exemple, la technique conventionnellement employée est le respiratory gating [121]. Cette technique permet de suivre l'amplitude du mouvement respiratoire en utilisant soit un spiromètre pour mesurer le flux respiratoire, soit des capteurs laser infrarouges directement collés sur la peau ou implantés dans l'organe traité [122]. L'opérateur prédéfinit des limites et si les signaux enregistrés franchissent ces limites, le traitement est temporairement stoppé. Cette technique augmente efficacement la précision du traitement en forçant le système à ne délivrer la dose thérapeutique que dans la zone délimitée. Ceci permettant aussi d'améliorer l'estimation de la dose réellement déposée dans la zone à traiter. Ce protocole présente toutefois deux défauts majeurs. Premièrement la nécessité de poser des capteurs sur le patient soit insérés de manière invasive soit à des endroits souvent éloignés de la zone traitées qui de plus peuvent présenter des mouvements décorrélés (par exemple des capteurs placés sur la peau ne rendant pas exactement compte du déplacement du foie) . Deuxièmement ces systèmes ne permettent de suivre que l'amplitude du déplacement sans tenir compte de sa direction, sachant que les organes abdominaux se meuvent dans les trois dimensions de l'espace. Ces systèmes prennent donc en compte les mouvements du patient sans le corriger à proprement parler. En respiratory gating, des progrès ont été récemment faits grâce à des approches directionnelles capables de suivre le mouvement de l'organe visé mais uniquement sur deux dimensions [123].

Récemment l'équipe de Jean-Yves Chapelon à Lyon a développé, dans le cadre de la thèse d'Apoutou N'Djin, une sonde de thérapie ultrasonore torique [124, 125]. Ce choix technologique innovant permet de générer rapidement des lésions volumineuses ($7cm^3$ en $40s$ de traitement). En dégradant volontairement leur qualité de focalisation, ils induisent des lésions coniques et changent l'échelle d'espace du traitement. Ils ont ainsi montré, lors d'expériences *in-vivo*, que les effets du mouvement du foie avaient peu d'influence sur les traitements HIFU réalisé avec la sonde torique [126].

4.1.3 Prototype de sonde portative pour les organes abdominaux

Cette sonde fut conçue durant la fin de la thèse de Mathieu Pernot [36]. Le transducteur de puissance (Imasonic, Besançon, France) et le transducteur d'imagerie (Vermon, Tours, France) sont assemblés au laboratoire. La barrette linéaire est insérée dans l'ouverture rectangulaire et maintenue en place par du gel de silicone. Il s'agit d'un réseau de phase matriciel de 192 transducteurs de puissance totalement programmables indépendamment (bande passante centrée sur

1,1 MHz) ; chacun pouvant générer jusqu'à $4W.cm^{-2}$ pour une surface élémentaire de 0,3 cm^2. Ce réseau est couplé avec une barrette d'imagerie (bande passante centrée sur 4 MHz). Les connecteurs sont séparés par quartiers et engoncés dans quatre gaines de plastique, laissant une petite longueur de câble nu ($\approx 10cm$). Les deux figures 4.1 & 4.2 montrent ce prototype.



FIGURE 4.1 – *Photographies du dispositif*

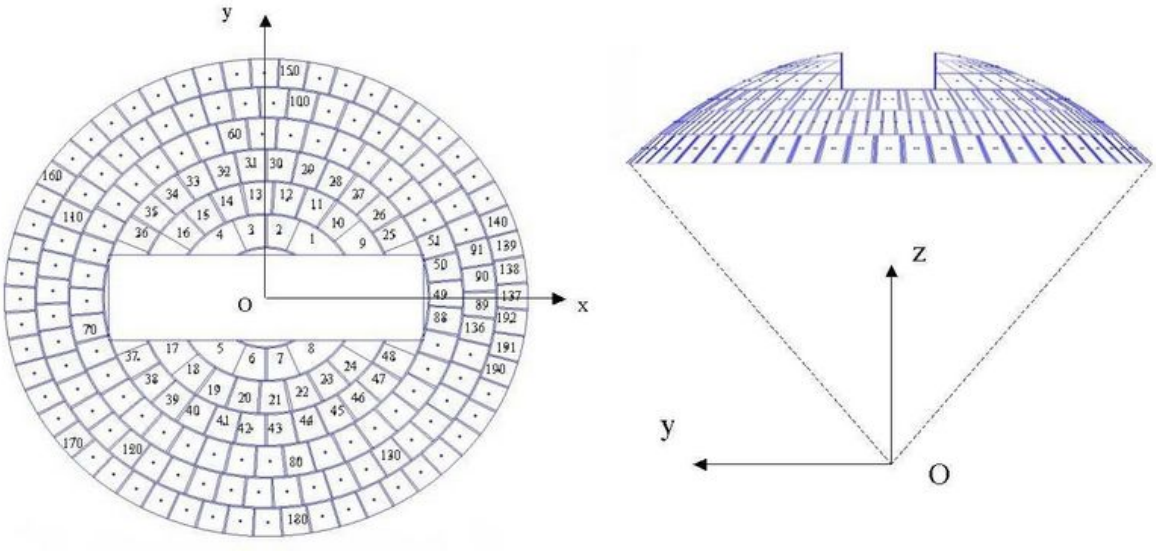


FIGURE 4.2 – *Plans du dispositif*

L'objet principal de ce dispositif était de montrer la faisabilité d'un prototype de traitement HIFU léger (bloc principal : cylindre 100 mm de hauteur, 115 mm de diamètre). Ce dernier pouvant être directement manipulé par le praticien à la différence du réseau de 300 éléments utilisé pour le traitement du cerveau. Pour cela il a fallu trouver un compromis acceptable entre

miniaturisation et puissance délivrée. Le barrette d'imagerie doit permettre à plus long terme d'adapter des modes de monitoring durant le traitement (échographie, imagerie de température, élastographie, ...).

4.1.4 Capacité d'angulation électronique de la sonde de thérapie

Les capacités d'angulation de la sonde de thérapie décrite en 2.3.1 ont été largement étudiées ces dernières années au laboratoire [29, 48, 127, 36]. Le but de cette étude est d'adapter ces travaux antérieurs à une nouvelle sonde spécialement conçue pour les organes abdominaux (cf 4.1.3).

Le programme, pilotant le traitement, fonctionne en deux temps. Une première phase d'initialisation où les différents paramètres sont chargés puis une boucle principale qui effectue toutes les opérations durant un cycle (émission des sous-ouvertures, réception, calcul du déplacement, angulation du faisceau et séquence HIFU). Il a fallu trouver un moyen de pouvoir anguler le faisceau ultrasonore en temps réel dans une boucle de calcul. Lorsqu'on lance quelque programme pilotant la baie électronique il faut au préalable charger les séquences de tir en mémoire. Cette opération demandant un temps conséquent, elle ne peut s'effectuer qu'en amont de la boucle principale, pendant la phase d'initialisation.

Nous avons choisi de ne pas jouer sur les retards intermédiaires mais uniquement sur les déphasages entre les différentes voies. La fréquence d'échantillonnage de la baie étant de 30 MHz et la fréquence centrale de nos transducteurs 1 MHz, il nous suffit de trente sinusoïdes décalées de $\frac{2\pi}{30}$ radians pour posséder l'ensemble des sinusoïdes de 1 MHz. Ces dernières seront en effet simplement décalées d'un point les unes par rapport aux autres. Notre dll d'angulation ira donc simplement sélectionner en fonction du retard préalablement calculé le signal approprié pour chaque transducteur.

Par contre, lorsque deux voies seront déphasées de plus de 2π, le premier front ne sera plus sphérique. Mais comme pendant une séquence HIFU les transducteurs tirent en continu à la fréquence de 1 MHz ; on obtient un très grand nombre de cycles (séquence HIFU de $70ms \Leftrightarrow$ 70000 cycles). Les effets de bord seront donc négligeables.

Il nous faut maintenant quantifier la perte d'énergie lorsque l'on angule le faisceau ultrasonore et ainsi tester la pertinence de notre méthode. Pour cela on effectue deux séries de mesures avec deux méthodes de focalisation différentes. On compare l'angulation par retournement temporel (méthode optimale) et celle utilisant notre dll de décalage. Pour chaque série le mode opératoire est le même : on focalise de 0 à 12 mm du foyer réel par pas de 2 mm, on effectue ensuite deux scans 1D dans deux directions perpendiculaires. On trace ensuite les maxima d'intensité selon la position du foyer (cf figure 4.4).

On note bien que le retournement temporel procure une meilleure angulation, ce qui de prime abord est problématique. Nous avons besoin de décaler le foyer d'environ 6 mm ($\varnothing = 1,2cm$) et ce sans tenir compte de la correction du mouvement. Pour cette position nous aurons une

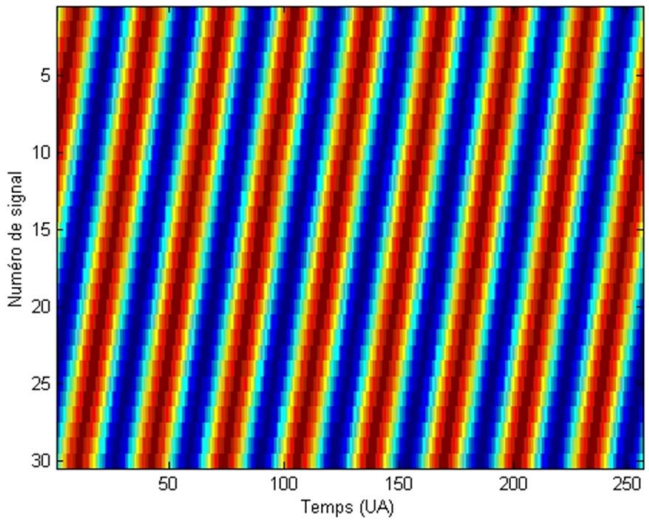


FIGURE 4.3 – *Ensemble de signaux chargés dans la baie pour la séquence HIFU*

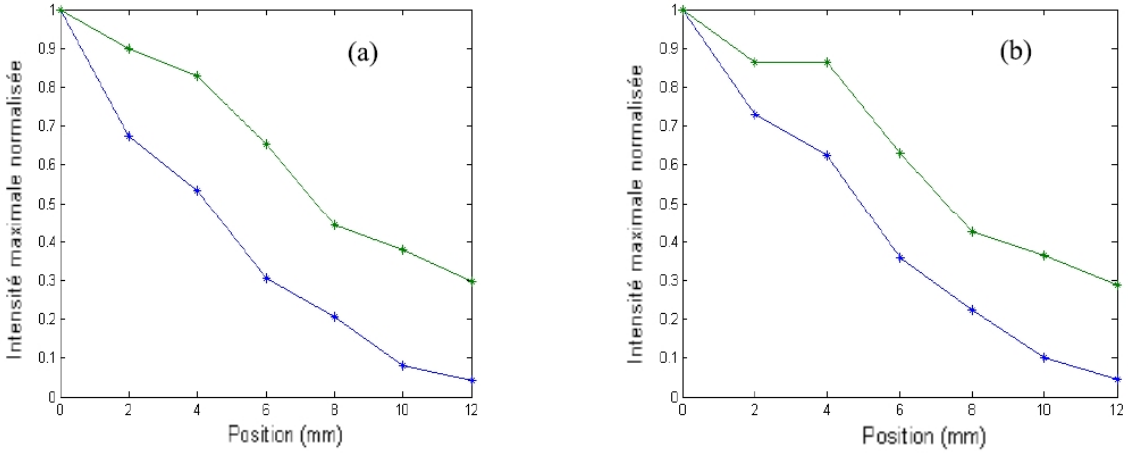


FIGURE 4.4 – *Perte d'énergie avec l'angulation, bleu angulation par la dll, vert angultaion par retournement temporel. (a) axe (Ox). (b) axe (Oy).*

perte de 60% en intensité qu'il faudra compenser. Remarquons que sur cette fourchette de déplacement, la perte d'énergie peut être approximée linéairement ; le coefficient de linéarité étant $\beta \approx 10\%.mm^{-1}$.

4.2 Correction temps-réel des mouvements

4.2.1 Principe de l'estimation 3D du mouvement

Les techniques de mesure de déplacements, utilisant le speckle ultrasonore ont été étudiées en imagerie ultrasonore depuis plus de 20 ans. Elles sont appliquées avec succès à de nombreux problèmes d'estimation de déplacements 2D. La technique a été étendue à trois dimensions et appliquée au problème des mouvements respiratoires lors de la thèse de Mathieu Pernot [36, 128] en utilisant le prototype 300 éléments pour la thérapie du cerveau décrit en 2.3.1.

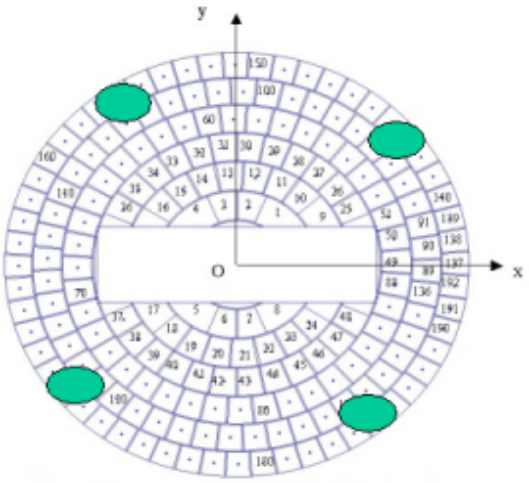


FIGURE 4.5 – *Positionnement des sous-ouvertures*

L'estimation du déplacement du tissu en trois dimensions est obtenue au moyen de quatre estimations de déplacements axiaux réalisées dans quatre directions différentes. Trois sont nécessaires mais l'ajout d'une quatrième offre plus de précision. De plus, lorsque le déplacement est perpendiculaire à l'axe d'une sous-ouverture, cette dernière ne peut estimer le déplacement.

On définit quatre sous-ouvertures de transducteurs comme le montre la figure 4.5. Plusieurs éléments sont nécessaires pour chaque sous-ouverture car on désire que les faisceaux émis soient préfocalisés.

Pour le calcul analytique, nous traiterons le cas général de N sous-ouvertures. A l'émission, un pulse ultrasonore est tout d'abord focalisé dans le tissu par une des sous-ouvertures, puis l'onde rétrodiffusée en provenance de la distribution aléatoire de diffuseurs (speckle) est reçue par un des éléments de la même sous-ouverture. Ainsi de suite pour toutes les sous-ouvertures. Ces quatre différents signaux sont alors stockés en mémoire et le processus est réitéré 100 ms plus tard. On choisit une seule réception par sous-ouverture pour diminuer le temps de traitement par boucle de calcul.

Chaque sous-ouverture estime ainsi le déplacement axial d'ensemble le long de sa direction normale, c'est-à-dire la projection du vecteur déplacement $\overrightarrow{d}(d_x, d_y, d_z)$, en vert sur la figure 4.6, selon la direction de propagation du pulse ultrasonore $\overrightarrow{a}_i(a_{ix}, a_{iy}, a_{iz})$ où i est le numéro de la sous-ouverture.

Pour la sous-ouverture i le décalage temporel est calculé par une méthode d'inter-corrélation entre le temps t et $t+dt$ sur les signaux en provenance du speckle. D'un autre côté, le vecteur temps est relié au vecteur déplacement par la relation :

$$t_i = \frac{2}{c}(a_{ix}d_x + a_{iy}d_y + a_{iz}d_z) \tag{4.1}$$

où c est la célérité du son dans le tissu biologique. Une fois que l'on a estimé tous les décalages temporels, il faut pseudo-inverser le système de l'équation 4.1.

Ecrivons cette équation sous forme matricielle :

$$\begin{pmatrix} t_i \end{pmatrix} = \frac{2}{c} \begin{pmatrix} a_{ij} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} d_j \end{pmatrix} \tag{4.2}$$

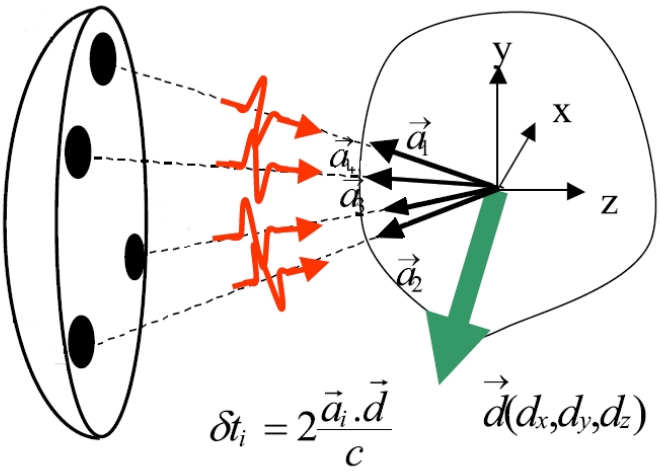


FIGURE 4.6 – *Système de suivi du mouvement*

Comme $N \geq 3$, nous devons effectuer une méthode des moindres carrés pour résoudre le système. Nous allons donc minimiser la quantité suivante.

$$
\begin{aligned}
S &= \sum_{i=1}^{N}(t_i - \sum_{j=1}^{3} a_{ij}d_j)^2 \\
\frac{\partial S}{\partial d_k} &= 2\sum_i (t_i - \sum_j (a_{ij}d_i)a_{ik}) \;\; \forall k \in \{1,3\} \\
0 &= 2[\underbrace{\sum_i t_i a_{ik}}_{V_k} - \underbrace{\sum_{i,j} a_{ij}a_{ik}d_i}_{M_{ik}d_i}] \\
V_k &= M_{ik}d_i \quad \forall k \in \{1,3\}
\end{aligned} \tag{4.3}
$$

La résolution de ce système nous donne le vecteur déplacement entre t et $t+dt$. Nous fixons le pas temporel à 100 ms. Le schéma 4.7 synthétise l'ensemble des opérations du mode correction de mouvement.

Validation expérimentale

Nous avons, dans un premier temps, testé uniquement la capacité du système à suivre un mouvement en bloc. Une validation de la méthode a déjà été effectuée sur le prototype de thérapie pour le crâne. L'objectif est simplement de vérifier que l'adaptation à ce dispositif fonctionne correctement malgré des performances moindres (voir 4.2.4).

L'ensemble, placé dans une cuve à eau (milieu faiblement absorbant des ultrasons et réalisant un bon couplage d'impédance) est alimenté par deux baies de puissance (80 voies émission-réception + 224 voies émission), elles-mêmes pilotées par ordinateur comme le montre la photographie 4.8.

Outre son caractère léger, ce dispositif présente un autre avantage reposant sur le choix technologique. Chaque voie est indépendamment programmable, cela nous offre un vaste champ de possibilités pour le beam-forming. Nous avons préparé un gel fantôme, censé reproduire un tissu organique. Nous avons donc conçu un gel en PVA (polyvinyl alcool), transparent aux ultrasons. Dans ce dernier on inclut une suspension d'alumine, formant ainsi un ensemble aléatoire de diffuseurs de Rayleigh ($\varnothing = 800nm,\ \lambda = 1,5mm$). Le gel est ensuite fixé à un moteur et placé devant notre dispositif comme le montre la photographie 4.9.

Il s'agit maintenant de tester la pertinence de la méthode sur ce montage. Pour cela nous effectuerons un test de suivi en temps réel du mouvement tout en contrôlant la vitesse et les coefficients de corrélation des différentes sous-ouvertures. La figure 4.10 présente les déplacements pour deux vitesses différentes, on note que dans le cas $V \approx 1,7\ cm.s^{-1}$ nous sommes près de la limite de fonctionnement. Comme la résolution de notre dispositif est de l'ordre du mm, l'erreur commise reste tout de même acceptable.

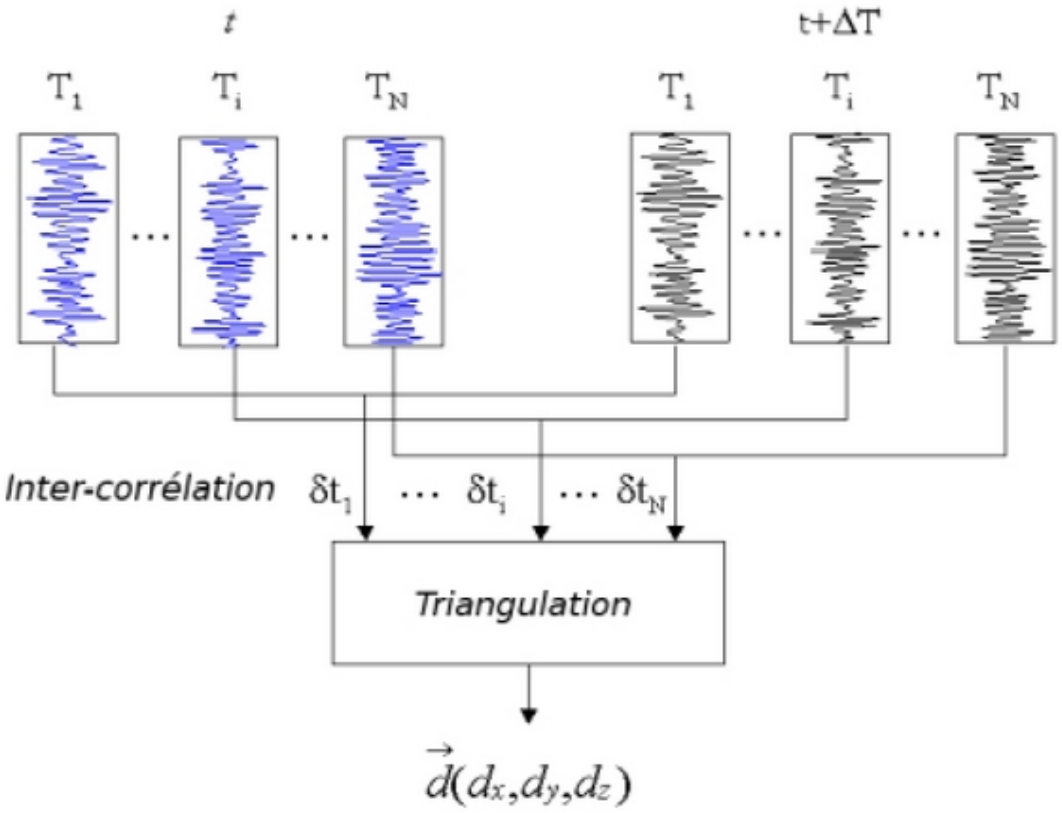


FIGURE 4.7 – *Les étapes de l'estimation en 3D du vecteur déplacement. Au temps t, N signaux rétrodiffusés sont reçus et enregistrés en mémoire. Au temps t+dt, N nouveaux signaux sont inter-corrélés avec les précédents pour calculer les déplacements selon les axes des sous-ouvertures. Ces N déplacements forment ensuite les entrées de l'algorithme de triangulation pour calculer le vecteur déplacement d'ensemble.*

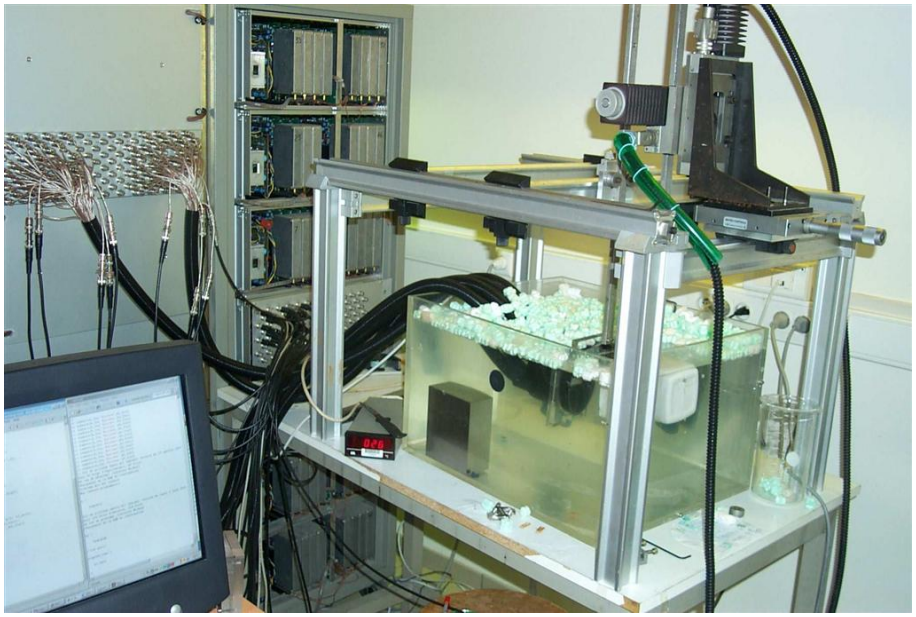


FIGURE 4.8 – *Photgraphie du montage*

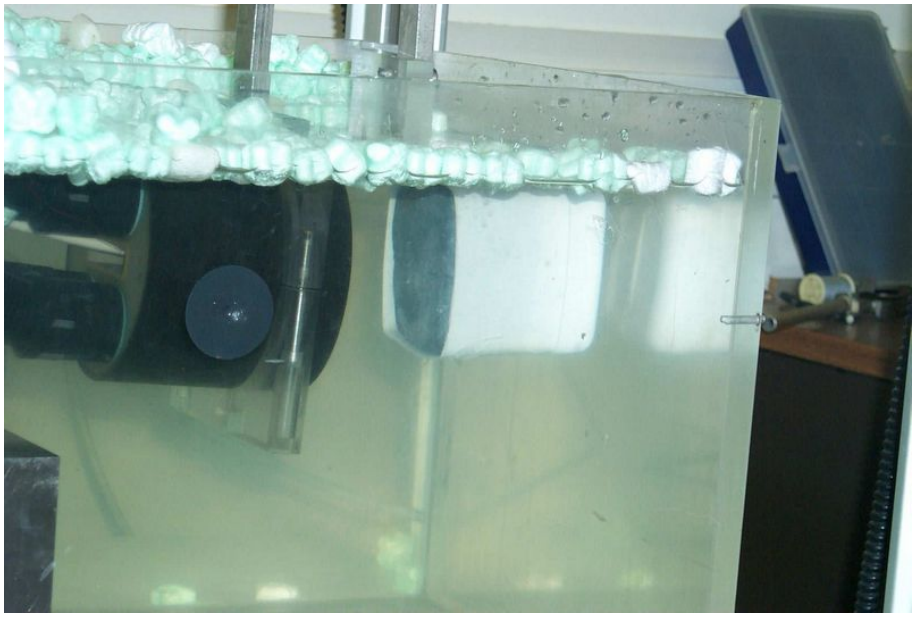


FIGURE 4.9 – *Gel fantôme, placé en face de notre dispositif*

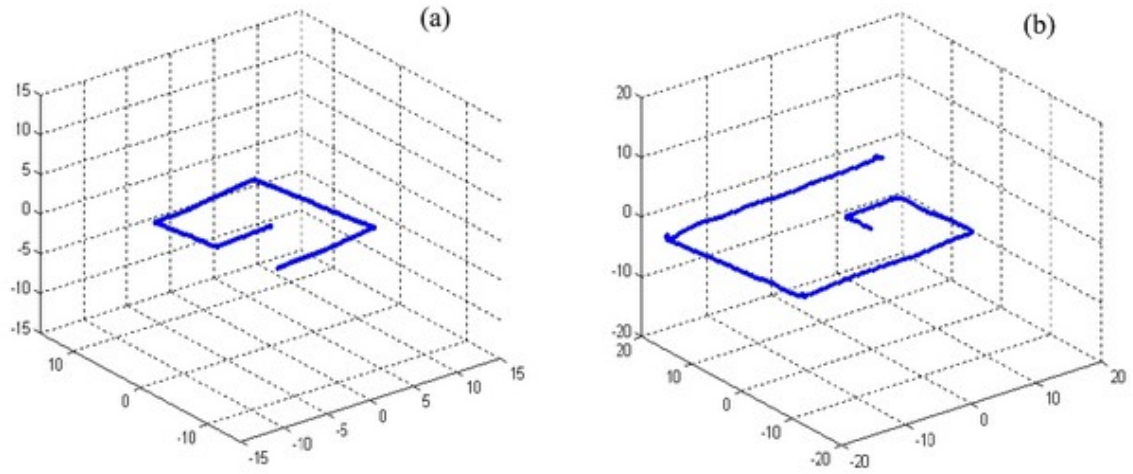


FIGURE 4.10 – *Estimation du déplacement (mm), (a) $V \approx 1\ cm.s^{-1}$, (b) $V \approx 1{,}7\ cm.s^{-1}$.*

La figure 4.11 présente un calcul de la vitesse instantanée et la valeur des coefficients de corrélation pour chacune des sous-ouvertures. Pour le calcul de la vitesse, nous avons eu besoin de faire appel à l'horloge interne de Matlab, or chaque boucle est trop rapide pour que l'on puisse la chronométrer. C'est pourquoi nous avons dû trouver un compromis et moyenner sur quelques boucles. Cette expérience a permis de déterminer que ce dispositif expérimental était capable d'estimer des mouvements 3D en temps réel de manière adéquate jusqu'à des vitesses de $1,7 cm.s^{-1}$.

4.2.2 Suivi *in-vivo* de mouvements respiratoires de foie

Une campagne de validation *in-vivo* sur sept porcs a été menée afin de vérifier la capacité de suivre le mouvement du foie. Ces expériences ont eu lieu à l'IMM Recherche (Institut Mutualiste Montsouris). Ces expériences ont été effectuées avec le réseau portatif de 192 éléments décrit en 4.1.3 et avec le réseau de thérapie 300 éléments décrit en 2.3.1. Pour les mêmes raisons de couplage acoustique et pour assurer une bonne transmission des ultrasons, les modifications décrites en 3.2.2 sont réalisées sur ce dispositif.

Les porcs sont profondément anesthésiés par Penthotal© (thiopental $10\,mg.kg^{-1}$) et placés sous assistance respiratoire. Ils sont rasés et du gel échographique est appliqué sur l'abdomen pour assurer la continuité de l'impédance acoustique (voir figure 4.12). Dans un premier temps, les lobes du foie sont localisés en utilisant un échographe traditionnel (Vivid5, GE). Ensuite le réseau est placé de manière à focaliser à l'endroit du foie prédéterminé, à une profondeur approximative de 20 mm.

Les séquences de suivi du mouvement ont duré entre 30 et 120 secondes. La figure 4.13 a)

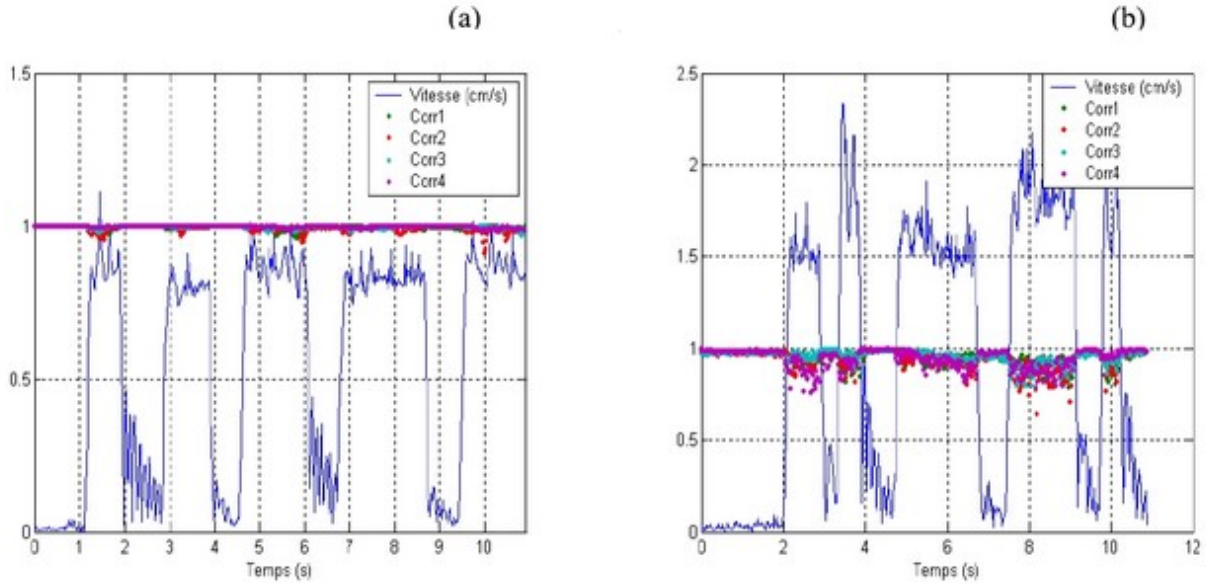


FIGURE 4.11 – *Vitesse calculée ($cm.s^{-1}$) et les coefficients de corrélation des différentes sous-ouvertures, (a) $V \approx 1\ cm.s^{-1}$, (b) $V \approx 1{,}7\ cm.s^{-1}$.*



FIGURE 4.12 – *Expérience in-vivo : sur la gauche, le réseau de thérapie avec son système de couplage. Sur la droite, l'animal est préparé, du gel échographique lui est appliqué sur l'abdomen pour assurer une meilleure transmission des ultrasons.*

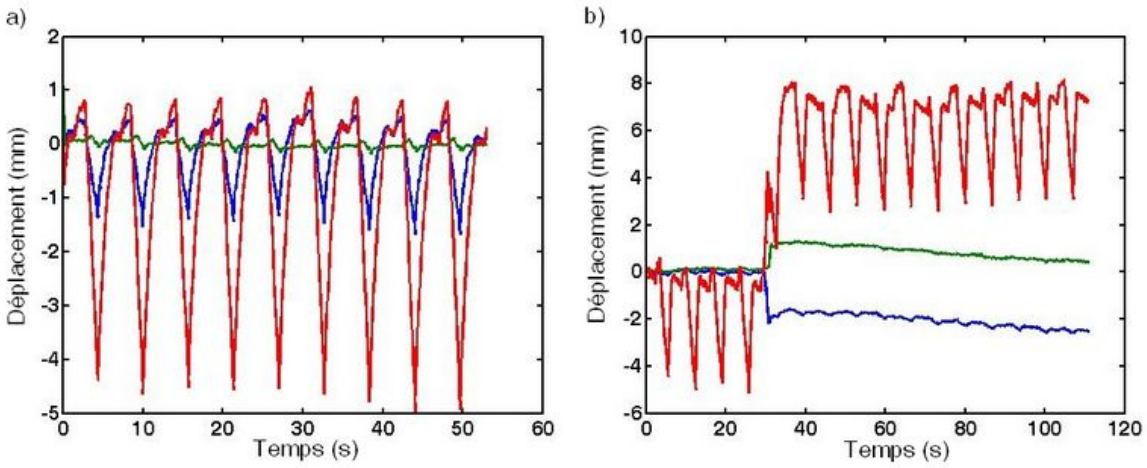


FIGURE 4.13 – *Déplacement 3D du foie mesuré de manière non-invasive. Courbe rouge : mouvement supérieur-inférieur. Courbe bleue : mouvement latéral. Courbe verte : mouvement antérieur-postérieur.*

montre le mouvement de la région du foie juste devant le foyer de notre sonde thérapeutique. Les trois directions représentées correspondent aux mouvements supérieur-inférieur, latéral et postérieur-antérieur. Lors de ces expériences, la respiration induit un mouvement majoritairement supérieur-inférieur avec des amplitudes entre 2 et 6 mm selon les séquences de ventilation appliquées. Notons que ces amplitudes de déplacement et les vitesses du foie mesurées sous assistance respiratoire sont bien en deçà de ce que la littérature nous prédisait (6 mm à 5 $mm.s^{-1}$ au maximum pour nos expériences, contre 20 mm à 15 $mm.s^{-1}$ dans la littérature), la ventilation permettant de contrôler le volume d'air inspiré et expiré ainsi que le rythme des respirations.

Une autre application de cette technique est la détection de mouvements accidentels de grandes amplitudes durant le traitement. Il est en effet important pour la sécurité du patient durant le traitement d'assurer que le faisceau de thérapie sera éteint rapidement si de tels mouvements se produisent. Lors d'une expérience, un animal sous anesthésie a eu un mouvement brusque durant le traitement. La figure 4.13 b) montre que le système de suivi du mouvement a été capable de détecter ce mouvement dans les trois directions. On remarquera qu'à la suite d'un tel mouvement le système est toujours capable d'évaluer le mouvement mais l'estimation n'est plus optimale car la zone de speckle ciblée a changé, ce qui explique une légère dérive.

4.2.3 Intégration de la méthode aux séquences HIFU

Il s'agit maintenant de définir le procédé final en tenant compte des différents problèmes qui surviennent. La précision sur l'estimation du déplacement doit être de l'ordre de grandeur de la résolution du dispositif. Nous tolérons donc une erreur $\Delta x = 1\,mm$. Puisque les vitesses maximales atteintes sont de l'ordre de 1 $cm.s^{-1}$ une résolution temporelle de l'estimation du mou-

vement $\Delta t = 100\,ms$ est un bon compromis, laissant suffisamment de temps pour la séquence HIFU tout en estimant correctement la position pour nos gammes de vitesses. Le temps de cycle doit être le plus grand possible pour minimiser le temps de traitement. L'optimisation du temps de traitement pourra ensuite être réalisée en jouant sur le planning opératoire en utilisant par exemple un traitement global en spirale (cf 4.4). Le cahier des charges établi est donc le suivant :

- Contrôle de la température des transducteurs.
- Période de cycle fixée à 100 ms.
- Temps de cycle suffisant.

Le point le plus problématique est la température des transducteurs. Ces derniers étant plus sensibles à l'échauffement, il ne faut pas que leur température dépasse 40°C / 45°C. Afin de contrôler cet échauffement , nous avons placé un thermocouple au niveau des transducteurs. Nous avons remarqué que 70% de temps de cycle avec notre pas temporel ($100ms$) nous fournissait un bon compromis, laissant un temps de pause nécessaire au refroidissement du dispositif. Cette valeur nous permet de pousser la puissance à 100% du maximum en limitant l'échauffement à une dizaine de degrés pour une minute de traitement ($T_f \approx 35^{\circ}C$).

La séquence sera donc, après une phase d'initialisation comprenant la première acquisition de speckle et la première séquence HIFU (voir figure 4.14) :

- Ecoute du speckle et calcul du vecteur déplacement (20 ms)
- Phase d'angulation (10 ms)
- Séquence HIFU (70 ms)

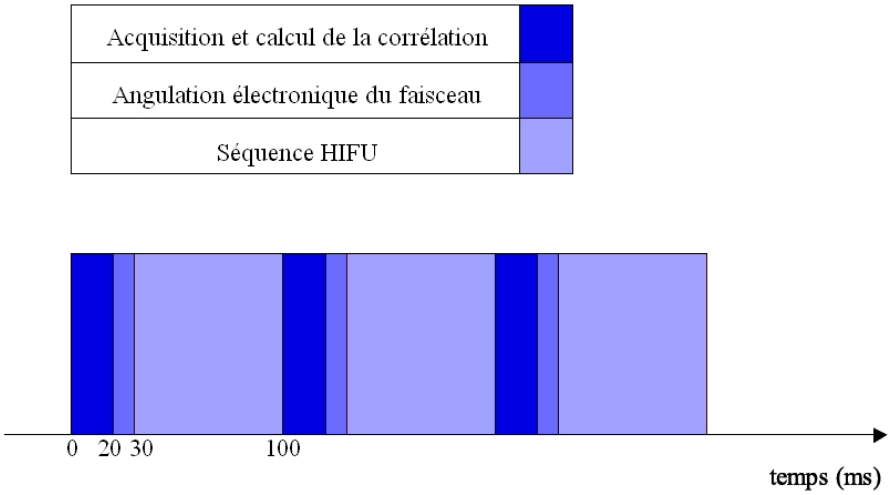


FIGURE 4.14 – *Récapitulatif de la séquence de traitement.*

Validation expérimentale

Nous avons effectué une série d'expériences *in-vitro* sommaires pour vérifier, dans un premier temps, que ce système était capable d'induire des nécroses et pour affiner le choix des couples puissance / nombre de tirs par point à appliquer pour nécroser en spirale. La configuration idéale avec notre temps de cycle (70%) a été la suivante : 5 tirs par point ($\Leftrightarrow 350ms$ d'insonification en continu), 70% d'amplitude. Nous avons ainsi obtenu une nécrose de $8mm$ de diamètre en moins d'une minute, pour une température finale de 31°C. Nous pouvons diminuer l'amplitude en augmentant le nombre de tirs par point, ainsi une séquence à 50% d'amplitude et 10 tirs par point ($\Leftrightarrow 700ms$ d'insonification en continu) nous donne aussi une nécrose.

En revanche, nous avons eu un problème lors du test avec le mode correction de mouvement. Le morceau de viande étant placé au foyer, l'énergie du front d'onde est assez fortement concentrée lorsqu'elle arrive à l'interface eau / tissu. Bien que la rupture d'impédance soit assez faible, la pression de radiation provoque une oscillation locale de l'interface. Il est donc impossible d'estimer correctement le déplacement. Notons bien que ce problème n'aura pas lieu lors d'expériences *in-vivo*. Ce n'est qu'une fois seulement cette étape réalisée que nous pourrons conclure et ainsi optimiser nos différents réglages.

4.2.4 Discussion

Le tableau 4.1 récapitule brièvement les caractéristiques des deux prototypes. Il apparait que les capacités d'angulation de la sonde portative sont plus limitées mais suffisantes pour assurer le suivi du mouvement. Lors de l'implémentation du mode spirale pour traiter des zones étendues (cf 4.4) cette limite va devenir problématique. C'est pourquoi nous testerons les autres modes de thérapie abdominale sur le réseau de thérapie 300 éléments.

Dispositif	300 éléments	192 éléments
Dimensions boîtier	$40\,cm \times 40\,cm \times 40\,cm$	$\emptyset = 11,5\,cm\ H = 10\,cm$
Diamètre effectif (ouverture)	$20\,cm$	$10,5\,cm$
Distance focale	$14\,cm$	$8\,cm$
Nombre d'éléments	300	192
Surface élémentaire	$0,6\,cm^2$	$0,3\,cm^2$
Puissance par voie	$16\,W.cm^{-2}$	$4\,W.cm^{-2}$
Limite angulation électronique	$1,5\,cm$	$0,6\,cm$
Limite correction du mouvement	$4\,cm.s^{-1}$	$2\,cm.s^{-1}$

TABLE 4.1 – *Comparatif des caractéristiques des deux réseaux de thérapie.*

Pour la sonde portative, la limite d'angulation provient directement de la baisse d'amplitude au point focal. Cette dernière est capable de délivrer environ 80 $bars$ dans l'eau à pleine puissance. En angulant de $0,6\,cm$, cette pression tombe à $32\,bars$. Pour le réseau de thérapie 300 éléments,

la perte de pression est moins problématique puisque ce dernier est capable de délivrer environ 300 *bars* au foyer. En revanche, le niveau des lobes secondaires augmente en angulant ce qui limite l'angulation à 1,5 *cm*.

4.3 Côtes et retournement temporel

4.3.1 Montage expérimental

Une cage thoracique de porc fraîchement extraite (cf figure 4.15 c) a été placée en face du réseau de thérapie de manière à simuler *in-vitro* la propagation du faisceau ultrasonore (cf figure 4.15 a & b). La cage thoracique a été gardée intacte, avec la chair et la peau. Le tout est immergé dans un réservoir d'eau dégazée et déionisée.

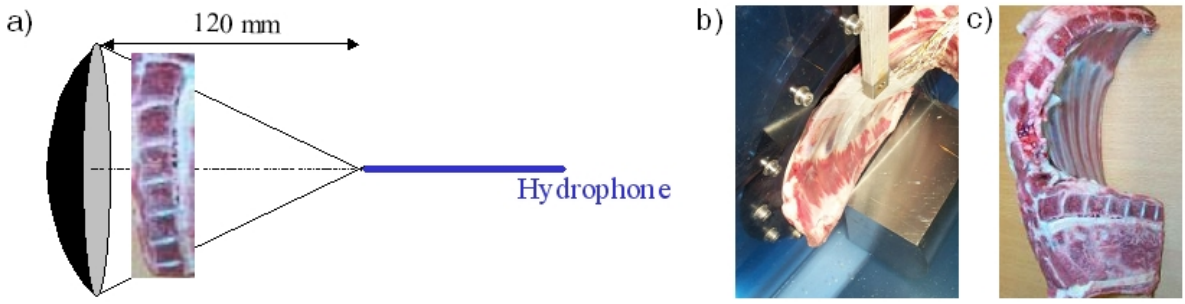


FIGURE 4.15 – *Montage expérimental : diagramme shématique (a) et photo (b). Cage thoracique fraîchement extraite (c).*

Un hydrophone PVDF (HCN-0400, Onda Corporation, 200 μm de surface active) est monté sur le moteur trois axes (Newport Motion MM4006). Une fois la position du foyer géométrique établie, les mesures de champs de pression ont été effectuées dans le plan focal de - 30 *mm* à + 30 *mm* le long des deux axes du plan focal avec un pas de $0,2\,mm$. Pour chaque position, la mesure est moyennée sur cinq acquisitions.

De manière à étudier l'effet thermique du faisceau ultrasonore sur les côtes, des mesures de température ont été effectuées à différentes positions sur les côtes et les espaces inter-costaux avec des thermocouples (Iron-constantan, 40 μm de diamètre, PhysiTemp Corporation). Les thermocouples ont été insérés dans les tissus sous la peau et les muscles grâce à une aiguille. De cette manière, après retrait de l'aiguille, les thermocouples étaient recouverts par une couche de tissus afin d'éviter qu'ils soient refroidis par le contact direct avec l'eau et par les mouvements de convection de l'eau. Cinq thermocouples ont été insérés sur les côtes et sept thermocouples ont été insérés dans l'espace intercostal.

4.3.2 Simulations

Des simulations 2D aux différences finies ont été réalisées avec le logiciel Acel©, pour avoir une compréhension étendue de la manière dont le faisceau ultrasonore est affecté par les côtes. Comme nous nous restreignons à deux dimensions, nous pouvons nous servir d'un modèle solide-fluide afin de tenir compte des conversions de modes aux interfaces tissus mous / os. Contrairement au cas du cerveau pour lequel le positionnement est déterminé à l'avance, l'angle d'insonification sera choisi par le praticien. Nous ne sommes par certains *a priori* que l'angle d'incidence pour chaque transducteur soit inférieur à 20°. Les conversions de mode peuvent alors avoir un effet non négligeable sur la focalisation comme l'ont montré Hayner et Hynynen [95]. Il est nécessaire d'utiliser un code élastique basé sur le schéma de Virieux et la technique PML (cf 2.2.4). Une image 2D de côtes a été extraite d'un scanner rayons X 3D d'un thorax humain (voir figure 4.16). Comme nous l'avons vu dans la partie 2.2.4, la carte de porosité peut être déduite directement des données brutes du scanner. De la même manière, nous obtenons les propriétés acoustiques à partir de cette carte de porosité (ϕ), mais cette fois en tenant compte de la vitesse des ondes transverses dans l'os :

$$d(\overrightarrow{r}) = d_{eau}\phi(\overrightarrow{r}) + d_{os}(1 - \phi(\overrightarrow{r})) \tag{4.4}$$

$$c^{longi}(\overrightarrow{r}) = c_{eau}\phi(\overrightarrow{r}) + c_{os}^{longi}(1 - \phi(\overrightarrow{r})) \tag{4.5}$$

$$c^{trans}(\overrightarrow{r}) = c_{os}^{trans}(1 - \phi(\overrightarrow{r})) \tag{4.6}$$

De la même manière le pas spatial est fixé $\frac{\lambda}{10}$ et le pas temporel doit respecter le critère de stabilité 2D :

$$\Delta t < \frac{\Delta x}{max_{\overrightarrow{r}}(c(\overrightarrow{r}))\sqrt{2}} \tag{4.7}$$

Ce qui nous donne à 1 MHz : $\Delta t = 0,15\,mm$ & $\Delta x = 0,0366\,\mu s$.

4.3.3 Résultats

Champ acoustique du faisceau ultrasonore

L'hydrophone est placé au foyer géométrique du réseau de thérapie. Chaque élément du réseau émet un signal à bande passante étroite (50 périodes à 1 MHz). Ces signaux enregistrés expérimentalement au foyer sont représentés sur la figure 4.17 a). Grâce à la réciprocité spatiale, ces derniers correspondent aux signaux qui auraient été reçus par les éléments de la sonde de thérapie si l'hydrophone avait émis 50 périodes à 1 MHz. De façon à évaluer l'influence des côtes, l'amplitude normalisée du signal est représentée sur la figure 4.17 b). L'amplitude reçue par chaque élément est codée en couleur et représentée à la position de chaque transducteur. On note que si les côtes ont été placées de manière quasi-verticale, ces dernières ne présentent

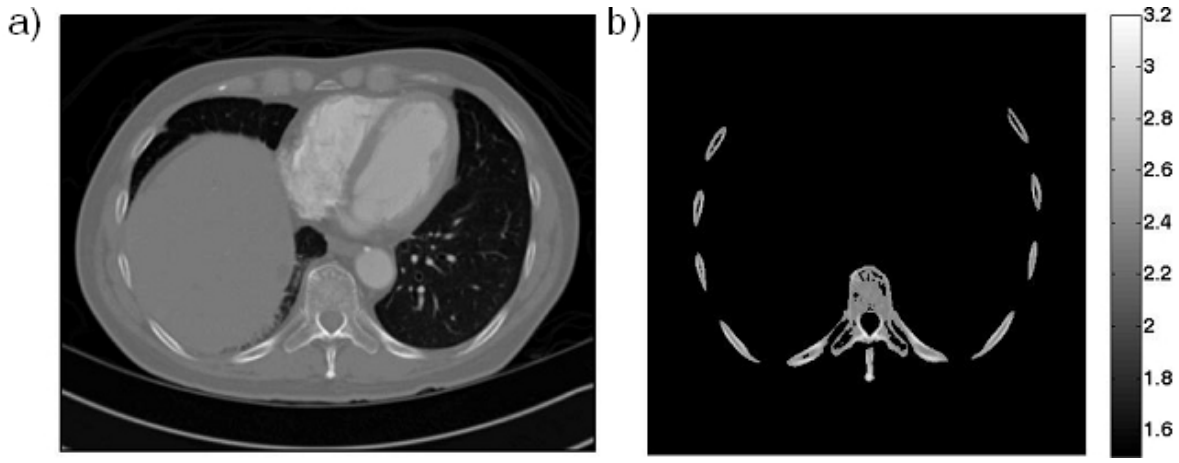


FIGURE 4.16 – *a) Données brutes du scanner rayons X , b) carte 2D correspondante en vitesse longitudinale ($mm.\mu s^{-1}$)*

pas des ombres parfaitement verticales. Ceci est dû au fait que les côtes ne sont pas parfaitement linéaires et qu'il existe des effets de réflexion et de diffraction entre la cage thoracique et le réseau. Ceci nous montre qu'un transducteur en bandes est une façon ingénieuse de tenter de limiter l'échauffement de la cage thoracique durant le traitement ([112]) mais n'est pas la configuration optimale.

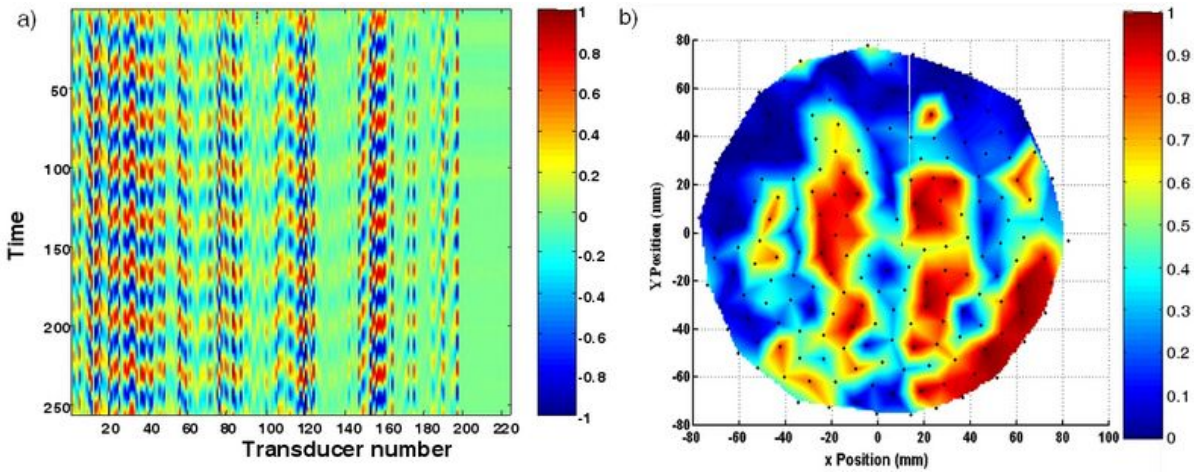


FIGURE 4.17 – *Signaux reçus au foyer géométrique au-travers de la cage thoracique (a), et la distribution spatiale d'amplitude correspondante sur le réseau (b).*

L'effet d'écrantage des côtes est confirmé par les simulations. De même, une source acoustique a été placée au centre géométrique du réseau. Une partie du front d'onde a été refléchie par les os, le front d'onde résultant a quasiment été binarisé : l'énergie totale transmise au-travers

des côtes est presque négligeable (voir figure 4.18). Le rapport entre l'amplitude des ondes se propageant entre les côtes (ondes intercostales) et les ondes se propageant à-travers les côtes (ondes transcostales) est égal à 6,03 pour les expériences et à 7,04 pour les simulations (cf table 4.2).

	Pression des ondes intercostales (U.A.)	Pression des ondes transcostales (U.A.)	Ratio
Expériences	$5,89 \pm 42\%$	$0,98 \pm 52\%$	$6,03$
Simulations	$5,88 \pm 32\%$	$0,83 \pm 41\%$	$7,04$

TABLE 4.2 – *Amplitudes des ondes après propagation au-travers de la cage thoracique, entre les os (ondes intercostales) et à-travers les os (ondes transcostales).*

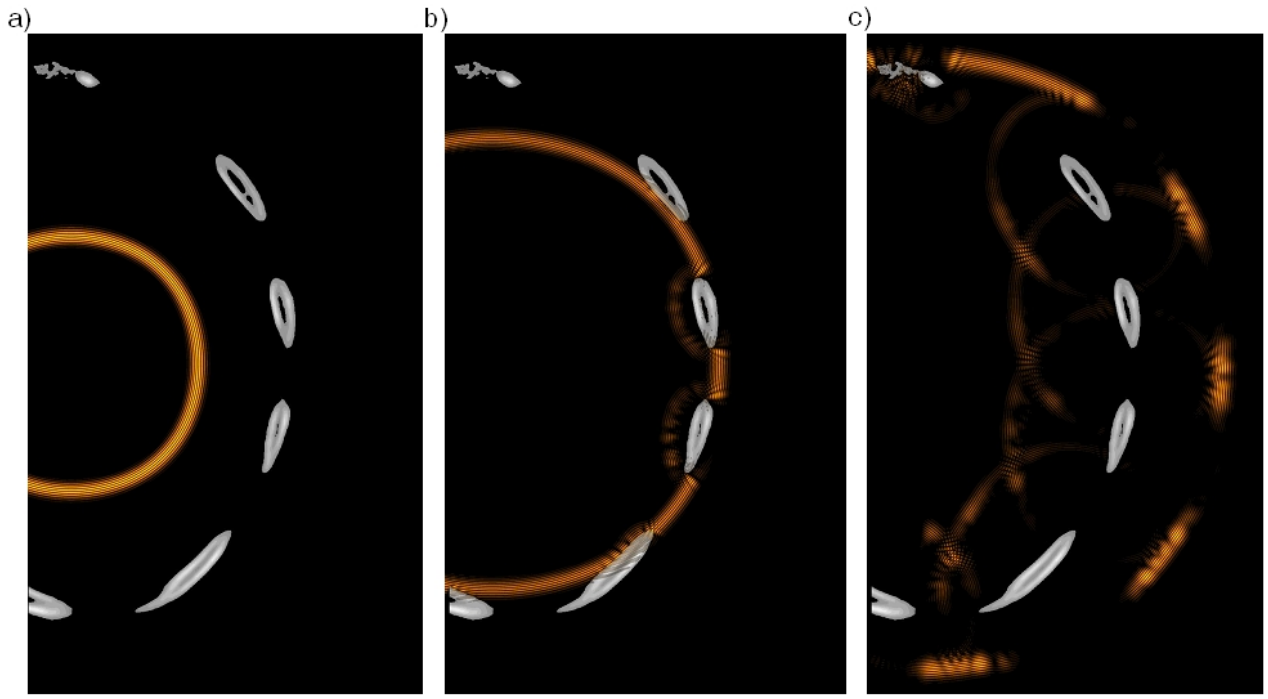


FIGURE 4.18 – *Images provenant de la simulation : une source émettant une impulsion est placée au centre géométrique du réseau.*

Deux différentes techniques de focalisation ont été testées expérimentalement : une loi sphérique (sans correction) et le retournement temporel ([129, 96]). Sans aucune correction, le champ de pression dans le plan focal est affecté par une atténuation inhomogène et des aberrations de phase. Trois différentes conséquences sont observées sur la figure 4.19 : un décalage de 2 *mm*

en moyenne du foyer, un étalement moyen de 1,25 mm de la largeur à mi-hauteur du lobe principal et une augmentation jusqu'à 20 dB du niveau des lobes secondaires. Le front d'onde est donc légèrement distordu à la traversée de la cage thoracique mais la défocalisation n'est pas critique. Il est donc possible de réaliser une ablation thermique d'une zone du foie à travers les côtes sans aucune correction ([17, 106, 107, 108]).

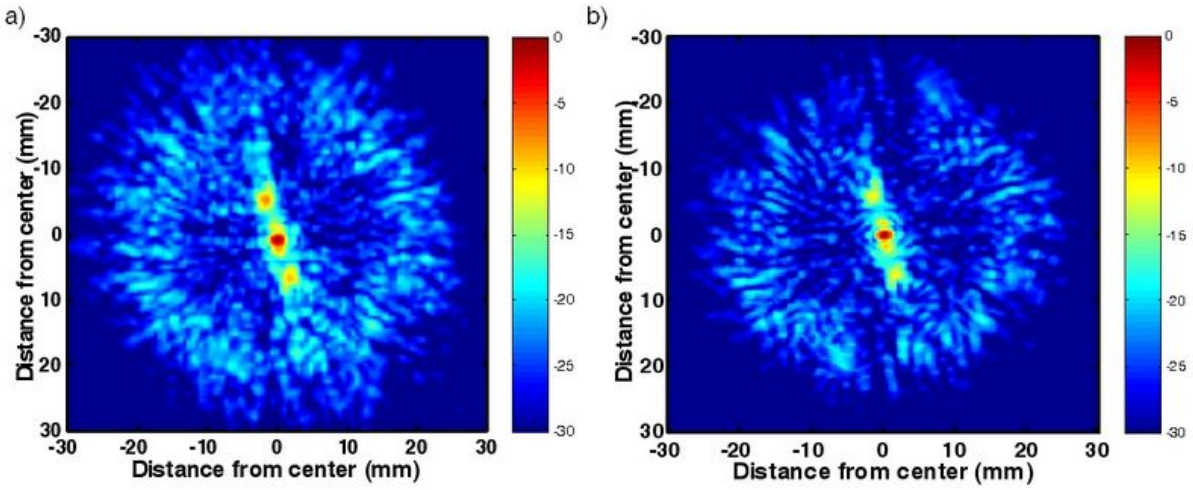


FIGURE 4.19 – *Champ de pression mesuré dans le plan focal (échelle logarithmique) : sans correction (a), et retournement temporel (b).*

On réalise ensuite la même expérience en utilisant la technique de retournement temporel. Le front d'onde enregistré (cf figure 4.17 a) a été retourné temporellement et réémis par le réseau. Le champ de pression est ensuite de même enregistré par l'hydrophone dans le plan focal. En comparaison du faisceau non-corrigé, la position ainsi que la largeur à mi-hauteur de la tache focal ont été restaurées, comme le montre la figure 4.19. Des projections de ces distributions de pression sont tracées sur la figure 4.20.

Ces résultats montrent que le retournement temporel améliore la qualité de focalisation ($1,73\,dB \pm 1,26\,dB$). Mais notre préoccupation principale n'est pas la qualité de focalisation au-travers de la cage thoracique. Notre attention est surtout portée sur les niveaux de pression sur les côtes qui pourraient causer une élévation de température à cause de l'absorption importante dans les os. Ceci pourrait induire des brûlures indésirables sur la peau du patient ([17, 106, 107, 108].

Mesures de température

Les élévations de température ont été mesurées à plusieurs endroits sur la surface externe des côtes pour des insonifications de 5 s pour chacune des deux techniques (1600 $W.cm^{-2}$ au foyer dans l'eau sans les côtes). L'amplitude maximale d'émission est la même pour tous les tirs

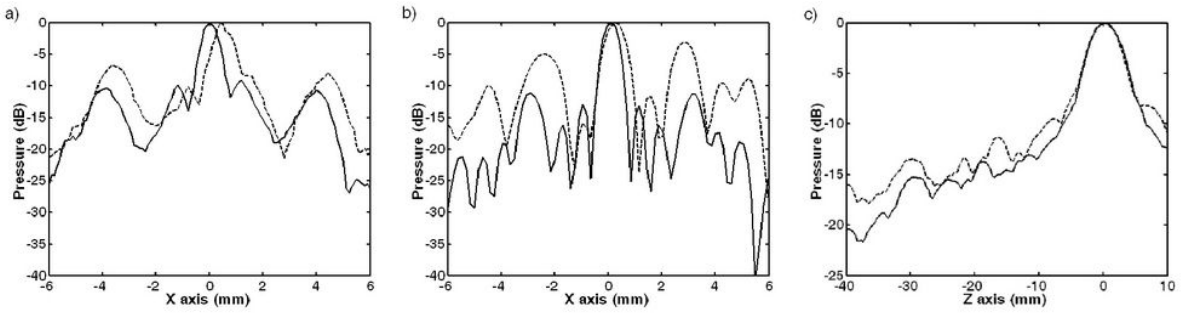


FIGURE 4.20 – *Distributions de pression (échelle logarithmique) obtenues en utilisant le retournement temporel (ligne pleine) et sans correction (ligne pointillée) le long de l'axe horizontal du plan focal (a : expérience, b : simulation) et le long de l'axe focal (c).*

et une lésion thermique a été induite au foyer sur des échantillons de tissus biologiques. Un récapitulatif des élévations de température mesurées sur les côtes (ΔT) est donné par la table 4.3

Technique de focalisation	ΔT_{moy}	Variance	ΔT_{max}
Sans correction	$5,9^{\circ}C$	$2,2^{\circ}C$	$9,1^{\circ}C$
Retournement temporel	$0,3^{\circ}C$	$0,1^{\circ}C$	$0,4^{\circ}C$

TABLE 4.3 – *Elévations de température sur les côtes.*

L'évolution de la température au cours du temps est montrée sur la figure 4.21 pour une expérience sans correction et avec retournement temporel.
Il a été démontré que le retournement temporel agit comme un filtre spatio-temporel adapté ([31, 32, 33]). Formulé autrement, pour une énergie acoustique émise par le réseau donnée, le retournement temporel optimise le dépôt d'énergie au foyer. Cette propriété persiste si le milieu est absorbant. Le rapport E_r entre l'énergie déposée au point cible et l'énergie totale émise par le réseau de thérapie est toujours optimisé en utilisant le retournement temporel :

$$E_r = \frac{Energie\ acoustique\ au\ foyer}{Energie\ totale\ émise\ par\ le\ réseau} \tag{4.8}$$

Dans le cas des côtes, ce rapport a été mesuré comme étant 36 fois plus grand dans le cas du retournement temporel qu'en l'absence de correction. En effet le retournement temporel insonifie naturellement entre les côtes pour sauvegarder le maximum d'énergie. Si un transducteur est en vis-à-vis d'un morceau d'os, l'onde émergente sera fortement absorbée durant la phase aller du retournement temporel. L'amplitude ainsi enregistrée sur cet élément sera faible, donc lors de la réémission du front d'onde retourné temporellement ce transducteur aura une faible amplitude. De ce fait il contribuera peu à l'échauffement de la cage thoracique. Au contraire, si le front d'onde n'est pas atténué jusqu'à un transducteur, lors de la réémission ce transducteur émettra

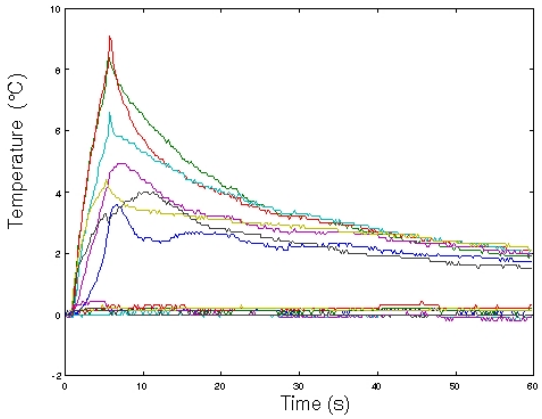


FIGURE 4.21 – *Elévations de température au cours du temps pendant durant une expérience : plusieurs degrés sans correction tandis qu'on n'observe quasiment pas d'élevation avec le retournement temporel (en bas).*

un maximum d'énergie, et ce train d'ondes contribuera significativement au foyer. Nous attendons donc du retournement temporel qu'il permette de minimiser l'élévation de température sur la surface des côtes. Ceci est confirmé par les mesures, une élévation de température moyenne de $0{,}3^{\circ}C$ a été observée en utilisant le retournement temporel. Sans correction cette élévation dépasse $5^{\circ}C$ comme le résume la table 4.3.

La figure 4.22 met l'accent sur la différence des deux techniques de focalisation : des images de la simulation de propagation durant le traitement (trains d'ondes monochromatiques) sont affichées sans correction et en utilisant le retournement temporel. Les champs de pression sont représentés en échelle logarithmique, les pressions inférieures à 40 dB du maximum sont représentées en noir, le maximum de pression étant atteint au foyer.

En utilisant une loi de focalisation sphérique classique, des réverbérations apparaissent entre la paroi costale et le réseau de thérapie. Cette énergie ne contribue pas à la focalisation, pis encore elle se dissipe quasiment exclusivement par effet thermique dans les côtes. Au contraire, le retournement temporel n'insonifie que dans l'espace intercostal ce qui explique les faibles élévations de température mesurées sur les côtes en utilisant cette technique.

Application clinique : loi de focalisation binarisée

Le retournement temporel est donc une méthode adaptée à la focalisation transcostale en améliorant la qualité de focalisation et en diminuant de manière significative l'échauffement de la cage thoracique durant le traitement. Mathématiquement, il s'agit de la meilleure technique adaptative pour épargner les côtes puisque le retournement temporel agit comme un filtre spatio-temporel adapté. Le rapport E_r est donc maximisé comme démontré précédemment [31]. Par contre cette méthode est assez difficile à mettre en place cliniquement. Dans sa version clas-

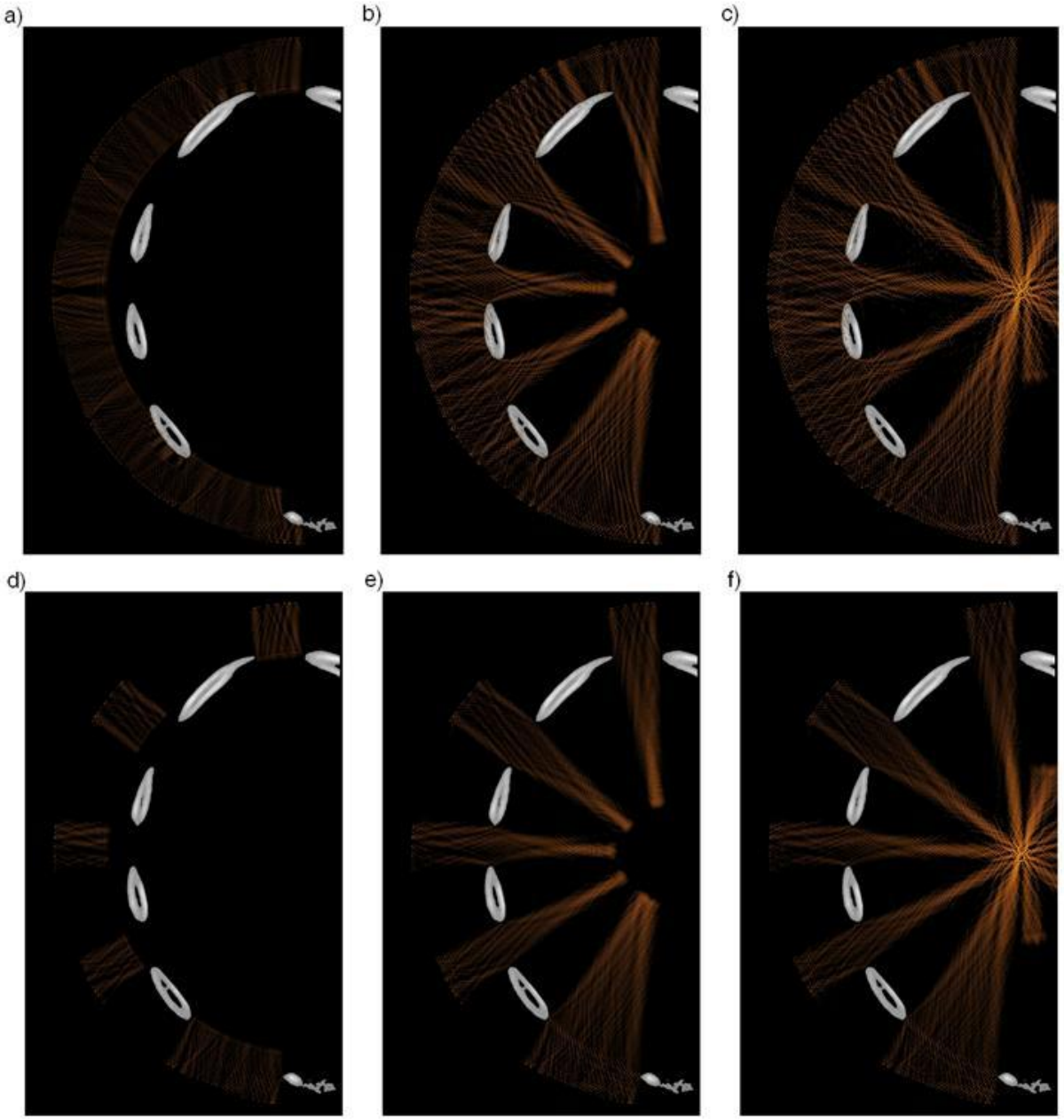


FIGURE 4.22 – *Images de la simulation de traitement (échelle logarithmique) : sans correction (a, b et c), en utilisant le retournement temporel (d, e et f).*

sique, cette technique est invasive et nécessite de placer un petit émetteur acoustique au point que l'on désire traiter. On pourrait vouloir utiliser le retournement temporel non-invasif décrit en 2.2, mais cela compliquerait la procédure (examen rayons X, problèmes de repositionnement) et l'allongerait considérablement ($\approx 1h$ de temps de calcul 2D pour cette configuration).

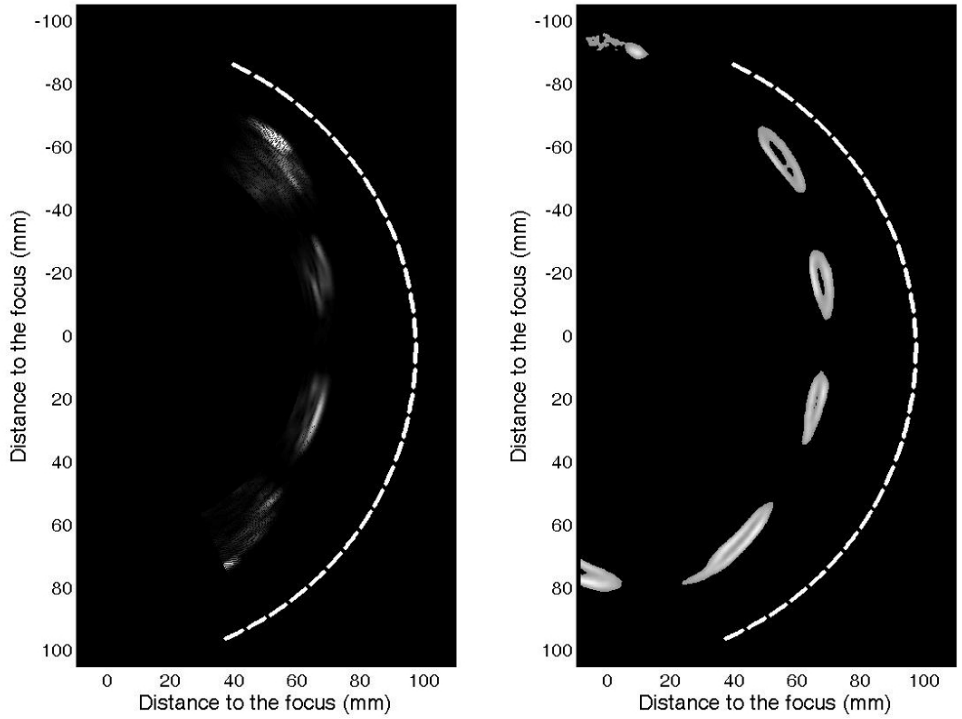


FIGURE 4.23 – *Séquence d'imagerie pulse-écho simulée avec un code 2D aux différences finies (a), configuration des côtes correspondantes (b).*

Dans le cas particulier des côtes, l'intérêt du retournement temporel réside dans le fait qu'il épargne les côtes (diminution de l'énergie dissipée dans l'os) et non dans l'amélioration de la qualité de focalisation (diffraction des côtes faible). En effet le maximum de pression est seulement augmenté de 1,73 dB en moyenne et sans correction des nécroses peuvent être induites. C'est pourquoi une autre approche peut être envisagée, en utilisant la capacité d'émission-réception de la sonde de thérapie. Dans un premier temps il faudra réaliser une imagerie en pulse-écho des côtes au moyen du réseau de thérapie afin de localiser les pièces osseuses.

La capacité du réseau d'imager la cage thoracique a tout d'abord été validée en simulations. 29 tranducteurs de 8 mm de diamètre actif sur une portion de cercle ont été modélisés. Des séquences d'imagerie pulse-écho ont été simulées avec une formation de voies uniquement en

réception (facilité d'utilisation, image immédiate), une image ainsi formée est présentée dans la figure 4.23 a). Cela correspond à la géométrie originale des côtes (figure 4.23 b).

Cette image est grossière mais les transducteurs placés en face des côtes sont identifiables. Au lieu d'émettre une loi sphérique avec la même phase et la même amplitude pour chaque élément du réseau, on peut éteindre les éléments placés en vis-à-vis des côtes. Ceci a été fait numériquement et le résultat est montré sur la figure 4.24. Grâce à cette approche les côtes ne sont pas insonifiées. Cependant le rapport d'énergie E_r (cf équation 4.8) est 13% plus faible qu'en utilisant le retournement temporel, vraisemblablement en raison de la diffraction engendrée par les ouvertures intercostales.

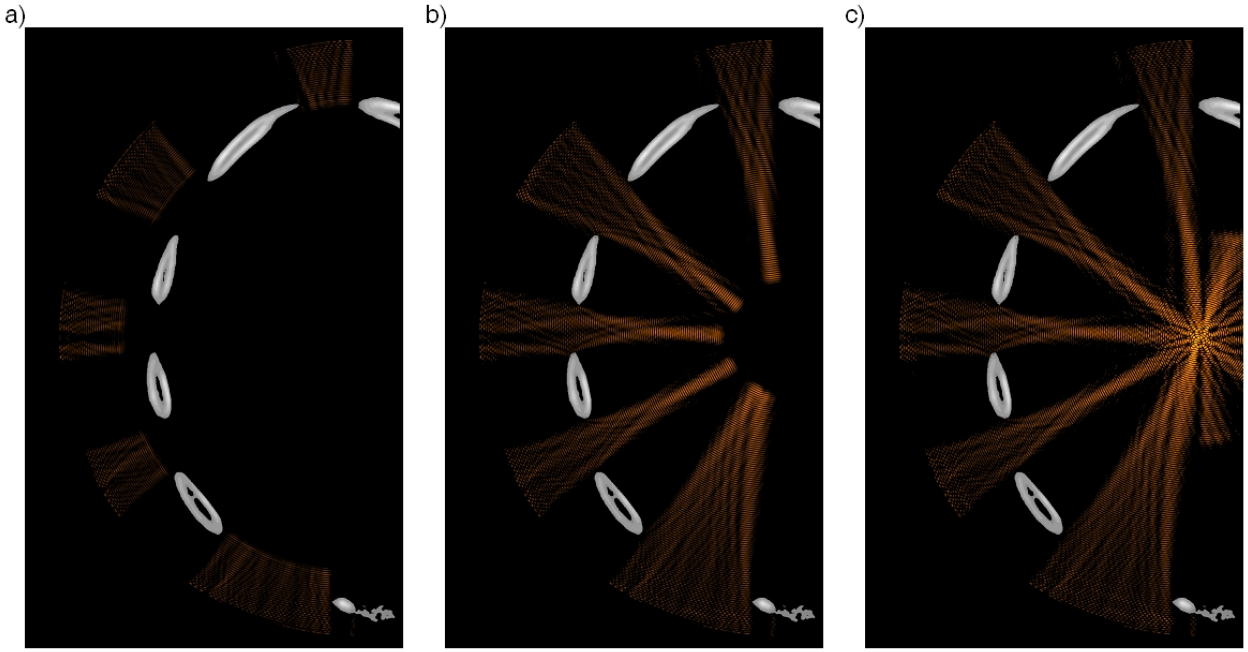


FIGURE 4.24 – *Images de la simulation de traitement (échelle logarithmique) en utilisant la loi de focalisation binarisée.*

Une expérience simple a été réalisée pour tester les capacités d'imagerie d'un transducteur du réseau de thérapie, et ainsi évaluer la faisabilité expérimentale de cette nouvelle approche. Des côtes sont placées entre deux éléments comme le montre la figure 4.25 a). Le premier transducteur peut être translaté le long de la cage thoracique afin de l'imager. La figure 4.25 b) montre que de tels transducteurs de thérapie peuvent aussi réaliser de l'imagerie ultrasonore : grâce à la bande passante de ces transducteurs, trois côtes sont clairement visibles.

En utilisant le second transducteur comme une source acoustique, on peut aussi enregistrer à chaque position du premier transducteur le profil du faisceau transmis à-travers les côtes. Ce

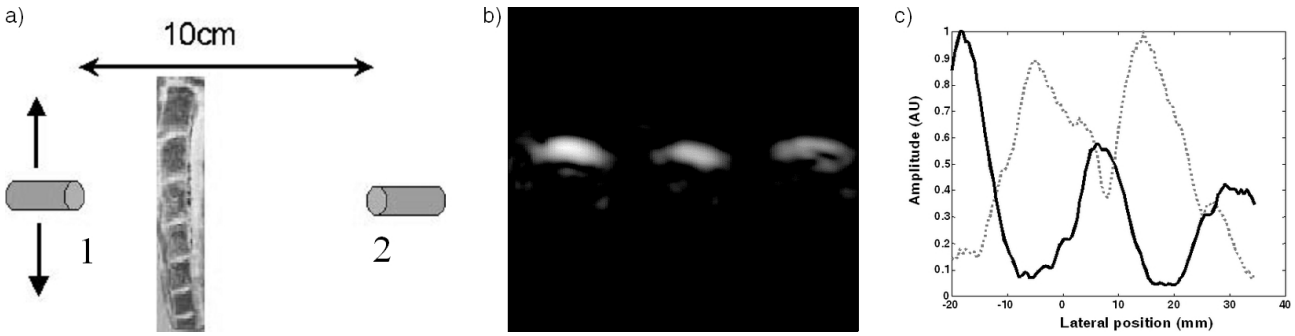


FIGURE 4.25 – *Dispositif expérimental (a). Image des côtes réalisée par le premier transducteur (b). Loi sphérique à haute dynamique (c).*

profil (ligne pointillée grisée) est comparé dans la figure 4.25 c) au profil obtenu par le procédé d'imagerie (ligne noire). Ces profils ont des variations opposées puisque la présence d'os donne un fort signal rétrodiffusé pour le processus d'imagerie tandis que le signal transmis est très atténué. En seuillant cette image, il est possible de localiser ces côtes et de déterminer un modèle basique de côtes ovoïdes entourées de tissus mous.

Dans la perspective d'utiliser ce mode couplé avec la correction du mouvement il nous faut évaluer la capacité d'angulation en utilisant la loi de focalisation binarisée. Pour cela on choisit de viser deux points distants de 1 *cm* et de 1,5 *cm* du foyer géométrique en appliquant une loi de retard cylindrique classique. Cette opération étant celle que nous réalisons lors de l'angulation pour le mode correction de mouvement (cf 4.2.3). La figure 4.26 montre le résultat de ces simulations. Ces deux lois de phase combinées nous permettent d'obtenir deux focalisations aux points désirés mais elles ne sont plus optimales. On remarque que certaines parties des côtes sont insonifiées et on imagine que cela a des répercussions sur la qualité de la focalisation et sur la dissipation de chaleur dans les zones osseuses. De même une dégradation de la qualité de focalisation est attendue.

Il nous faut dans un premier temps évaluer l'effet de la dissipation thermique de l'énergie acoustique déposée sur les côtes. Pour cela nous avons isoler une côte des simulations précédentes. La côte choisie est encadrée en blanc sur les figures 4.27 a) et d). Nous avons sélectionné celle-ci puisqu'elle est la plus insonifiée durant le traitement comme le montrent les agrandissements des figures 4.27 b) et e). Le champ de pression moyen dans cette pièce osseuse a été calculé en considérant que la pression au foyer était de 25 *bar*, ce qui constitue une valeur plutôt haute en hyperthermie. Les figures 4.27 c) et f) montrent ce champ de pression moyen. Pour une angulation de 1 *cm*, le champ de pression moyen dans la côte ne dépasse pas les 4 *bar* alors que ce dernier atteint des valeurs supérieures à 10 *bar* pour une angulation de 1,5 *cm*.

Une simulation de diffusion thermique a ensuite été réalisée. Nous avons choisi un temps d'exposition de 20 *s*, ce qui correspond à une séquence de tir forte en considérant la pression au foyer. Pour une angulation de 1 *cm*, à la fin de cette séquence la température au foyer atteint $80^{\circ}C$ pour une dose thermique d'environ 5.10^4 *min* en temps équivalent à $43^{\circ}C$. La prédiction

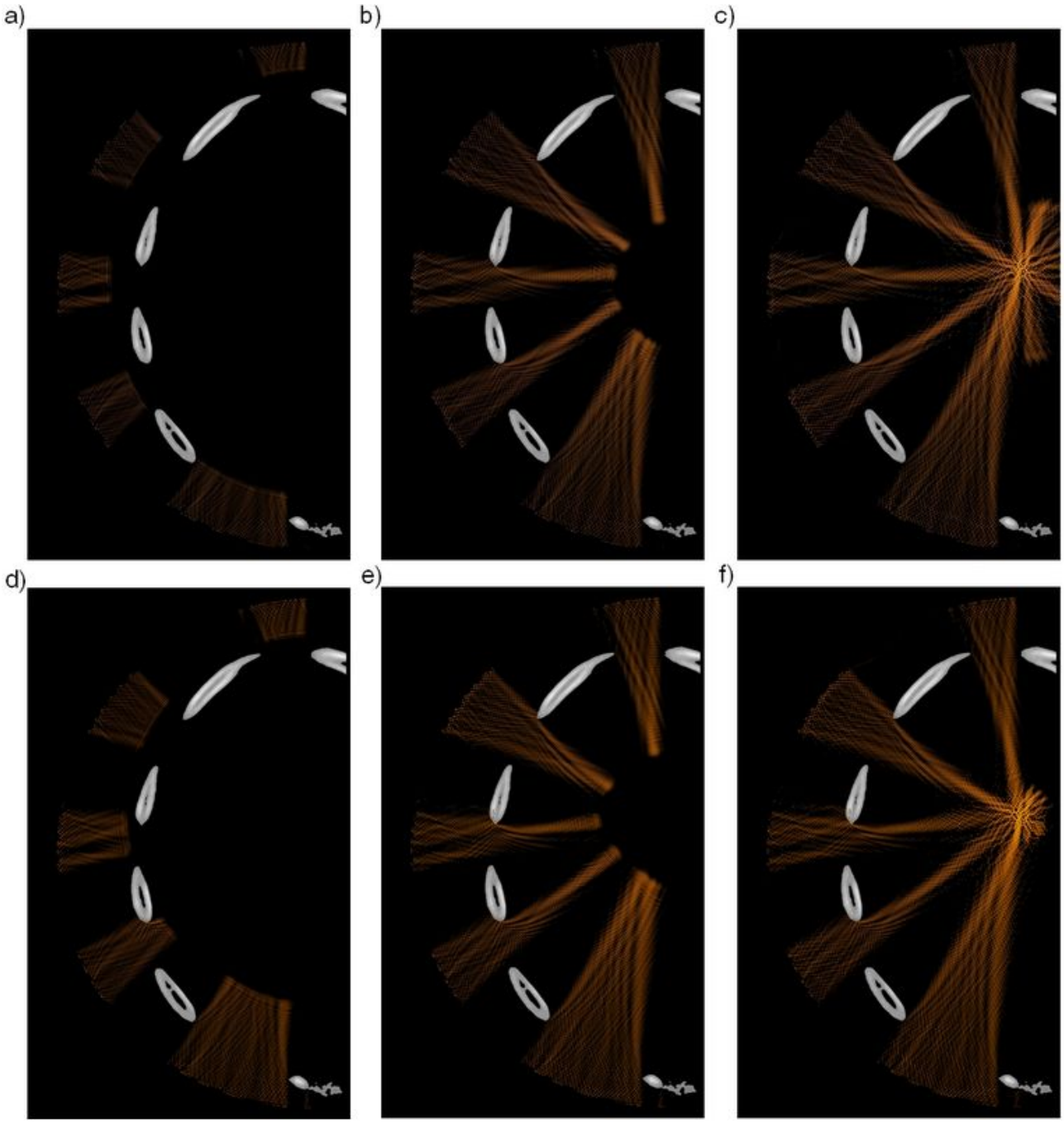


FIGURE 4.26 – *Images de la simulation de traitement (échelle logarithmique) en utilisant la loi de focalisation binarisée et en angulant électroniquement la position du foyer. Série a) à c), angulation de 1 cm dans le plan focal. Série d) à f), angulation de 1,5 cm dans le plan focal.*

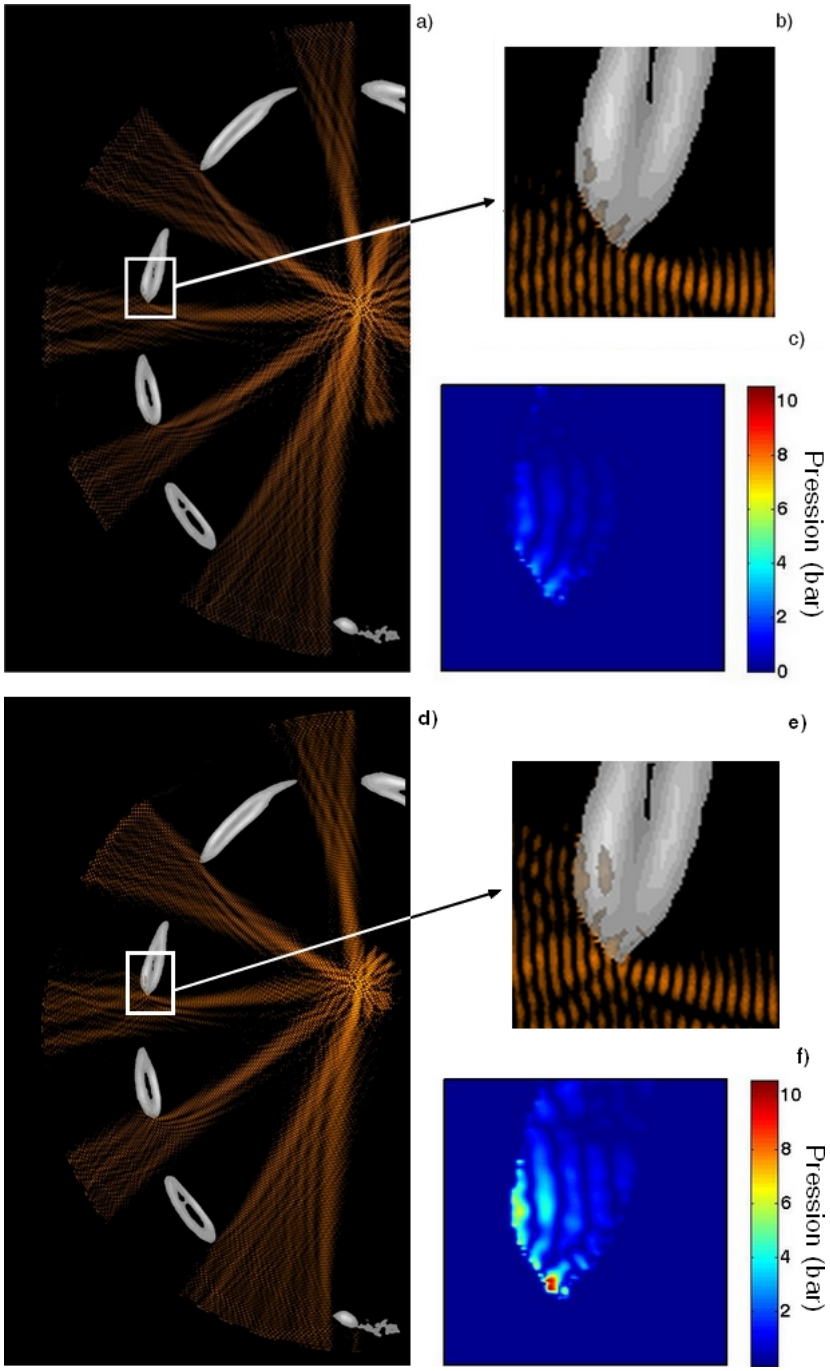


FIGURE 4.27 – *Exemple du champ de pression moyen lors du traitement sur une côte sélectionnée en angulant électroniquement la position du foyer. Série a) à c), angulation de 1 cm dans le plan focal. Série d) à f), angulation de 1,5 cm dans le plan focal. La pression au foyer étant fixée à 25 bar.*

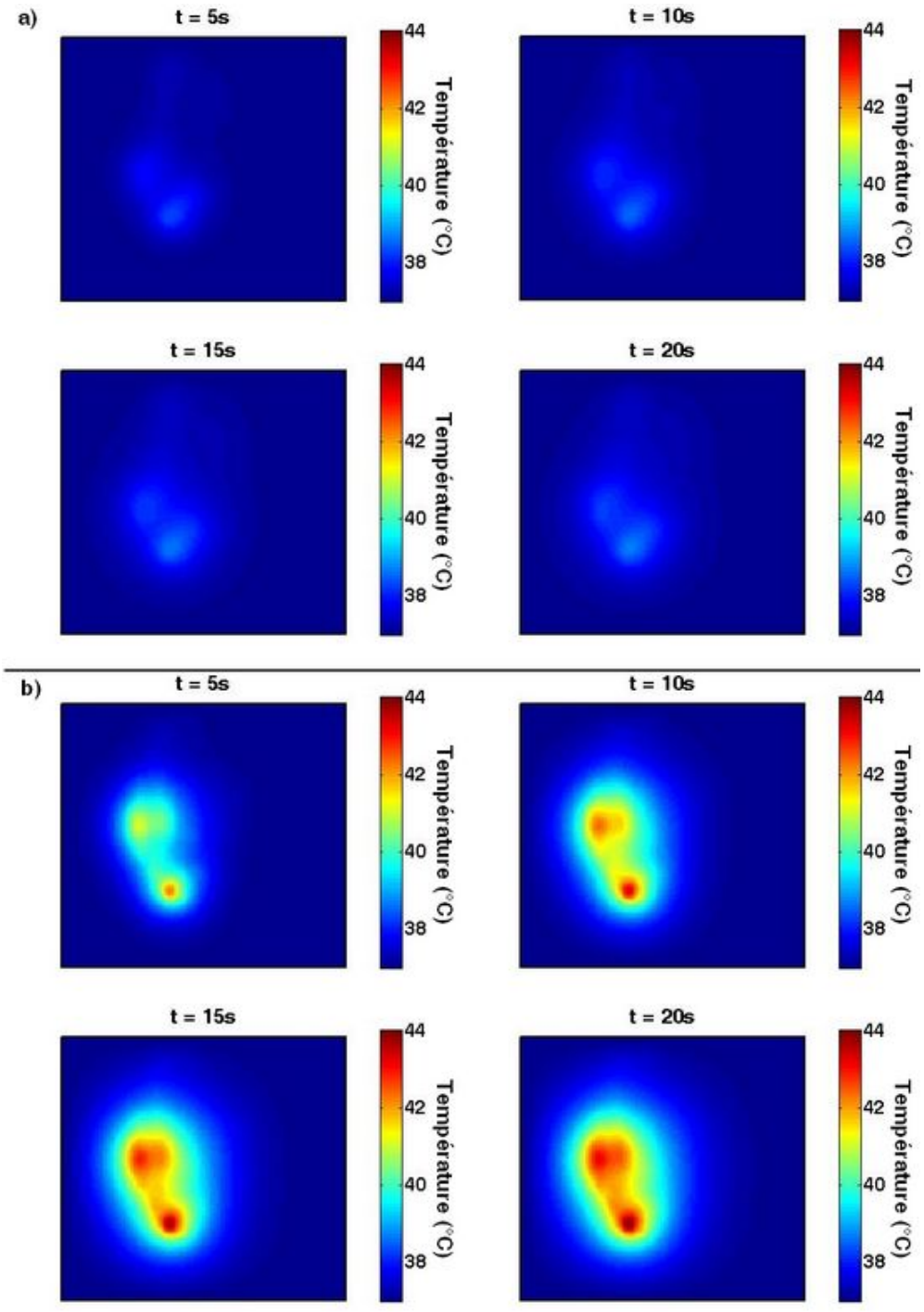


FIGURE 4.28 – *Echauffement de la côte résultat pour une séquence de tir de 20 s. Série a), angulation de 1 cm dans le plan focal. Série b), angulation de 1,5 cm dans le plan focal.*

de l'élévation de température est montrée sur la figure 4.28 a). La température atteint une valeur maximale de $39,14^{\circ}C$ au bout de 20 s. Bien que la dissipation de température soit plus importante qu'en visant le foyer géométrique ($\Delta T_{max} = 0,4^{\circ}C$), l'élévation reste très localisée et la température bien inférieure à $43^{\circ}C$. En dessous de $43^{\circ}C$ aucun changement irréversible n'intervient dans les tissus biologiques. L'utilisation de la loi de phase binarisée est acceptable pour des angulations inférieures ou égales à 1 cm.

Par contre, pour une angulation de 1,5 cm, l'élévation de température est beaucoup plus importante (cf figure 4.28 b). Au bout de 20 s la température maximale est égale à $44,05^{\circ}C$. Cet accroissement était prévisible en raison de la différence de niveau de pression dans les parties osseuses entre ces deux choix d'angulation. Il est donc impossible d'envisager d'utiliser cette méthode pour des valeurs d'angulation supérieure à 1 cm.

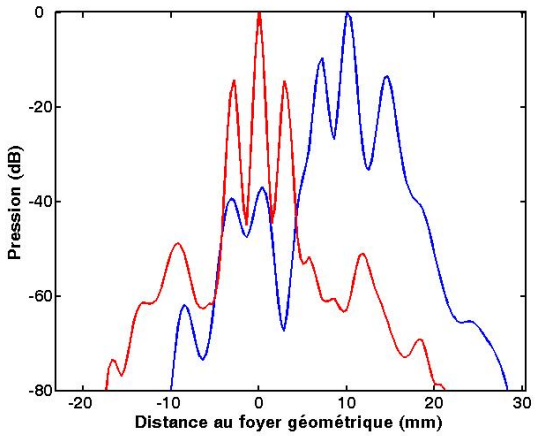


FIGURE 4.29 – *Distributions de pression simulées (en dB) le long de l'axe horizontal du plan focal en utilisant la loi de focalisation binarisée (courbe rouge) et la loi de focalisation binarisée angulée de 1 cm (courbe bleue).*

Il nous reste maintenant à quantifier la dégradation de la qualité de focalisation lorsque l'on angule de 1 cm. La figure 4.29 montre les distributions de pression le long de l'axe horizontal pour la loi de focalisation binarisée et cette même loi angulée électroniquement de 1 cm. On note une légère dégradation de la qualité de focalisation. Lorsque l'on vise le foyer géométrique de notre réseau, les lobes secondaires sont de l'ordre de -14dB. En angulant de 1 cm, ces lobes remontent à -9dB. On s'attend donc à ce que les nécroses induites soient moins bien définies que dans des séquences d'hyperthermie classique (sans mouvement et sans paroi osseuse).

4.3.4 Discussion

De manière à optimiser le rapport E_r, il serait aussi possible de faire du retournement temporel non-invasif au lieu de simplement éteindre certains transducteurs. La propagation du signal originaire du point visé pourrait être simulée en utilisant le code numérique aux différences finies Acel© (retournement temporel non-invasif, cf 2.2) dans le modèle simple des ovoïdes intégrées dans les tissus mous. Les problèmes restants sont le temps de calcul nécessaire pour simuler cette propagation ($\approx 1h$) avec le code élastique et la nécessité d'un scanner X préopératoire couplé à un système de repositionnement. Une première phase en pulse écho est ici plus intéressante, puisqu'on ne cherche finalement pas à corriger les aberrations de l'os (comme dans le cas du crâne) mais seulement à éviter le passage du faisceau ultrasonore à travers l'os. De plus, contrairement au cas du crâne, où l'organe ciblé et la paroi osseuse sont immobiles, les côtes ainsi que le foie subissent des mouvements importants qui ne seraient pas pris en compte. Une approche basée sur l'utilisation tout ultrason pourrait à terme déboucher sur une correction temps-réel de ces mouvements. Le gain est trop faible par rapport aux difficultés de mise en place supplémentaire.

Une autre approche pourrait consister à placer un jeu de sources virtuelles dans l'espace intercostal de manière à forcer le faisceau à aller vers ces sources sans insonifier les côtes. Botros *et al.* [110, 111] ont proposé d'utiliser ce qu'ils appellent des "réseaux virtuels hybrides" faits de telles sources. Pour cela, ils ont proposé de résoudre la synthèse optimale de la pression complexe dans le plan du réseau virtuel tout en minimisant les dépôts d'énergie sur les côtes. La pseudo-inversion est basée sur une pondération que l'on peut ajuster pour favoriser le fait d'épargner les côtes ou la qualité de focalisation. Ce serait au praticien de jouer sur ce facteur de pondération lors de la préparation du traitement. Comme le retournement temporel est un filtre adapté, en favorisant la préservation des côtes le réseau virtuel hybride présentera la même solution que le retournement temporel. Mais si le praticien souhaite augmenter encore plus la température au foyer, il pourra utiliser cette méthode hybride avec le risque d'augmenter la chaleur dissipée dans la cage thoracique.

Le retournement temporel semble être la technique la plus intéressante pour focaliser à-travers la cage thoracique pour des applications cliniques. La qualité de focalisation est optimale tandis que l'élevation de température sur la surface des côtes est négligeable ($0,3^{\circ}C$ en moyenne). L'insonification des côtes peut être réduite considérablement de manière non-invasive en éteignant les transducteurs placés en vis-à-vis de ces dernières. Comme nous l'avons montré, les capacités d'imagerie de notre réseau de thérapie permettent de localiser la surface externe de la cage thoracique et la position des os apparait clairement. De plus, il est envisageable d'utiliser cette technique non-invasive et d'anguler électroniquement le faisceau de 1 cm. Ceci nous permettrait théoriquement d'insonifier à-travers les côtes tout en corrigeant le mouvement de l'organe ciblé sans causer de dommage aux tissus biologiques.

4.4 Traitement de tumeurs étendues

4.4.1 Mode spirale

La taille des tumeurs solides du foie candidates à un traitement HIFU est de l'ordre du cm^3. Dans la plupart des cas, la zone à insonifier sera donc plus volumineuse que la résolution de notre dispositif. De manière à balayer toute la zone choisie, nous utiliserons une angulation électronique du faisceau ultrasonore. Notre système est capable d'anguler électroniquement le faisceau sans risque pour le patient sur un cercle de 2cm de diamètre dans le plan focal (cf partie 4.3.3). Cette angulation est la somme de l'angulation due à la correction de mouvement et de l'angulation due à la trajectoire en spirale. L'absorption dans les tissus est posé égale à 0,06 $dB.cm^{-1}.MHz^{-1}$ soit en moyenne 3 à 4 fois inférieure à celle dans l'os. Pour les séquences proposés ici l'échauffement au niveau de la peau serait négligeable (pression maximale au niveau de la peau inférieure à 10 *bar* et présence d'un système de couplage/refroidissement). Les exemples de brûlures superficielles répertoriées dans la littérature sont dues à une accumulation d'énergie acoustique dans les zones osseuses et en se restreignant à ce cercle d'angulation l'échauffement de ces zones est largement contrôlé (cf figure 4.28).

En contre-partie, nous devons maintenant nous préoccuper de la diffusion thermique intervenant durant le traitement. Comme l'a précédemment montré Salomir *et al.* [130, 131], il est possible d'utiliser cet effet de manière constructive. En supposant cette diffusion uniforme, la trajectoire idéale du faisceau ultrasonore est une spirale. La chaleur est tout d'abord déposée sur la région centrale, la périphérie étant couverte en dernier. La figure 4.30 montre un exemple de dépôt en spirale en utilisant une simulation aux différences finies (discrétisation de l'équation de la chaleur définie en 3.2.3). De plus, comme le montre la simulation, cette méthode permet de déposer uniformément l'énergie durant le traitement. Le but est surtout de déposer l'énergie en premier lieu au centre pour que la diffusion préchauffe les prochaines zones à nécroser. De plus la température de la zone centrale est homogène, cette dernière n'étant pas affectée par la diffusion. Nous approximerons dans un premier temps la spirale, en nous contentant de chauffer par cercles concentriques. Comme la résolution de notre dispositif est de l'ordre du mm, et dans le cadre idéal, sans perte d'énergie, la répartition des points serait comme sur la figure 4.31 a).

Nous avons choisi de ne pas jouer sur l'amplitude des signaux d'émission, tout du moins pas pour le mode spirale. Par contre nous allons modifier la densité de point en fonction du rayon : le pas angulaire se réduit avec le rayon. C'est-à-dire qu'au lieu de poser $d\theta = \frac{dx}{R}$, on pose $d\theta = \frac{Idx}{R}$ avec $I = 1 - \beta R$. On se limite à $R < 6mm$ compte tenu des capacités d'angulation de la sonde 192 éléments. En prenant $\beta = 10\%.mm^{-1}$ comme l'expérience de la partie 4.1.4 la répartition des impacts se trouve modifiée comme le montre la figure 4.31 b).

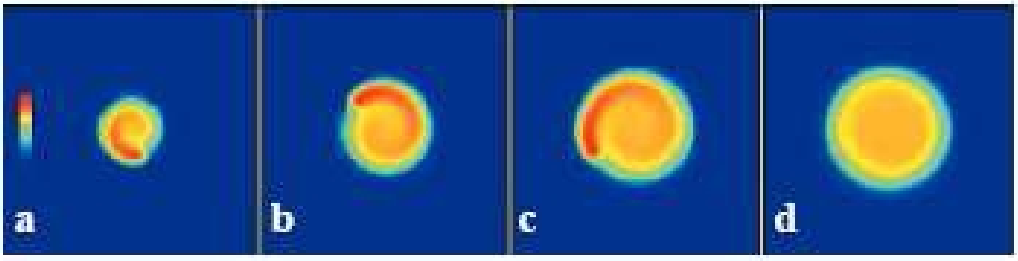


FIGURE 4.30 – *Evolution de la température simulée dans le plan focal. L'absorption des ultrasons et la diffusion thermique ont été supposées homogènes. (a) 25% du traitement (b) 50% (c) 75% (d) 100%.*

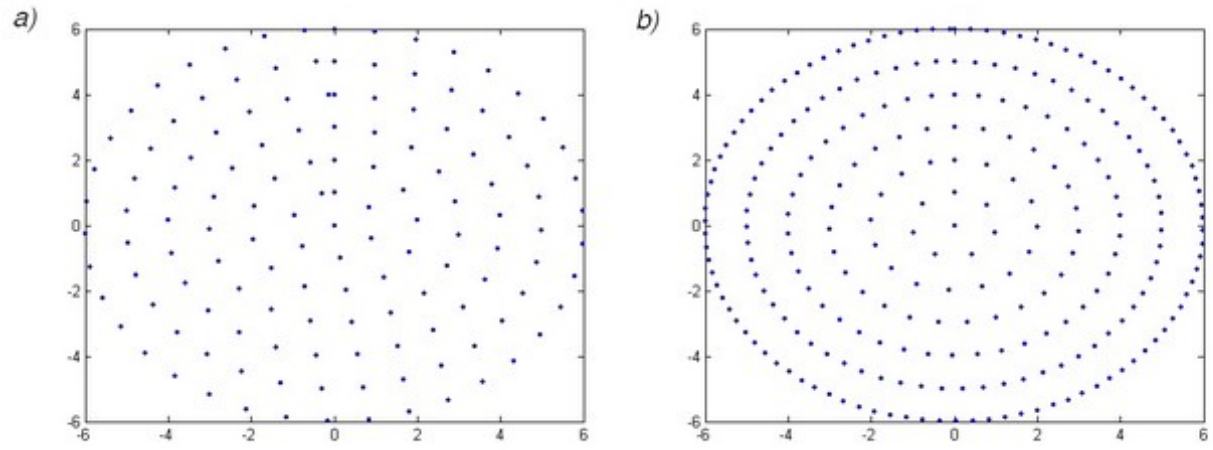


FIGURE 4.31 – *(a) Répartition en cercles concentriques des différents impacts en mm. (b) Positions adaptées des différents impacts en mm pour compenser la perte d'énergie par angualtion.*

4.4.2 Expérience in-vitro

Afin de tester le mode spirale, nous avons utilisé un papier thermique dont la température de transition se situe aux alentours de $40^{\circ}C$, ce qui va nous demander une puissance émise plus faible (tirs à 20%-25% du maximum d'amplitude). Nous avons disposé ce papier entre deux plaques de plexiglas vissées. Nous lançons ensuite la séquence d'angulation électronique en spirale. La série de figures 4.32 montre cette expérience.

Cette expérience a donc été faite à plus faible puissance. De plus la présence de plexiglas biaise aussi le résultat, ce dernier ayant une conductivité thermique beaucoup plus élevée que l'eau. Cette réalisation ne nous en aide en rien pour conclure quant aux puissances à appliquer. Par contre nous voyons, tout de même, qu'avec notre pas se réduisant avec l'augmentation du rayon, nous arrivons à déposer l'énergie de manière assez homogène durant le traitement.

4.5 Conclusion

Cette étude préliminaire a permis de mettre en place trois modules différents pour la thérapie par ultrasons des organes abdominaux. Le suivi en temps réel et en 3D d'un organe comme le foie a pu être validé *in-vitro* et *in-vivo*. Nos deux prototypes thérapeutiques utilisés sont capables d'actualiser la position de la zone déterminée tous les dizièmes de seconde. Ceci nous donne une précision spatiale de l'ordre du millimètre, compte tenu de la vitesse de déplacement moyenne des organes abdominaux. Le faisceau ultrasonore est angulé électroniquement durant le traitement afin que le foyer suive le déplacement de la zone ciblée, ce qui permet de s'affranchir des problèmes dus aux mouvements respiratoires du patient.

Grâce à la formation de voie et le retournement temporel nous avons réussi à focaliser à-travers une cage thoracique. Cette méthode permet une bonne qualité de focalisation tout en évitant d'insonifier les côtes. Ainsi, l'élévation de température sur la surface des côtes est négligeable (en moyenne $0,3^{\circ}C$). Cette élévation de température peut aussi être réduite en déterminant de manière non-invasive quels sont les transducteurs en vis-à-vis de côtes et en les éteignant. Les capacités d'imagerie de notre sonde multi-éléments permettent de localiser la surface extérieure des côtes.

Un dernier mode permettant d'insonifier de larges zones en optimisant le temps de traitement a aussi été validé. Une insonification en spirale permet d'utiliser l'effet de diffusion thermique de manière constructive. Cette méthode permet aussi d'assurer une température homogène dans la zone centrale.

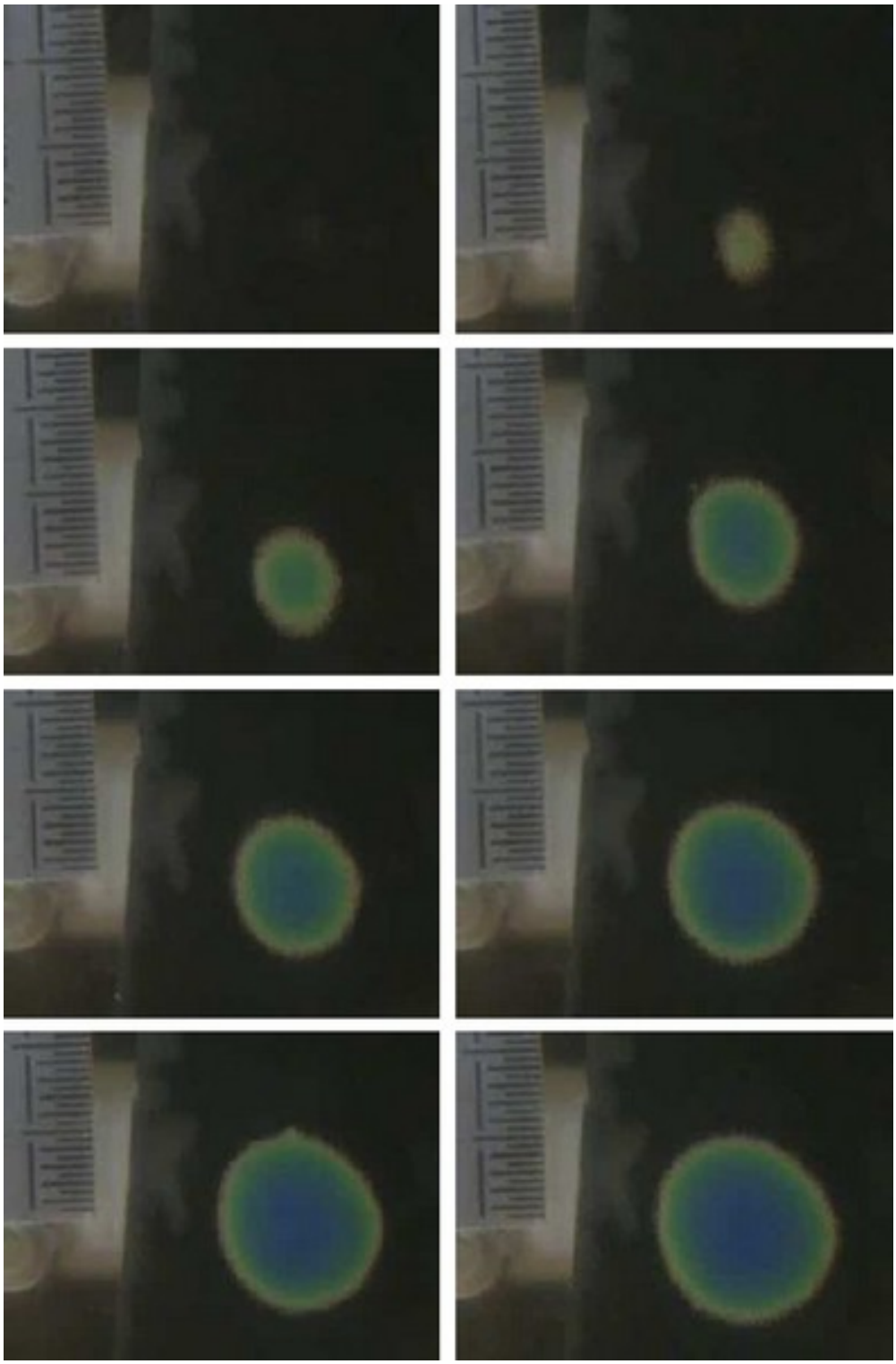


FIGURE 4.32 – *Formation d'une spirale (Ø= 1,2 cm), la graduation montre un cm.*

Chapitre 5

Focalisation transcostale avec correction temps-réel du mouvement et nécrose en spirale

Lors du chapitre précédent, nous avons vu trois applications dédiées à la thérapie ultrasonore des organes abdominaux. Dans ce chapitre, nous développons un protocole complet rendant cette thérapie possible. Ce protocole est testé *in-vitro* afin de valider le potentiel de cette méthode en dépit des contraintes imposées.

5.1 Introduction

Les différents modules ayant été testés indépendamment lors du chapitre 4, une expérience *in-vitro* a été réalisée pour s'assurer de la faisabilité d'un protocole opératoire complet transcostal non-invasif pour la thérapie abdominale. Comme nous l'avons vu dans les parties 4.1.1 & 4.1.2 la thérapie ultrasonore transcostale est actuellement limitée par la dissipation de chaleur dans la cage thoracique et les mouvements des organes dus à la respiration durant le traitement. Il s'agit de vérifier que tous ces modules peuvent fonctionner de manière conjointe. C'est-à-dire de vérifier que notre système est capable de suivre le mouvement du foie à travers la cage thoracique, tout en évitant d'insonifier les parties osseuses et d'élargir la zone de traitement au moyen d'une insonification en spirale.

L'effet de réduction de dissipation de chaleur au cours du traitement a déjà été vérifié précédemment (cf 4.3), c'est pourquoi nous ne l'étudierons plus dans cette section. Nous étudierons simplement le fonctionnement des modes correction de mouvement et spirale malgré les contraintes supplémentaires imposées par la présence des côtes, c'est-à-dire la diffraction engendrée par la cage thoracique et l'extinction de certaines voies.

5.2 Intégration au système de thérapie

5.2.1 Montage expérimental

La sonde thérapeutique 300 éléments est fixée à un large réservoir empli d'eau dégazée et déionisée. Des côtes humaines (de largeur eviron égale à 1 cm) sont disposées sur un cadre dans une configuration proche d'une cage thoracique humaine (espace intercostal environ égal à 2 cm). La figure 5.1 montre la configuration réelle d'une cage thoracique humaine. L'ensemble est fixé face au prototype de thérapie ultrasonore commme le montre la figure 5.2 de manière à reproduire les conditions réelles du traitement d'un patient.

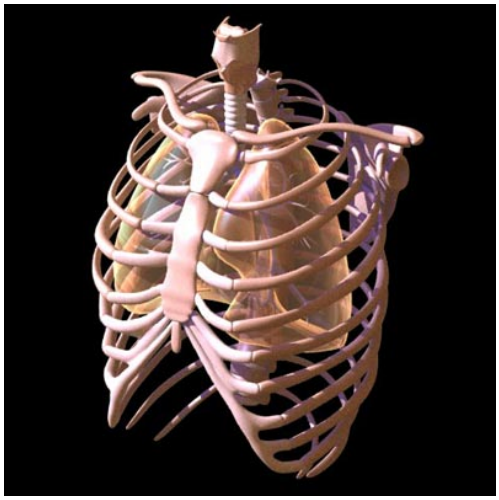


FIGURE 5.1 – *Configuration de la cage thoracique humaine.*

Afin d'affiner le réalisme de cette expérience *in-vitro*, nous confectionnons un gel en gélatine quasiment transparent aux ultrasons et d'impédance acoustique proche de celle de l'eau dans lequel on inclut des particules de cellulose qui joueront le rôle de diffuseurs de Rayleigh (8% en masse de gélatine et 2% en masse de cellulose, $T^{max}_{chauffe} = 90^{\circ}C$). Ceci afin de reproduire la succession de couches : côtes, tissus mous puis foie. Ce gel servira au suivi des mouvements directement en amont de l'échantillon de foie de veau. L'échantillon de foie est disposé derrière le gel comme le montre la figure 5.3. Le suivi du mouvement ne peut s'effectuer directement dans la zone focale ou en arrière de cette zone à cause des effets de lentilles thermiques causés par l'échauffement local des tissus. La célérité du son varie avec la température selon la relation linéaire suivante jusqu'à $50^{\circ}C$ [132] :

$$c(z) = c_0(1 + \beta(z)\delta T(z)), \tag{5.1}$$

où $\beta(z)$ dépend du milieu. Ce terme est par exemple positif pour le muscle et négatif pour la graisse. Il en résulte un mouvement apparent des diffuseurs ultrasonores dû à un changement de

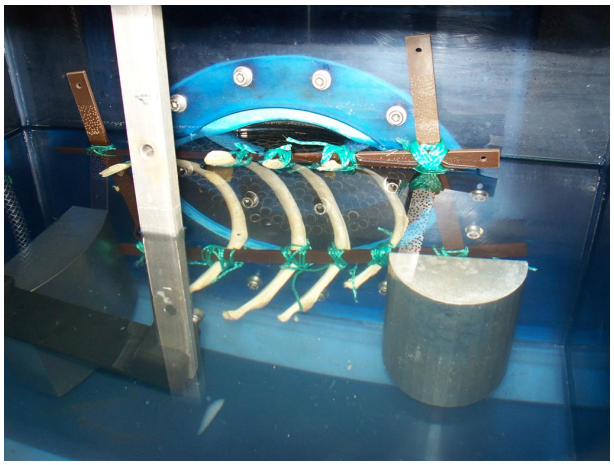


FIGURE 5.2 – *Montage expérimental : côtes humaines placées en face de la sonde thérapeutique.*

température c'est pourquoi l'estimation du mouvement global de l'organe visé doit s'affranchir de cet effet de lentille thermique.

5.2.2 Protocole complet

La première partie du protocole consiste à déterminer quels sont les éléments de la sonde de thérapie en vis-à-vis des côtes qu'il faudra éteindre pour limiter la dissipation thermique dans les os. Nous avons vu dans la partie 4.3 que les transducteurs que nous utilisons sont capables d'imager correctement la cage thoracique. Cependant, notre électronique ne nous permet pas de réaliser cette imagerie en réflexion. En effet, sur les 300 voies électroniques, seules 80 sont capables de réaliser des séquences d'émission / réception. C'est pourquoi cette étape sera réalisée en utilisant une imagerie de transmission. Pour ce faire, l'hydrophone aiguille est placé au foyer et l'ombre des côtes est imagée en transmission. Ces données déterminent quelles sont les voies à éteindre pour ne pas échauffer les côtes durant le traitement. Une fois cette phase terminée, nous mettons en place l'ensemble gel / foie de manière à ce que l'interface se trouve dans le plan focal (cf figure 5.3).

Nous programmons ensuite le moteur trois axes sur lequel l'ensemble gel / foie est monté pour que ce dernier décrive un mouvement proche de celui observé *in-vivo* : le mouvement exact du moteur lors de l'expérience est celui qui est décrit par la figure 5.4.

La séquence complète du protocole complet de thérapie transcostale est donc une évolution du protocole de suivi du mouvement présenté dans la section 4.2.3 (cf figure 4.14). Au préalable, il faudra effectuer une première phase d'imagerie grossière des côtes. Au moyen de cette dernière, on détermine le front d'onde binarisé à émettre. Dernièrement les lois de phase pour chaque point de la spirale en fonction du temps doivent être calculées. Une fois ces trois phases d'initialisation effectuées, la phase principale peut être lancée. Durant chaque cycle de 100 ms, le mouvement de l'organe ciblé est estimé durant les 20 premières ms. Ce déplacement estimé

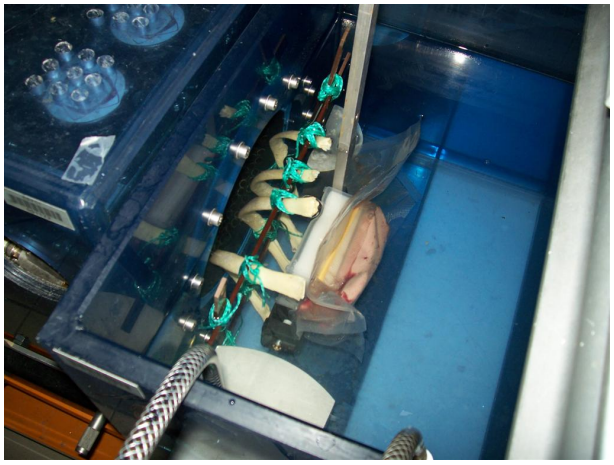


FIGURE 5.3 – *Montage expérimental : l'ensemble gel / foie est placé derrière les côtes de manière à ce que l'interface soit dans le plan focal.*

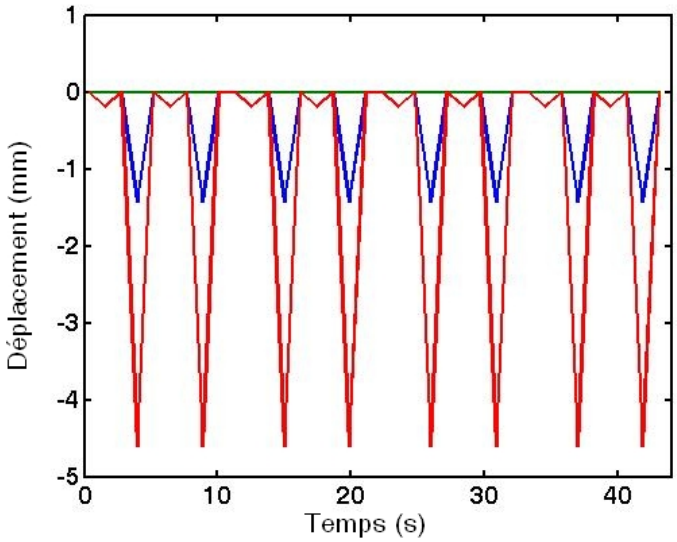


FIGURE 5.4 – *Mouvement en 3D du moteur programmé. Ce mouvement est une approximation du mouvement estimé in-vivo lors des expérimentations sur des porcs anesthésiés et ventilés (cf 4.2.2).*

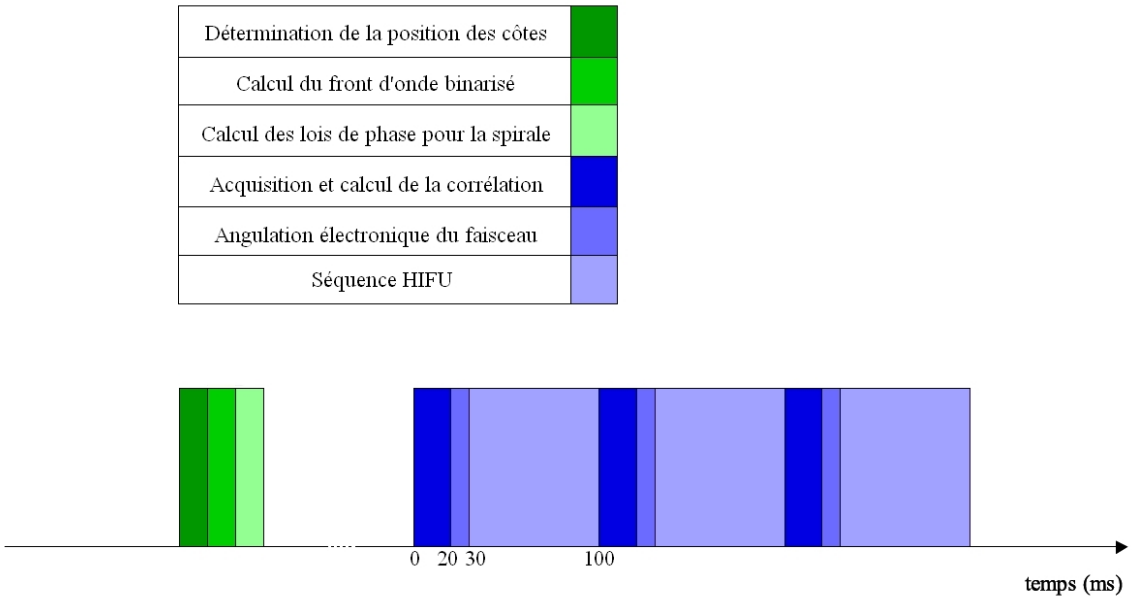


FIGURE 5.5 – *Protocole complet de thérapie transcostale.*

est ajouté à la valeur de l'angulation nécessaire pour viser le point de la spirale correspondant ($\tilde{1}0$ ms). Enfin un front d'onde de forte intensité est appliqué durant 70 ms. Les étapes de ce protocole sont résumés par la figure 5.5.

5.3 Expériences et résultats

Dans un premier temps nous avons voulu vérifier que malgré la présence des côtes, le réseau de thérapie était tout de même capable d'estimer précisément le mouvement de l'organe placé en face de lui. Nous avons donc tracé au cours du temps les mouvements enregistrés par notre système sur les trois axes. Ce mouvement enregistré correspondera exactement à l'emplacement de la tache focale lors de l'angulation. Il est donc important de s'assurer que la différence entre le mouvement réel et le mouvement estimé est inférieur à la résolution de notre dispositif ($\approx$ 1,5 mm). Ce mouvement estimé à travers les côtes est représenté sur la figure 5.6.

On note une légère corrélation entre les trois axes due à l'algorithme de résolution, le léger mouvement antérieur-postérieur (en vert) ayant été supprimé lors de la programmation du moteur. Toutefois ce mouvement artefact détecté par notre système est inférieur à 0,4 mm ce qui ne gênera aucunement durant le traitement. On remarque aussi un léger décalage temporel sur le mouvement latéral (en bleu) et un faible écart au niveau de l'amplitude du mouvement supérieur-inférieur (de l'ordre de 0,3 mm). La figure 5.7 montre l'erreur d'estimation du mouvement sur chaque axe au long de quatre cycles de mouvement. Le tableau 5.1 récapitule la valeur moyenne, la variance et la valeur maximale de l'erreur sur chaque axe. Globalement,

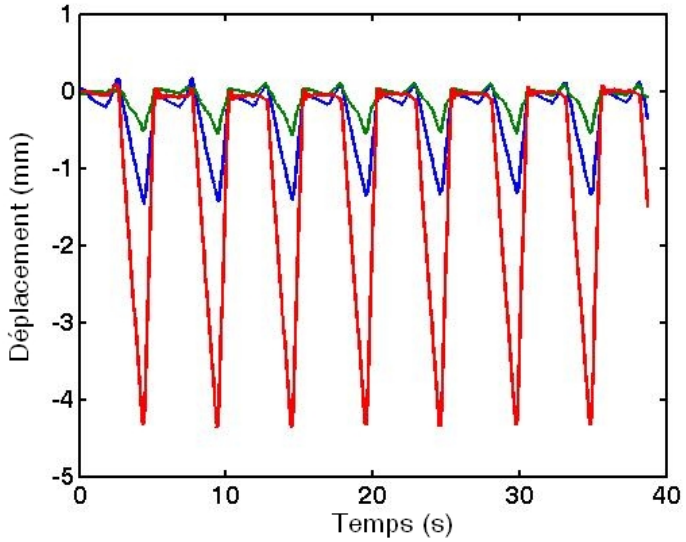


FIGURE 5.6 – *Mouvement 3D estimé à travers les côtes par notre réseau de thérapie.*

l'estimation du mouvement est très satisfaisante en considérant la contrainte supplémentaire des côtes, toutes ces erreurs étant inférieures à la résolution de notre dispositif.

Type de mouvement	Δx_{moy}	Variance	Δx_{max}
Supérieur-inférieur	$0,024\,mm$	$0,020\,mm$	$0,079\,mm$
Latéral	$0,068\,mm$	$0,057\,mm$	$0,225\,mm$
Antérieur-postérieur	$0,091\,mm$	$0,097\,mm$	$0,409\,mm$

TABLE 5.1 – *Récapitulatif de l'erreur d'estimation sur chaque axe.*

Une première série d'expériences est lancée. Sur une première ligne, on effectue tous les centimètres une nécrose à une amplitude de tir différente. Les amplitudes de tir sont décroissantes de 60% à 30% du maximum par pas de 10%, le temps d'exposition est fixé à 10 s. La ligne supérieure est effectuée avec la correction de mouvement en temps réel, la ligne inférieure sans. La figure 5.8 montre une expérience. On remarque que la résolution des nécroses avec correction est moins nette, ceci étant le fait de la diffraction des côtes (effet non corrigé par notre méthode). Nous observons bien une décroissance de la taille des nécroses avec la décroissance de l'amplitude d'émission. Les trous apparaissants étant dus à de la cavitation apparue durant le traitement. En comparaison de la série sans correction, le gain en précision est sensible. Par contre sans correction du mouvement les nécroses sont allongées à cause du mouvement de l'échantillon. L'intensité des nécroses est bien proportionnelle à l'amplitude d'émission et elles sont beaucoup plus définies pour la ligne avec correction du mouvement. En effet, l'énergie acoustique est uniquement concentrée sur le point visé. C'est d'ailleurs pourquoi les deux tentatives à 30% et 40% d'amplitude sans correction ne donnent pas de nécroses, l'énergie acoustique

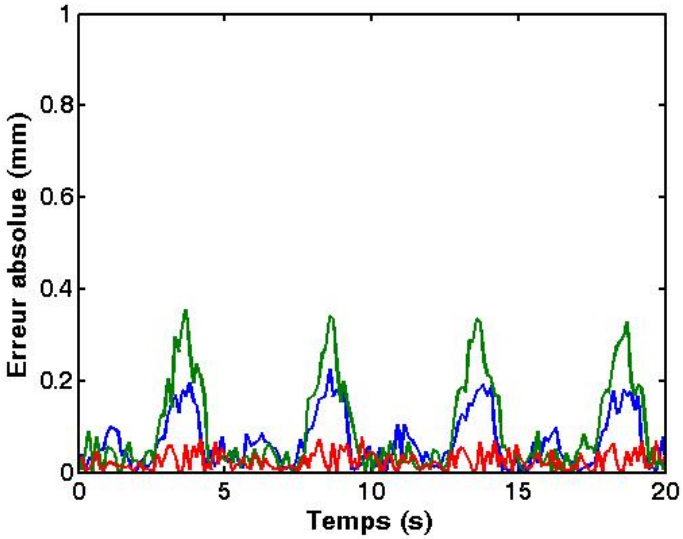


FIGURE 5.7 – *Erreur absolue en mm sur chacun des axes au long des quatre premiers cycles de mouvement.*

étant trop dispersée pour dépasser le seuil de nécrose.

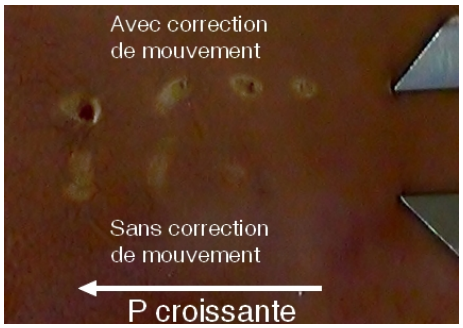


FIGURE 5.8 – *Expériences in vitro de focalisation transcostale avec et sans correction de mouvement : Deux séries de tirs à amplitude variable (de 60% à 30% de gauche à droite). La ligne supérieure est réalisée avec correction de mouvement, la ligne inférieure sans. Le pied à coulisse mesure 1 cm.*

Nous avons ensuite voulu tester la reproductibilité de notre protocole sur un simulation de traitement réel. Pour cela le mouvement du moteur a été lancé sur une très longue période indépendamment des séquences de suivi et de tir (cf photographie 5.9 de gauche). La ligne supérieure est faite avec un temps d'exposition court (5 s) mais une amplitude de tir assez forte (de 45% à 60% par pas de 5% de gauche à droite). On note un effet important de cavitation. Pour les deux lignes inférieures nous avons baissé cette amplitude (de 30% à 45% par pas de 5%) et augmenté le temps d'exposition (15 s). La cavitation a été largement contrôlée par ce biais et

les nécroses sont tout aussi définies. La reproductibilité est satisfaisante malgré les contraintes supplémentaires imposées par notre protocole. Un exemple de cette dernière séquence sans correction de mouvement a aussi été effectué et le résultat est visible sur la photographie 5.9 du milieu.

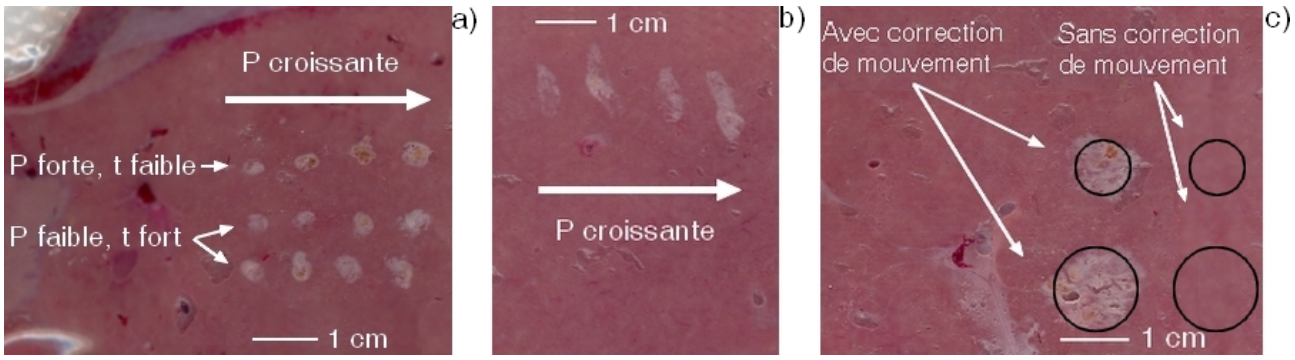


FIGURE 5.9 – *Photographie de gauche : Test de reproductibilité en condition réelle. Séquence pour la ligne supérieure : 45% à 60% par pas de 5% pour 5 s d'exposition. Séquence pour les deux lignes inférieures : 30% à 45% par pas de 5% pour 15 s d'exposition. Photograhie du milieu : Séquence identique à celle des deux lignes inférieures sans correction. Photographie de droite : Quatre séquences de traitement en spirale (avec correction à gauche, sans correction à droite), 30% d'amplitude, 5 s d'exposition par point, Ø= 0,8 cm en haut, Ø= 1,2 cm en bas. Les cercles noirs représentent la taille théorique des nécroses.*

Dernièrement nous avons voulu tester la capacité d'angulation de notre dispositif malgré la présence de la cage thoracique. Nous avons donc effectué quatre séquences en spirale. Les paramètres sont constants pour les quatre séquences : 30% d'amplitude et 5 *s* d'exposition pour chaque point. Pour compenser les pertes d'énergie à cause de l'angulation, la densité de points augmente avec le rayon de la spirale comme décrit dans la section 4.4. La photographie 5.9 de droite montre les résultats de cette expériences. Les deux séquences de gauche sont effectuées avec correction de mouvement (pour lesquelles l'angulation totale est la somme de l'angulation due au mode suivi du mouvement et celle due au mode spirale) et les deux de droite sans (mode spirale uniquement). Pour les deux séquences supérieures, nous avons fixé le diamètre de la nécrose à 0,8 *cm*. Ce diamètre a été fixé à 1,2 *cm* pour les séquences inférieures. Les paramètres des séquences ont été choisis de cette manière car lorsque le mode correction du mouvement est éteint, nous nous trouvons en dessous du seuil de nécrose. Alors que pour les deux séquences avec correction du mouvement, nous obtenons deux nécroses étendues. Leur définition n'est pas aussi nette que lors de l'expérience *in-vitro* de la section 4.4 car les contraintes de ce protocole ont aussi un effet sur l'angulation électronique du faisceau ultrasonore.

5.4 Discussion, conclusion et perspectives

Les études préliminaires du chapitre 4 nous ont permis de développer trois outils importants pour la thérapie des organes abdominaux. Le premier de ces modules nous permet en utilisant une formation de voie adaptée de focaliser à-travers les côtes . Le second nous permet d'estimer en temps réel et en 3D le mouvement de l'organe tout en angulant électroniquement le faisceau ultrasonore afin de cibler la même zone d'intérêt. Dernièrement un mode pour traiter des zones étendues a été développé en optimisant le rendement et le temps de cycle.

L'étude présentée dans ce chapitre a permis de démontrer la potentialité d'une thérapie ultrasonore des organes abdominaux utilisant de manière conjointe ces trois modules. Des expériences *in-vitro* ont été menées dans ce but montrant dans un premier temps que malgré des contraintes supplémentaires induites par les côtes (diffraction du front d'onde due aux espaces intercostaux et extinction de certaines voies) notre système est capable d'estimer et de suivre le mouvement du point visé (erreur moyenne sur chaque axe inférieure à 0,1 mm, voir tableau 5.1). Des nécroses ponctuelles ont pu ainsi être induites. Une dernière série d'expériences a permis de montrer que l'utilisation du mode spirale pouvait être aussi envisagé afin de générer des nécroses étendues (des nécroses de dimension égale à 1,2 cm dans le plan focal ont ainsi été induites). (On note toutefois que les nécroses induites sont moins définies que lors des tests des différents modules indépendamment en raison des contraintes supplémentaires précédemment citées.)

Ce travail ouvre des perspectives intéressantes pour développer de nouveaux systèmes de thérapie par ultrasons des organes abdominaux. Par rapport aux procédés existants, notre méthode totalement non-invasive permet d'optimiser le temps de traitement (le seuil de nécrose est atteint plus rapidement lorsque le faisceau reste bien calé sur sa cible) et le temps de cycle (en comparaison avec des méthodes basées sur le respiratory gating). De plus notre protocole limite considérablement le risque de brûlure : élévation moyenne sur les côtes de $0,3^{\circ}C$ durant le traitement contre $5,9^{\circ}C$ en utilisant une loi classique de focalisation. Dernièrement, le mode spirale est capable de traiter la totalité du volume des tumeurs solides du foie candidates aux ultrasons localisés de forte intensité.

Chapitre 6

Conclusion générale et perspectives

Tout au long de cette thèse de nouvelles méthodes entièrement non-invasives ont été développées pour la thérapie par ultrasons focalisés. Ces derniers sont déjà couramment utilisés pour le traitement du cancer de la prostate, du cancer du sein et des fibromes utérins. Il apparait à l'issue de cette thèse que d'autres organes, jusqu'à présent peu ou pas accessibles pourraient bénéficier du même traitement. Les travaux effectués durant cette thèse se sont articulés autour de deux principales thématiques commercialement inexplorées : la thérapie ultrasonore du cerveau et la thérapie ultrasonore des organes abdominaux.

Dans la première partie de cette thèse, un nouveau protocole totalement non-invasif a été mis au point pour la thérapie ultrasonore du cerveau. Cette technique est basée sur la cartographie rayon X du crâne et une généralisation du retournement temporel. La focalisation adaptative par retournement temporel avait déjà été testée *in-vitro* et *in-vivo* mais présente le désavantage d'être intrusive (insertion d'une source acoustique au point cible). La modélisation des propriétés acoustiques ont permis de prédire les aberrations provoquées lors du passage de l'onde acoustique. Cette prédiction consiste à simuler la phase aller du retournement temporel à partir d'un point source virtuel. Le protocole complet a été validé *in-vitro* sur des crânes de primates (macaque et homme). Il a ainsi été montré que, par cette méthode totalement non-invasive, 80% de l'énergie acoustique au foyer pouvait être restaurée en comparaison avec le retournement temporel classique. Cette étude a aussi prouvé que l'idée généralement admise par la communauté scientifique (basses fréquences plus adaptées à cette application) était biaisée ; l'utilisation d'une fréquence plus haute nous permettant de limiter les risques d'hémorragies durant le traitement.

Ce protocole a ensuite été validé lors d'une campagne *in-vivo* sur des macaques. Cette série d'expériences a été concluante : l'induction non-invasive d'une nécrose de coagulation par ultrasons au travers de la boîte crânienne d'un animal est une première mondiale. De plus les résultats des exames IRM et anatomopathologiques ont été concordants avec nos estimations. Dernièrement l'analyse neurologique post-opératoire des singes a montré que les effets secondaires ont été peu importants dans des conditions normales de traitement. Toutefois cette étude

a mis en lumière la nécessité d'un contrôle IRM de température durant le traitement. Cet axe de recherche est actuellement à l'étude en collaboration avec Supersonic Imagine (Aix-en-Provence, France).

Dans la seconde partie de cette thèse, trois différents modules pour la thérapie ultrasonore ont été développés. Le mode correction du mouvement mis au point par Mathieu Pernot [36, 128] lors de sa thèse a été étudié. Cette technique permettant d'estimer le mouvement en trois dimensions de l'organe ciblé, a été adaptée à la sonde portative 192 éléments puis testée *in-vitro* et *in-vivo* sur des porcs. De nouvelles méthodes de formation de voies basées sur le retournement temporel ou les capacités d'imagerie de notre sonde thérapeutique ont été explorées afin de pouvoir focaliser à-travers la cage thoracique tout en évitant le risque de brûlure. Dernièrement un mode permettant de traiter des zones d'intérêt plus larges, en optimisant le temps de traitement, a été validé.

Un protocole complet utilisant ces trois modes de manière conjointe a finalement été mis au point puis testé *in-vitro*. Les résultats encourageants de ce travail ouvrent des perspectives intéressantes pour développer de nouveaux systèmes de thérapie par ultrasons des organes abdominaux, optimisant le temps de traitement, le temps de cycle et limitant le risque de brûlure durant le traitement.

Publications

F Vignon, F Marquet, D Cassereau, M Fink, JF Aubry and P Gouedard. Reflection and time-reversal of ultrasonic waves in the vicinity of the Rayleigh angle at a fluid-solid interface. *J Acoust Soc Am*, 118(5) : 3145-3153, 2005.

M Pernot, JF Aubry, M Tanter, AL Boch, F Marquet, M Kujas, D Seilhean and M Fink. In vivo transcranial brain surgery with an ultrasonic time reversal mirror. *J Neurosurg*, 106(6) : 1061-1066, 2007.

M Tanter, M Pernot, JF Aubry, G Montaldo, F Marquet and M Fink. Compensating for bone interfaces and respiratory motion in high-intensity focused ultrasound. *Int J Hyperthermia*, 23(2) : 141-151, 2007.

JF Aubry, M Pernot, F Marquet, M Tanter and M Fink. Transcostal high-intensity-focused ultrasound : ex vivo adaptive focusing feasibility study. *Phys Med Biol*, 53 : 2937-2951, 2008.

F Marquet, M Pernot, JF Aubry, G Montaldo, L Marsac, M Tanter and M Fink. Non invasive transcranial ultrasound therapy based on 3D CT scan : protocol validation and in vitro results. *Phys Med Biol*, 54 : 2597-2613 , 2009.

Publications à venir

JF Aubry, M Pernot, AL Boch, F Marquet, M Tanter, G Montaldo, D Seihlean and M Fink. Non invasive ultrasonic surgery of the brain guided by CT scans : a monkey study. *J Neurosurg*, soumis.

F Marquet, JF Aubry, M Pernot and M Tanter. Transcostal focusing using real-time movement correction and spiral trajectory. *Phys Med Biol*, soumis.

Conférences

F Marquet, M Pernot, JF Aubry, G Montaldo, M Tanter and M Fink. In vivo non-invasive 3D motion tracking with ultrasound. *6th International Symposium on Therapeutic Ultrasound*, Oxford, Aout 2006.

F Marquet, M Pernot, JF Aubry, G Montaldo, M Tanter and M Fink. Non-invasive transcranial ultrasound therapy guided by CT-scans. *IEEE EMBS Proceedings*, New-York, Sep 2006.

F Marquet, M Pernot, JF Aubry, G Montaldo, M Tanter and M Fink. In-vivo non-invasive motion tracking and correction in High Intensity Focused Ultrasound therapy. *IEEE EMBS Proceedings*, New-York, Sep 2006.

M Tanter, JF Aubry, M Pernot, F Marquet, R Sinkus and M Fink. New Devices and Promising approaches for Clinical H.I.F.U. Applications. *6th International Symposium on Therapeutic Ultrasound*, Oxford, May 2007.

JF Aubry, M Pernot, M Tanter, G Montaldo, F Marquet and M Fink. Ultrasonic brain therapy : dream or reality ? *7th International Symposium on Therapeutic Ultrasound*, Seoul, Jun 2007.

M Pernot, JF Aubry, M Tanter, F Marquet, G Montaldo, AL Boch, M Kujas, D Seilhean and M Fink. High Power Phased Array Prototype for Clinical High Intensity Focused Ultrasound : Applications to Transcostal and Transcranial Therapy. *IEEE EMBS Proceedings*, Lyon, Aug 2007.

F Marquet, M Pernot, JF Aubry, G Montaldo, M Tanter, A Boch, M Kujas, D Seilhean and M Fink. Non Invasive Ultrasonic Transcranial Brain Therapy Based On Ct Scan : In Vitro And In Vivo Investigation On Monkeys. *IEEE Ultrasonics International Conference*, New-York, Oct 2007.

Bibliographie

[1] J.G. Lynn and T.J. Putnam. Histological and cerebral lesions produced by focused ultrasound. *Am J Path*, 20 :637–649, 1944.

[2] W. J. Fry, W. H. Mosberg, J. W. Barnard, and F. J. Fry. Production of focal destructive lesions in the central nervous system with ultrasound. *J Neurosurg*, 11(5) :471–478, 1954.

[3] W. J. Fry and F. J. Fry. Fundamental neurological research and human neurosurgery using intense ultrasound. *Ire Trans Med Electron*, 7(3) :166–181, 1960.

[4] F. L. Lizzi, D. J. Coleman, J. Driller, L. A. Franzen, and M. Leopold. Effects of pulsed ultrasound on ocular tissue. *Ultrasound Med Biol*, 7(3) :245–250, 1981.

[5] R. H. Silverman, B. Vogelsang, M. J. Rondeau, and D. J. Coleman. Therapeutic ultrasound for the treatment of glaucoma. *Am J Ophthalmol*, 111(3) :327–337, Mar 1991.

[6] A. Gelet, J. Y. Chapelon, J. Margonari, Y. Theillère, F. Gorry, R. Souchon, and R. Bouvier. High-intensity focused ultrasound experimentation on human benign prostatic hypertrophy. *Eur Urol*, 23 Suppl 1 :44–47, 1993.

[7] S. Madersbacher, C. Kratzik, M. Susani, and M. Marberger. Tissue ablation in benign prostatic hyperplasia with high intensity focused ultrasound. *J Urol*, 152(6 Pt 1) :1956–60 ; discussion 1960–1, Dec 1994.

[8] N. T. Sanghvi, R. S. Foster, R. Bihrle, R. Casey, T. Uchida, M. H. Phillips, J. Syrus, A. V. Zaitsev, K. W. Marich, and F. J. Fry. Noninvasive surgery of prostate tissue by high intensity focused ultrasound : an updated report. *Eur J Ultrasound*, 9(1) :19–29, Mar 1999.

[9] S. Madersbacher, M. Pedevilla, L. Vingers, M. Susani, and M. Marberger. Effect of high-intensity focused ultrasound on human prostate cancer in vivo. *Cancer Res*, 55(15) :3346–3351, Aug 1995.

[10] A. Gelet, J. Y. Chapelon, R. Bouvier, R. Souchon, C. Pangaud, A. F. Abdelrahim, D. Cathignol, and J. M. Dubernard. Treatment of prostate cancer with transrectal focused ultrasound : early clinical experience. *Eur Urol*, 29(2) :174–183, 1996.

[11] Andreas Blana, Bernhard Walter, Sebastian Rogenhofer, and Wolf F Wieland. High-intensity focused ultrasound for the treatment of localized prostate cancer : 5-year experience. *Urology*, 63(2) :297–300, Feb 2004.

[12] Albert Gelet, Jean Yves Chapelon, Laura Poissonnier, Raymonde Bouvier, Olivier Rouvière, Laura Curiel, Marc Janier, and Guy Vallancien. Local recurrence of prostate cancer after external beam radiotherapy : early experience of salvage therapy using high-intensity focused ultrasonography. *Urology*, 63(4) :625–629, Apr 2004.

[13] Laura Poissonnier, Jean-Yves Chapelon, Olivier Rouvière, Laura Curiel, Raymonde Bouvier, Xavier Martin, Jean Michel Dubernard, and Albert Gelet. Control of prostate cancer by transrectal hifu in 227 patients. *Eur Urol*, 51(2) :381–387, Feb 2007.

[14] C. Kratzik, G. Schatzl, J. Lackner, and M. Marberger. Transcutaneous high-intensity focused ultrasonography can cure testicular cancer in solitary testis. *Urology*, 67(6) :1269–1273, Jun 2006.

[15] G. Vallancien, E. Chartier-Kastler, M. Harouni, D. Chopin, and J. Bougaran. Focused extracorporeal pyrotherapy : experimental study and feasibility in man. *Semin Urol*, 11(1) :7–9, Feb 1993.

[16] L. Chen, G. ter Haar, D. Robertson, J.P. Bensted, and C.R. Hill. Histological study of normal and tumor-bearing liver treated with focused ultrasound. *Ultrasound Med Biol*, 25(5) :847–856, 1999.

[17] Feng Wu, Zhi-Biao Wang, Wen-Zhi Chen, Wei Wang, Yongzhong Gui, Ming Zhang, Guoqiang Zheng, Yongjian Zhou, Guoliang Xu, Ming Li, Chengwu Zhang, Huiyi Ye, and Ruo Feng. Extracorporeal high intensity focused ultrasound ablation in the treatment of 1038 patients with solid carcinomas in china : an overview. *Ultrason Sonochem*, 11(3-4) :149–154, May 2004.

[18] F. C. Vimeux, J. A. De Zwart, J. Palussiére, R. Fawaz, C. Delalande, P. Canioni, N. Grenier, and C. T. Moonen. Real-time control of focused ultrasound heating based on rapid mr thermometry. *Invest Radiol*, 34(3) :190–193, Mar 1999.

[19] Arthur H Chan, Victor Y Fujimoto, Donald E Moore, Roy W Martin, and Shahram Vaezy. An image-guided high intensity focused ultrasound device for uterine fibroids treatment. *Med Phys*, 29(11) :2611–2620, Nov 2002.

[20] Clare M C Tempany, Elizabeth A Stewart, Nathan McDannold, Bradley J Quade, Ferenc A Jolesz, and Kullervo Hynynen. Mr imaging-guided focused ultrasound surgery of uterine leiomyomas : a feasibility study. *Radiology*, 226(3) :897–905, Mar 2003.

[21] Elizabeth A Stewart, Wladyslaw M W Gedroyc, Clare M C Tempany, Bradley J Quade, Yael Inbar, Tilman Ehrenstein, Asher Shushan, Jonathan T Hindley, Robert D Goldin, Matthias David, Miri Sklair, and Jaron Rabinovici. Focused ultrasound treatment of uterine fibroid tumors : safety and feasibility of a noninvasive thermoablative technique. *Am J Obstet Gynecol*, 189(1) :48–54, Jul 2003.

[22] David Gianfelice, Abdesslem Khiat, Mourad Amara, Assia Belblidia, and Yvan Boulanger. Mr imaging-guided focused ultrasound surgery of breast cancer : correlation of dynamic contrast-enhanced mri with histopathologic findings. *Breast Cancer Res Treat*, 82(2) :93–101, Nov 2003.

[23] Hidemi Furusawa, Kiyoshi Namba, Hiroshi Nakahara, Chiaki Tanaka, Yukiko Yasuda, Emiko Hirabara, Mikiko Imahariyama, and Kansei Komaki. The evolving non-surgical ablation of breast cancer : Mr guided focused ultrasound (mrgfus). *Breast Cancer*, 14(1) :55–58, 2007.

[24] Atsuya Okada, Takamichi Murakami, Koji Mikami, Hiromitsu Onishi, Noboru Tanigawa, Taro Marukawa, and Hironobu Nakamura. A case of hepatocellular carcinoma treated by mr-guided focused ultrasound ablation with respiratory gating. *Magn Reson Med Sci*, 5(3) :167–171, Oct 2006.

[25] Doron Kopelman, Yael Inbar, Arik Hanannel, David Freundlich, David Castel, Azriel Perel, Adrian Greenfeld, Tal Salamon, Merab Sareli, Adrian Valeanu, and Moshe Papa. Magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery (mrgfus) : ablation of liver tissue in a porcine model. *Eur J Radiol*, 59(2) :157–162, Aug 2006.

[26] R. Catane, A. Beck, Y. Inbar, T. Rabin, N. Shabshin, S. Hengst, R. M. Pfeffer, A. Hanannel, O. Dogadkin, B. Liberman, and D. Kopelman. Mr-guided focused ultrasound surgery (mrgfus) for the palliation of pain in patients with bone metastases–preliminary clinical experience. *Ann Oncol*, 18(1) :163–167, Jan 2007.

[27] G. ter Haar and C. Coussios. High intesity focused ultrasound : past, present and future. *Int J Hyperthermia*, 23(2) :85–87, 2007.

[28] J. L. Thomas and M. A. Fink. Ultrasonic beam focusing through tissue inhomogeneities with a time reversal mirror : application to transskull therapy. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 43(6) :1122–1129, Nov. 1996.

[29] M. Tanter, J. L. Thomas, and M. Fink. Focusing and steering through absorbing and aberrating layers : application to ultrasonic propagation through the skull. *J Acoust Soc Am*, 103(5 Pt 1) :2403–2410, May 1998.

[30] K. Hynynen and J. Sun. Transskull ultrasound therapy : the feasibility of using image derived skull thickness information to correct the phase distortion. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 46 :752–755, 1999.

[31] M. Tanter, J. L. Thomas, and M. Fink. Time reversal and the inverse filter. *J Acoust Soc Am*, 108(1) :223–234, Jul 2000.

[32] M. Tanter, J. F. Aubry, J. Gerber, J. L. Thomas, and M. Fink. Optimal focusing by spatio-temporal inverse filter. i. basic principles. *J Acoust Soc Am*, 110(1) :37–47, Jul 2001.

[33] J. F. Aubry, M. Tanter, J. Gerber, J. L. Thomas, and M. Fink. Optimal focusing by spatio-temporal inverse filter. ii. experiments. application to focusing through absorbing and reverberating media. *J Acoust Soc Am*, 110(1) :48–58, Jul 2001.

[34] François Vignon, Julien de Rosny, Jean-François Aubry, and Mathias Fink. Optimal adaptive focusing through heterogeneous media with the minimally invasive inverse filter. *J Acoust Soc Am*, 122(5) :2715–2724, Nov 2007.

[35] J.W. Goodman. *Statiscal Optics*. Wiley, 1985.

[36] M. Pernot. *Nouvelles techniques de thérapie ultrasonore et de monitoring*. PhD thesis, Paris VII Denis Diderot, 2004.

[37] David Melodelima, Jean Yves Chapelon, Yves Theillère, and Dominique Cathignol. Combination of thermal and cavitation effects to generate deep lesions with an endocavitary applicator using a plane transducer : ex vivo studies. *Ultrasound Med Biol*, 30(1) :103–111, Jan 2004.

[38] J. Cameron. *Pysical properties of tissue. A comprehensive reference book.* London Academic Press, 1990.

[39] S. A. Sapareto and W. C. Dewey. Thermal dose determination in cancer therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 10(6) :787–800, Jun 1984.

[40] D. R. Daum and K. Hynynen. Thermal dose optimization via temporal switching in ultrasound surgery. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 45(1) :208–215, 1998.

[41] G. W. Willard. Ultrasonically induced cavitation in water : a step by step process. *J Acoust Soc Am*, 25 :669–686, 1953.

[42] T. G. Leighton. *Acoustic bubble.* Academic Press, 1997.

[43] R. E. Apfel. The role of impurities in cavitation-threshold determination. *J Acoust Soc Am*, 48(5B) :1179–1186, 1970.

[44] H. G. Flynn. Generation of transient cavities in liquids by microsecond pulses of ultrasound. *J Acoust Soc Am*, 72(6) :1926–1932, 1982.

[45] J. Y. Chapelon, J. Margonari, Y. Theillère, F. Gorry, F. Vernier, E. Blanc, and A. Gelet. Effects of high-energy focused ultrasound on kidney tissue in the rat and the dog. *Eur Urol*, 22(2) :147–152, 1992.

[46] P.P. Lele. Ultrasound : its applications in medicine and biology. *New York : Elsevier Scientific Publishing Company*, 1978.

[47] M. Tanter. *Application du retournement temporel à l'hyperthermie ultrasonore du cerveau.* PhD thesis, Paris VII Denis Diderot, 1999.

[48] J. F. Aubry. *Focalisation ultrasonore adaptative : application à l'imagerie et à la thérapie du cerveau.* PhD thesis, Paris VII Denis Diderot, 2002.

[49] R. Weissleder, A. Moore, U. Mahmood, R. Bhorade, H. Benveniste, E. A. Chiocca, and J. P. Basilion. In vivo magnetic resonance imaging of transgene expression. *Nat Med*, 6(3) :351–355, Mar 2000.

[50] D. P. Madio, P. van Gelderen, A. W. Olson, J. A. de Zwart, T. W. Fawcett, N. J. Holbrook, M. Mandel, and C. T. W. Moonen. On the feasibility of mri-guided focused ultrasound for local induction of gene expression. *Jmri-J Magn Reson Im*, 8(1) :101–104, 1998.

[51] C. Rome, R. Deckers, and C.T.W. Moonen. *Molecular Imaging II*, chapter The Use of Ultrasound in Transfection and Transgene Expression., pages 225–243. 2008.

[52] K. Hynynen, N. McDannold, N.A. Sheikov, F.A. Jolesz, and N. Vykhodtseva. Local and reversible blood-brain barrier disruption by noninvasive focused ultrasound at frequencies suitable for trans-skull sonications. *NeuroImage*, 24(1) :12–20, 2005.

[53] James J Choi, Mathieu Pernot, Scott A Small, and Elisa E Konofagou. Noninvasive, transcranial and localized opening of the blood-brain barrier using focused ultrasound in mice. *Ultrasound Med Biol*, 33(1) :95–104, Jan 2007.

[54] D. Cathignol, J. Tavakkoli, and J.L. Mestas. Lithotripsie extracorporelle. *ITBM-RBM*, 21 :4–10, 2000.

[55] W. Sass, M. Bräunlich, H. P. Dreyer, E. Matura, W. Folberth, H. G. Preismeyer, and J. Seifert. The mechanisms of stone disintegration by shock waves. *Ultrasound Med Biol*, 17(3) :239–243, 1991.

[56] Zhen Xu, Timothy L Hall, J. Brian Fowlkes, and Charles A Cain. Effects of acoustic parameters on bubble cloud dynamics in ultrasound tissue erosion (histotripsy). *J Acoust Soc Am*, 122(1) :229–236, Jul 2007.

[57] F. Prat, J. Y. Chapelon, F. Abou el Fadil, A. Sibille, Y. Theillière, T. Ponchon, and D. Cathignol. Focused liver ablation by cavitation in the rabbit : a potential new method of extracorporeal treatment. *Gut*, 35(3) :395–400, Mar 1994.

[58] A.M. Lake, T.L. Hall, K. Kieran, J.B. Fowlkes, C.A. Cain, and W.W. Roberts. Histotripsy : minimally invasive technology for prostatic tissue ablation in an in vivo canine model. *Urology*, 72(3) :682–686, 2008.

[59] L. R. Caplan. Hemmorrhage into embolic brain infarcts. *Pharmacotherapy*, 19(2) :125–127, 1999.

[60] K. Benchenane, J. P. Lopez-Atalaya, M. Fernandez-Monreal, O. Touzani, and D.Vivien. Equivocal roles of tissue-plasminogen activator in stroke-induced injury. *Trends in Neurosciences*, 27(3) :155–160, 2004.

[61] C. G. Lauer, R. Burge, D. B. Tang, B. G. Bass, E. R. Gomez, and B. M. Alving. Effect of ultrasound on tissue-type plasminogen activator-induced thrombolysis. *Circulation*, 86(4) :1257–1264, Oct 1992.

[62] R. Kornowski, R. S. Meltzer, A. Chernine, Z. Vered, and A. Battler. Does external ultrasound accelerate thrombolysis ? results from a rabbit model. *Circulation*, 89(1) :339–344, Jan 1994.

[63] C. W. Francis, A. Blinc, S. Lee, and C. Cox. Ultrasound accelerates transport of recombinant tissue plasminogen activator into clots. *Ultrasound Med Biol*, 21(3) :419–424, 1995.

[64] D. N. White, J. M. Clark, D. A. White, J. K. Campbell, K. Bahuleyan, A. S. Kraus, and R. A. Brinker. The deformation of the ultrasonic field in passage across the living and cadaver head. *Med Biol Eng*, 7(6) :607–618, Nov 1969.

[65] J. W. Barnard, W. J. Fry., F. J. Fry., and J. F. Brennan. Small localized ultrasonic lesions in the white and gray matter of the cat brain. *AMA Arch Neurol Psychiatry*, 75(1) :15–35, Jan 1956.

[66] F. J. Fry, N. T. Sanghvi, R. F. Morris, S. Smithson, L. Atkinson, K. Dines, T. Franklin, and J. Hastings. A focused ultrasound system for tissue volume ablation in deep seated brain sites. In *Proc. IEEE 1986 Ultrasonics Symposium*, pages 1001–1004, 1986.

[67] N. I. Vykhodtseva, K. Hynynen, and C. Damianou. Pulse duration and peak intensity during focused ultrasound surgery : theoretical and experimental effects in rabbit brain in vivo. *Ultrasound Med Biol*, 20(9) :987–1000, 1994.

[68] Kullervo Hynynen, Nathan McDannold, Heather Martin, Ferenc A Jolesz, and Natalia Vykhodtseva. The threshold for brain damage in rabbits induced by bursts of ultrasound in the presence of an ultrasound contrast agent (optison). *Ultrasound Med Biol*, 29(3) :473–481, Mar 2003.

[69] Nathan McDannold, Mark Moss, Ron Killiany, Douglas L Rosene, Randy L King, Ferenc A Jolesz, and Kullervo Hynynen. Mri-guided focused ultrasound surgery in the brain : tests in a primate model. *Magn Reson Med*, 49(6) :1188–1191, Jun 2003.

[70] D.J. Phillips, S. Smith, O. Von Ramm, and F. Thurstone. *Acoustical holography*, chapter Sampled aperture techniques applied to b-mode echoencephalography, pages 103–119. Plenum Press, 1975.

[71] F. J. Fry. Transkull transmission of an intense focused ultrasonic beam. *Ultrasound Med Biol*, 3(2-3) :179–184, 1977.

[72] F. J. Fry and S. A. Goss. Further studies of the transkull transmission of an intense focused ultrasonic beam : lesion production at 500 khz. *Ultrasound Med Biol*, 6(1) :33–38, 1980.

[73] F. J. Fry, S. A. Goss, and J. T. Patrick. Transkull focal lesions in cat brain produced by ultrasound. *J Neurosurg*, 54(5) :659–663, May 1981.

[74] J.P. Do-Huu and P. Hartemann. Annular array transducer for deep acoustic hyperthermia. In *Proc. Ultrasonics Symposium*, pages 705–710, 1981.

[75] K. B. Ocheltree, P. J. Benkeser, L. A. Frizzell, and C. A. Cain. An ultrasonic phased array applicator for hyperthermia. *IEEE Trans Son Ultrason*, 31(5) :526–526, Sep 1984.

[76] C. J. Diederich and K. Hynynen. The feasibility of using electrically focused ultrasound arrays to induce deep hyperthermia via body cavities. *IEEE Ultrason Ferro Freq Contr*, 38(3) :207–219, May 1991.

[77] K. Hynynen and F. A. Jolesz. Demonstration of potential noninvasive ultrasound brain therapy through an intact skull. *Ultrasound Med Biol*, 24(2) :275–283, Feb 1998.

[78] S. W. Smith, G. E. Trahey, and O. T. von Ramm. Phased array ultrasound imaging through planar tissue layers. *Ultrasound Med Biol*, 12(3) :229–243, Mar 1986.

[79] J. Sun and K. Hynynen. The potential of transskull ultrasound therapy and surgery using the maximum available skull surface area. *J Acoust Soc Am*, 105(4) :2519–2527, Apr 1999.

[80] Michael Daffertshofer, Achim Gass, Peter Ringleb, Matthias Sitzer, Ulrich Sliwka, Thomas Els, Oliver Sedlaczek, Walter J Koroshetz, and Michael G Hennerici. Transcranial low-frequency ultrasound-mediated thrombolysis in brain ischemia : increased risk of hemorrhage with combined ultrasound and tissue plasminogen activator : results of a phase ii clinical trial. *Stroke*, 36(7) :1441–1446, Jul 2005.

[81] C. Baron, J.F. Aubry, M. Tanter, S. Meairs, and M. Fink. Simulation of intracranial acoustic fields in clinical trials of sonothrombolysis. *Ultrasound Med Biol*, 2008 (submitted).

[82] F. Jolesz. Mri-guided thermal ablations of brain tumors – clinical experience. In *MRgFUS Symposium*, 2008.

[83] G. T. Clement, J. Sun, T. Giesecke, and K. Hynynen. A hemisphere array for non-invasive ultrasound brain therapy and surgery. *Phys Med Biol*, 45(12) :3707–3719, Dec 2000.

[84] Emmanuel Bossy, Pascal Laugier, Françoise Peyrin, and Frédéric Padilla. Attenuation in trabecular bone : A comparison between numerical simulation and experimental results in human femur. *J Acoust Soc Am*, 122(4) :2469–2475, Oct 2007.

[85] E. S. Ebbini and C. A. Cain. A spherical-section ultrasound phased array applicator for deep localized hyperthermia. *Biomed Eng IEEE Trans*, 38(7) :634–643, July 1991.

[86] Mathieu Pernot, Jean-Francois Aubry, Mickael Tanter, Anne-Laure Boch, Fabrice Marquet, Michele Kujas, Danielle Seilhean, and Mathias Fink. In vivo transcranial brain surgery with an ultrasonic time reversal mirror. *J Neurosurg*, 106(6) :1061–1066, Jun 2007.

[87] J. F. Aubry, M. Tanter, M. Pernot, J. L. Thomas, and M. Fink. Experimental demonstration of noninvasive transskull adaptive focusing based on prior computed tomography scans. *J Acoust Soc Am*, 113(1) :84–93, Jan 2003.

[88] G. T. Clement and K. Hynynen. A non-invasive method for focusing ultrasound through the human skull. *Phys Med Biol*, 47(8) :1219–1236, Apr 2002.

[89] A. W. Lightstone, Stanley H Benedict, Frank J Bova, Timothy D Solberg, Robin L Stern, and American Association of Physicists in Medicine Radiation Therapy Committee. Intracranial stereotactic positioning systems : Report of the american association of physicists in medicine radiation therapy committee task group no. 68. *Med Phys*, 32(7) :2380–2398, Jul 2005.

[90] L. Leskell. Stereotactic radiosurgery. *J Neurology Neurosurgery Psychiatry*, 46 :797–803, 1983.

[91] T. J. Haire and C. M. Langton. Biot theory : a review of its application to ultrasound propagation through cancellous bone. *Bone*, 24(4) :291–295, Apr 1999.

[92] D. R. Carter and W. C. Hayes. The compressive behavior of bone as a two-phase porous structure. *J Bone Joint Surg Am*, 59(7) :954–962, Oct 1977.

[93] J. Virieux. P-sv wave propagation in heterogeneous media : Velocity-stress finite-difference method. *Geophysics*, 51(4) :889–901, 1986.

[94] J.P Berenger. A perfectly matched layer for the absorption of electromagnetic waves. *J Comp Phy*, 114 :185–200, 1994.

[95] M. Hayner and K. Hynynen. Numerical analysis of ultrasonic transmission and absorption of oblique plane waves through the human skull. *J Acoust Soc Am*, 110(6) :3319–3330, Dec 2001.

[96] Mathias Fink, Gabriel Montaldo, and Mickael Tanter. Time-reversal acoustics in biomedical engineering. *Annu Rev Biomed Eng*, 5 :465–497, 2003.

[97] F. J. Fry and J. E. Barger. Acoustical properties of the human skull. *J Acoust Soc Am*, 63(5) :1576–1590, May 1978.

[98] K. Hynynen, A. Darkazanli, E. Unger, and J. F. Schenck. Mri-guided noninvasive ultrasound surgery. *Med Phys*, 20(1) :107–115, 1993.

[99] W. C. Dewey. Arrhenius relationships from the molecule and cell to the clinic. *Int J Hyperthermia*, 10(4) :457–483, 1994.

[100] Maged M Elwassif, Qingjun Kong, Maribel Vazquez, and Marom Bikson. Bio-heat transfer model of deep brain stimulation induced temperature changes. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 1 :3580–3583, 2006.

[101] B. Larrat, M. Pernot, J. F. Aubry, R. Sinkus, M. Tanter, and M. Fink. Radiation force localization of hifu therapeutic beams coupled with magnetic resonance-elastography treatment monitoring : In vivo application to the rat brain. In *IEEE Ultrasonic Symposium*, 2008.

[102] B. Larrat, M. Pernot, J. F. Aubry, R. Sinkus, D. Seilhean, Y. Marie, A.L. Boch, M. Tanter, and M. Fink. Acoustic radiation force targeting temperature monitoring and elastography control of hifu using mri : in-vivo experiments in the rat brain. *Phys Med Biol*, 2009 (submitted).

[103] J.E. Kennedy, R.L. Clarke, and G. ter Haar. The effects of absorbers such as ribs in the hifu beam-path on the focal profile. *2nd Int. Symp. on Therapeutic Ultrasound*, pages 185–192, 2002.

[104] S. A. Goss, L. A. Frizzell, and F. Dunn. Ultrasonic absorption and attenuation in mammalian tissues. *Ultrasound Med Biol*, 5(2) :181–186, 1979.

[105] D. R. Daum, N. B. Smith, R. King, and K. Hynynen. In vivo demonstration of noninvasive thermal surgery of the liver and kidney using an ultrasonic phased array. *Ultrasound Med Biol*, 25(7) :1087–1098, Sep 1999.

[106] Feng Wu, Zhi-Biao Wang, Wen-Zhi Chen, Hui Zhu, Jin Bai, Jian-Zhong Zou, Ke-Quan Li, Cheng-Bing Jin, Fang-Lin Xie, and Hai-Bing Su. Extracorporeal high intensity focused ultrasound ablation in the treatment of patients with large hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol*, 11(12) :1061–1069, Dec 2004.

[107] J. E. Kennedy, F. Wu, G. R. ter Haar, F. V. Gleeson, R. R. Phillips, M. R. Middleton, and D. Cranston. High-intensity focused ultrasound for the treatment of liver tumours. *Ultrasonics*, 42(1-9) :931–935, Apr 2004.

[108] Jian-Jun Li, Guo-Liang Xu, Mo-Fa Gu, Guang-Yu Luo, Zhang Rong, Pei-Hong Wu, and Jian-Chuan Xia. Complications of high intensity focused ultrasound in patients with recurrent and metastatic abdominal tumors. *World J Gastroenterol*, 13(19) :2747–2751, May 2007.

[109] R. J. McGough, M. L. Kessler, E. S. Ebbini, and C. A. Cain. Treatment planning for hyperthermia with ultrasound phased arrays. *IEEE Trans Ultrason Ferroelec Freq Contr*, 43(6) :1074–1084, Nov. 1996.

[110] Y. Y. Botros, J. L. Volakis, P. VanBaren, and E. S. Ebbini. A hybrid computational model for ultrasound phased-array heating in presence of strongly scattering obstacles. *IEEE Trans Biomed Eng*, 44(11) :1039–1050, Nov. 1997.

[111] Y. Y. Botros, E. S. Ebbini, and J. L. Volakis. Two-step hybrid virtual array ray (var) technique for focusing through the rib cage. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 45(4) :989–1000, July 1998.

[112] John Civale, Robert Clarke, Ian Rivens, and Gail ter Haar. The use of a segmented transducer for rib sparing in hifu treatments. *Ultrasound Med Biol*, 32(11) :1753–1761, Nov 2006.

[113] D. R. Daum, M. T. Buchanan, T. Fjield, and K. Hynynen. Design and evaluation of a feedback based phased array system for ultrasound surgery. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 45(2) :431–438, 1998.

[114] J. Y. Chapelon, D. Cathignol, C. Cain, E. Ebbini, J. U. Kluiwstra, O. A. Sapozhnikov, G. Fleury, R. Berriet, L. Chupin, and J. L. Guey. New piezoelectric transducers for therapeutic ultrasound. *Ultrasound Med Biol*, 26(1) :153–159, Jan 2000.

[115] Emad S Ebbini, Hui Yao, and Ajay Shrestha. Dual-mode ultrasound phased arrays for image-guided surgery. *Ultrason Imaging*, 28(2) :65–82, Apr 2006.

[116] M. Tanter, M. Pernot, J. F. Aubry, G. Montaldo, F. Marquet, and M. Fink. Compensating for bone interfaces and respiratory motion in high-intensity focused ultrasound. *Int J Hyperthermia*, 23(2) :141–151, Mar 2007.

[117] P. J. Bryan, S. Custar, J. R. Haaga, and V. Balsara. Respiratory movement of the pancreas : an ultrasonic study. *J Ultrasound Med*, 3(7) :317–320, Jul 1984.

[118] C. S. Ross, D. H. Hussey, E. C. Pennington, W. Stanford, and J. F. Doornbos. Analysis of movement of intrathoracic neoplasms using ultrafast computerized tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 18(3) :671–677, Mar 1990.

[119] S. C. Davies, A. L. Hill, R. B. Holmes, M. Halliwell, and P. C. Jackson. Ultrasound quantitation of respiratory organ motion in the upper abdomen. *Br J Radiol*, 67(803) :1096–1102, Nov 1994.

[120] M. Allen, I. Rivens, A. Visioli, and G. ter Haar. Focused ultrasound surgery (fus) : a noninvasive technique for the thermal ablation of liver metastases. In *International Symposium on Therapeutic Ultrasound*, 2002.

[121] H. D. Kubo and B. C. Hill. Respiration gated radiotherapy treatment : a technical study. *Phys Med Biol*, 41(1) :83–91, Jan 1996.

[122] H. Shirato, S. Shimizu, T. Kunieda, K. Kitamura, M. van Herk, K. Kagei, T. Nishioka, S. Hashimoto, K. Fujita, H. Aoyama, K. Tsuchiya, K. Kudo, and K. Miyasaka. Physical aspects of a real-time tumor-tracking system for gated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 48(4) :1187–1195, Nov 2000.

[123] X. Allen Li, Christopher Stepaniak, and Elizabeth Gore. Technical and dosimetric aspects of respiratory gating using a pressure-sensor motion monitoring system. *Med Phys*, 33(1) :145–154, Jan 2006.

[124] David Melodelima, William A N'Djin, Hubert Parmentier, Michel Rivoire, and Jean-Yves Chapelon. Toric hifu transducer for large thermal ablation. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2007 :230–233, 2007.

[125] W.A. N'Djin. *Transducteur torique à Ultrasons Focalisés de Haute Intensité pour générer des ablations volumineuses - Applications précliniques pour le traitement des métastases hépatiques de cancers colorectaux*. PhD thesis, Université Lyon I Claude Bernard, 2008.

[126] W.A. N'Djin, N.R. Miller, J.C. Bamber, J.Y. Chapelon, and D. Melodelima. Evaluation of the effects of in-vivo liver movements on hifu standard therapies ecountered during respiratory : an in-vivo-data-based modeling. *Phys Med Biol*, 2008 (submitted).

[127] M. Pernot, J. F. Aubry, M. Tanter, J. L. Thomas, and M. Fink. High power transcranial beam steering for ultrasonic brain therapy. *Phys Med Biol*, 48(16) :2577–2589, Aug 2003.

[128] Mathieu Pernot, Mickaël Tanter, and Mathias Fink. 3-d real-time motion correction in high-intensity focused ultrasound therapy. *Ultrasound Med Biol*, 30(9) :1239–1249, Sep 2004.

[129] M. Fink. Time reversed acoustics. *Physics Today*, 20 :34–40, 1997.

[130] R. Salomir, J. Palussière, F. C. Vimeux, J. A. de Zwart, B. Quesson, M. Gauchet, P. Lelong, J. Pergrale, N. Grenier, and C. T. Moonen. Local hyperthermia with mr-guided focused ultrasound : spiral trajectory of the focal point optimized for temperature uniformity in the target region. *J Magn Reson Imaging*, 12(4) :571–583, Oct 2000.

[131] F. Vimeux, J.A. de Zwart, and R. Salomir. Deposition with focused ultrasound using a spiral heating trajectory under mr control. In *Proceedings of the ISMRM 8th Scientific Meeting and Exhibition*, 2000.

[132] R. Nasoni and T. Bowen. *Non-Invasive Temperature Measurement*, chapter Ultrasonic Speed as a Parameter for Non-Invasive Thermometry, pages 95–109. Gordon and Breach, 1989.